

Лекция № 1

Тема: Введение. Роль биологии в системе медицинского образования. **Человек в системе природы. Уровни организации живой материи.**

1. Биология как наука о закономерностях и механизмах жизнедеятельности и развития организмов, ее объекты и методы исследования.

2. Комплекс биологических наук. Место и задачи биологии и биологической этики в подготовке врача.

3. Определение понятия «жизнь». Фундаментальные свойства живого.

4. Характеристика основных уровней организации живого.

Вопрос 1. Биология – наука о жизни. Она изучает жизнь как особую форму движения материи, законы ее существования и развития. Предметом изучения биологии являются живые организмы, их строение, функции, их природные сообщества. Термин «биология», предложенный в 1802 г. впервые Ж.Б. Ламарком, происходит от двух греческих слов: *bios* — жизнь и *logos* – наука. Вместе с астрономией, физикой, химией, геологией и другими науками, изучающими природу, биология относится к числу естественных наук.

Методы биологических наук

1. Основные методы биологии

Основными частными методами в биологии являются:

- описательный,
- сравнительный,
- исторический,
- экспериментальный.

Для того чтобы выяснить сущность явлений, необходимо прежде всего собрать фактический материал и описать его. Собираание и описание фактов были главным приемом исследования в *ранний период развития биологии*, который, однако, не утратил значения и в настоящее время.

Еще в XVIII в. получил распространение *сравнительный метод*, позволяющий путем сопоставления изучать сходство и различие организмов и их частей. На принципах этого метода была основана систематика и сделано одно из крупнейших обобщений – создана клеточная теория. **Сравнительный метод** перерос в *исторический*, но не потерял своего значения и сейчас.

Исторический метод

Исторический метод выясняет закономерности появления и развития организмов, становления их структуры и функций. Утверждением в биологии исторического метода наука обязана *Ч. Дарвину*.

Экспериментальный метод

Экспериментальный метод исследования явлений природы связан с активным воздействием на них путем постановки опытов (экспериментов) в точно учитываемых условиях и путем изменения течения процессов в нужном исследователю направлении. Этот метод позволяет изучать явления изолированно и добиваться повторяемости их при воспроизведении тех же условий. Эксперимент обеспечивает не только более глубокое, чем другие методы, проникновение в сущность явлений, но и непосредственное овладение ими.

Высшей формой эксперимента является моделирование изучаемых процессов. Блестящий экспериментатор *И.П. Павлов* говорил: «Наблюдение собирает то, что ему предлагает природа, опыт же берет у природы то, что он хочет».

Комплексное использование различных методов позволяет наиболее полно познать явления и объекты природы. Происходящее в настоящее время сближение биологии с химией, физикой, математикой и кибернетикой, использование их методов для решения биологических задач оказались весьма плодотворными.

Вопрос 2. Комплекс биологических наук.

Современная биология представляет собой систему наук о живой природе. Общие закономерности развития живой природы, раскрывающие сущность жизни, ее формы и развитие, рассматривает общая биология. Соответственно объектам изучения – животным, растениям, вирусам – существуют специальные науки: зоология, ботаника, вирусология, изучающие каждую из названных групп организмов. В свою очередь, эти науки имеют разделы в зависимости от охватываемых ими объектов. Так, *ботаническими науками* являются микология (наука о грибах), альгология (наука о водорослях), бриология (наука о мхах) и т. д. К зоологическим наукам относятся: протозоология – учение о простейших, гельминтология – о паразитических червях, арахнология – о паукообразных, энтомология – о насекомых и т. д.

Классификацией живых существ занимается систематика.

Ряд биологических наук изучает морфологию, т. е. строение организмов, другие – физиологию, т. е. процессы, протекающие в живых организмах, и обмен веществ между организмами и средой. К морфологическим наукам относятся анатомия, изучающая макроскопическую организацию животных и растений, и гистология – наука о тканях и о микроскопическом строении тела.

Многие общебиологические закономерности являются предметом изучения цитологии, эмбриологии, геронтологии, генетики, экологии, дарвинизма и других наук.

Цитология – наука о клетке. Благодаря применению электронного микроскопа, новейших химических и физических методов исследования современная цитология изучает строение и жизнедеятельность клетки не только на микроскопическом, но и на субмикроскопическом, молекулярном уровне.

Эмбриология изучает закономерности индивидуальности развития организмов, развитие зародыша. *Геронтология* – учение о старении организмов и борьбе за долголетие.

Генетика – наука о закономерностях изменчивости и наследственности. Она является теоретической базой селекции микроорганизмов, культурных растений и домашних животных.

Исследование взаимодействия между организмами и окружающей их средой, обуславливающего выживание, развитие и размножение организмов, входит в *задачу экологии*. Экологическими науками являются биоценология и биогеоценология, изучающие биоценозы, т.е. устойчивые взаимообусловленные сообщества организмов и взаимоотношения биоценозов с окружающей их неживой природой. К экологии близки биogeография, выясняющая пути распространения организмов по земной поверхности, и *паразитология*, которая изучает паразитические организмы, пути их циркуляции в природе и разрабатывает способы борьбы и ликвидации возбудителей паразитарных болезней человека, домашних животных и культурных растений.

Палеонтология изучает вымершие организмы, ископаемые останки прежней жизни.

Антропология – наука о происхождении человека и его рас. Правильное понимание биологической эволюции человека невозможно без учета закономерностей развития человеческого общества, поэтому антропология является не только биологической, но и социальной наукой.

Дарвинизм, или эволюционное учение, рассматривает общие закономерности исторического развития органического мира.

Биологические науки представляют собой теоретическую основу медицины, агрономии, животноводства, а также всех тех отраслей производства, которые связаны с живыми организмами. Все биологические науки в той или иной мере являются базой для теоретической или практической медицины. Так, на основе морфологических наук развивается патологическая анатомия, на основе физиологии, биохимии и генетики – патологическая физиология. Гигиена тесно связана с физиологией, экологией и генетикой. Терапия и хирургия постоянно оперируют сведениями из области анатомии, физиологии, биохимии. Акушерство имеет тесную связь с эмбриологией. Эпидемиология опирается на достижения экологии, зоологии, паразитологии, бактериологии, вирусологии.

Во всех теоретических и практических медицинских науках используются *общебиологические закономерности*.

Связь биологии с медициной

Важность изучения биологии для медика определяется тем, что биология – это теоретическая основа медицины. «Медицина, взятая в плане теории, – это прежде всего общая биология», – писал один из крупнейших теоретиков медицины И.В. Давыдовский. Успехи медицины связаны с биологическими исследованиями, поэтому врач постоянно должен быть осведомлен о новейших достижениях биологии. Достаточно привести несколько примеров из истории науки, чтобы убедиться в тесной связи успехов медицины с открытиями, сделанными, казалось бы, в чисто теоретических областях биологии.

Учение Л. Пастера

Исследования Л. Пастера (1822–1895 гг.), доказавшие невозможность самопроизвольного зарождения жизни в современных условиях, открытие того, что гниение и брожение вызываются микроорганизмами, произвели переворот в медицине и обеспечили развитие хирургии. В практику были введены сначала *антисептика* (предупреждение заражения раны посредством химических веществ), а затем *асептика* (предупреждение загрязнения путем стерилизации предметов, соприкасающихся с раной). Это же открытие послужило стимулом к поискам возбудителей заразных болезней, а с обнаружением их связаны разработка профилактики и рационального лечения *инфекционных* болезней. Открытие клетки и изучение микроскопического строения организмов позволили глубже понять причины возникновения болезненного процесса, способствовали разработке методов диагностики и лечения. То же самое следует сказать об изучении физиологических и биохимических закономерностей. Изучение И.И. Мечниковым процессов пищеварения у низших многоклеточных организмов способствовало объяснению явлений иммунитета. Его исследования по межвидовой борьбе у микроорганизмов привели к открытию *антибиотиков*, используемых для лечения многих болезней.

Филогенетический принцип

Следует помнить, что человек выделился из животного мира. Структура и функции человеческого организма, в том числе защитные механизмы, – результат длительных эволюционных преобразований предшествующих форм. В основе патологических процессов также лежат общебиологические закономерности. Необходимой предпосылкой для понимания сущности патологического процесса является знание биологии.

Филогенетический принцип, учитывающий эволюцию органического мира, может подсказать правильный подход к созданию живых моделей для изучения незаразных болезней и для испытания новых лекарственных препаратов. Этот же метод помогает найти правильное решение при выборе тканей для заместительной трансплантации, понять происхождение аномалий и уродств, найти наиболее рациональные пути реконструкции органа и т. д.

Роль генетики в медицине.

Большое число болезней имеет *наследственную природу*. Профилактика и лечение их требуют знания *генетики*. Ненаследственные болезни протекают неодинаково, а их лечение проводится в зависимости от генетической конституции человека, чего не может не учитывать врач. Многие врожденные аномалии возникают вследствие воздействия неблагоприятных условий среды. Предупредить их – задача врача, вооруженного знаниями биологии развития организмов. Здоровье людей в большой мере зависит от среды, в частности от той, которую создает человечество. Знание *биологических* закономерностей необходимо для научно обоснованного отношения к природе, охране и использованию ее ресурсов, в том числе с целью лечения и профилактики заболеваний. Как уже говорилось, причиной многих болезней человека являются живые организмы, поэтому для понимания патогенеза

(механизма возникновения и развития болезни) и закономерностей эпидемического процесса (т. е. распространения заразных болезней) необходимо изучение болезнетворных организмов.

Вопрос 3. Определение понятия «жизнь».

Довольно трудно дать полное и однозначное определение понятию жизни, учитывая огромное разнообразие ее проявлений. В большинстве определений понятия жизни, которые давались многими учеными и мыслителями на протяжении веков, учитывались ведущие качества, отличающие живое от неживого. Например, Аристотель говорил, что жизнь – это «питание, рост и одряхление» организма; А. Л. Лавуазье определял жизнь как «химическую функцию»; Г. Р. Тревиранус считал, что жизнь есть «стойкое единообразие процессов при различии внешних влияний». Понятно, что такие определения не могли удовлетворить ученых, так как не отражали (и не могли отражать) всех свойств живой материи. Кроме того, наблюдения свидетельствуют, что свойства живого не исключительны и уникальны, как это казалось раньше, они по отдельности обнаруживаются и среди неживых объектов. А. И. Опарин определял жизнь как «особую, очень сложную форму движения материи». Это определение отражает качественное своеобразие жизни, которое нельзя свести к простым химическим или физическим закономерностям. Однако и в этом случае определение носит общий характер и не раскрывает конкретного своеобразия этого движения.

Ф. Энгельс в «Диалектике природы» писал: «Жизнь есть способ существования белковых тел, существенным моментом которого является обмен веществом и энергией с окружающей средой».

Для практического применения полезны те определения, в которых заложены основные свойства, в обязательном порядке присущие всем живым формам. Вот одно из них: жизнь – это макромолекулярная открытая система, которой свойственны иерархическая организация, способность к самовоспроизведению, самосохранению и саморегуляции, обмен веществ, тонко регулируемый поток энергии. Согласно данному определению жизнь представляет собой ядро упорядоченности, распространяющееся в менее упорядоченной Вселенной.

Жизнь существует в форме открытых систем. Это означает, что любая живая форма не замкнута только на себе, но постоянно обменивается с окружающей средой веществом, энергией и информацией.

Фундаментальные свойства живой материи.

Эти свойства в комплексе характеризуют любую живую систему и жизнь вообще:

1) самообновление. Связано с потоком вещества и энергии. Основу обмена веществ составляют сбалансированные и четко взаимосвязанные процессы ассимиляции (анаболизм, синтез, образование новых веществ) и диссимиляции (катаболизм, распад). В результате ассимиляции происходят обновление структур организма и образование новых его частей (клеток, тканей, частей органов). Диссимиляция определяет расщепление органических соединений, обеспечивает клетку

пластическим веществом и энергией. Для образования нового нужен постоянный приток необходимых веществ извне, а в процессе жизнедеятельности (и диссимиляции, в частности) образуются продукты, которые нужно вывести во внешнюю среду;

2) самовоспроизведение. Обеспечивает преемственность между сменяющимися поколениями биологических систем. Это свойство связано с потоками информации, заложенной в структуре нуклеиновых кислот. В связи с этим живые структуры постоянно воспроизводятся и обновляются, не теряя при этом сходства с предыдущими поколениями (несмотря на непрерывное обновление вещества). Нуклеиновые кислоты способны хранить, передавать и воспроизводить наследственную информацию, а также реализовывать ее через синтез белков. Информация, хранимая на ДНК, переносится на молекулу белка с помощью молекул РНК;

3) саморегуляция. Базируется на совокупности потоков вещества, энергии и информации через живой организм;

4) раздражимость. Связана с передачей информации извне в любую биологическую систему и отражает реакцию этой системы на внешний раздражитель. Благодаря раздражимости живые организмы способны избирательно реагировать на условия внешней среды и извлекать из нее только необходимое для своего существования. С раздражимостью связана саморегуляция живых систем по принципу обратной связи: продукты жизнедеятельности способны оказывать тормозящее или стимулирующее воздействие на те ферменты, которые стояли в начале длинной цепи химических реакций;

5) поддержание гомеостаза (от гр. *homoios* – «подобный, одинаковый» и *stasis* – «неподвижность, состояние») – относительного динамического постоянства внутренней среды организма, физико-химических параметров существования системы;

6) структурная организация – определенная упорядоченность, стройность живой системы. Обнаруживается при исследовании не только отдельных живых организмов, но и их совокупностей в связи с окружающей средой – биогеоценозов;

7) адаптация – способность живого организма постоянно приспосабливаться к изменяющимся условиям существования в окружающей среде. В ее основе лежат раздражимость и характерные для нее адекватные ответные реакции;

8) репродукция (воспроизведение). Так как жизнь существует в виде отдельных (дискретных) живых системы (например, клеток), а существование каждой такой системы строго ограничено во времени, поддержание жизни на Земле связано с репродукцией живых систем. На молекулярном уровне воспроизведение осуществляется благодаря матричному синтезу, новые молекулы образуются по программе, заложенной в структуре (матрице) ранее существовавших молекул;

9) наследственность. Обеспечивает преемственность между поколениями организмов (на основе потоков информации). Тесно связана с ауторепродукцией жизни на молекулярном, субклеточном и клеточном уровнях. Благодаря наследственности из поколения в поколение передаются признаки, которые обеспечивают приспособление к среде обитания;

10) изменчивость – свойство, противоположное наследственности. За счет изменчивости живая система приобретает признаки, ранее ей несвойственные. В первую очередь изменчивость связана с ошибками при репродукции: изменения в структуре нуклеиновых кислот приводят к появлению новой наследственной информации. Появляются новые признаки и свойства. Если они полезны для организма в данной среде обитания, то они подхватываются и закрепляются естественным отбором. Создаются новые формы и виды. Таким образом, изменчивость создает предпосылки для видообразования и эволюции;

11) индивидуальное развитие (процесс онтогенеза) – воплощение исходной генетической информации, заложенной в структуре молекул ДНК (т. е. в генотипе), в рабочие структуры организма. В ходе этого процесса проявляется такое свойство, как способность к росту, что выражается в увеличении массы тела и его размеров. Этот процесс базируется на репродукции молекул, размножении, росте и дифференцировке клеток и других структур и др.;

12) филогенетическое развитие (закономерности его установлены Ч. Р. Дарвином). Базируется на прогрессивном размножении, наследственности, борьбе за существование и отборе. В результате эволюции появилось, огромное количество видов. Прогрессивная эволюция прошла ряд ступеней. Это до-клеточные, одноклеточные и многоклеточные организмы вплоть до человека.

При этом онтогенез человека повторяет филогенез (т. е. индивидуальное развитие проходит те же этапы, что и эволюционный процесс);

13) дискретность (прерывистость) и в то же время целостность. Жизнь представлена совокупностью отдельных организмов, или особей. Каждый организм, в свою очередь, также дискретен, поскольку состоит из совокупности органов, тканей и клеток. Каждая клетка состоит из органелл, но в то же время автономна. Наследственная информация осуществляется генами, но ни один ген в отдельности не может определять развитие того или иного признака.

Вопрос 4. Характеристика основных уровней организации живого.

Живая природа – это целостная, но неоднородная система, которой свойственна иерархическая организация. Иерархической называется такая система, в которой части (или элементы целого) расположены в порядке от высшего к низшему. Иерархический принцип организации позволяет выделить в живой природе отдельные уровни, что весьма удобно при изучении жизни как сложного природного явления. Можно выделить три основные ступени живого: микросистемы, мезосистемы и макросистемы.

Микросистемы (доорганизменная ступень) включают в себя молекулярный (молекулярно-генетический) и субклеточный уровни.

Мезосистемы (организменная ступень) включают в себя клеточный, тканевый, органнй, системный, организменный (организм как единое целое), или онтогенетический, уровни.

Макросистемы (надорганизменная ступень) включают в себя популяционно-видовой, биоценотический и глобальный уровни (биосферу в целом). На каждом уровне можно выделить элементарную единицу и явление.

Элементарная единица (ЭЕ) – это структура (или объект), закономерные изменения которой (элементарные явления, ЭЯ) составляют ее вклад в развитие жизни на данном уровне.

Иерархические уровни:

1) молекулярно-генетический уровень. ЭЕ представлена геном. Ген – это участок молекулы ДНК (а у некоторых вирусов молекулы РНК), который ответствен за формирование какого – либо одного признака. Информация, заложенная в нуклеиновых кислотах, реализуется посредством матричного синтеза белков;

2) субклеточный уровень. ЭЕ представлена какой-либо субклеточной структурой, т. е. органеллой, которая выполняет свойственные ей функции и вносит свой вклад в работу клетки в целом;

3) клеточный уровень. ЭЕ – это клетка, которая является самостоятельно функционирующей элементарной биологической системой. Только на этом уровне возможны реализация генетической информации и процессы биосинтеза. Для одноклеточных организмов этот уровень совпадает с организменным. ЭЯ – это реакции клеточного метаболизма, составляющие основу потоков энергии, информации и вещества;

4) тканевый уровень. Совокупность клеток с одинаковым типом организации составляет ткань (ЭЕ). Уровень возник с появлением многоклеточных организмов с более или менее дифференцированными тканями. Ткань функционирует как единое целое и обладает свойствами живого;

5) органнй уровень. Образован совместно с функционирующими клетками, относящимися к разным тканям (ЭЕ). Всего четыре основные ткани входят в состав органов многоклеточных организмов, шесть основных тканей образуют органы растений;

6) организменный (онтогенетический) уровень. ЭЕ – это особь в ее развитии от момента рождения до прекращения ее существования в качестве живой системы. ЭЯ – это закономерные изменения организма в процессе индивидуального развития (онтогенеза). В процессе онтогенеза в определенных условиях среды происходит

воплощение наследственной информации в биологические структуры, т. е. на основе генотипа особи формируется ее фенотип;

7) популяционно-видовой уровень. ЭЕ – это популяция, т. е. совокупность особей (организмов) одного вида, населяющих одну территорию и свободно скрещивающихся между собой. Популяция обладает генофондом, т. е. совокупностью генотипов всех особей. Воздействие на генофонд элементарных эволюционных факторов (мутаций, колебаний численности особей, естественного отбора) приводит к эволюционно значимым изменениям (ЭЯ);

8) биоценотический (экосистемный) уровень. ЭЕ – биоценоз, т. е. исторически сложившееся устойчивое сообщество популяций разных видов, связанных между собой и с окружающей неживой природой обменом веществ, энергии и информации (круговоротами), которые и представляют собой ЭЯ;

9) биосферный (глобальный) уровень. ЭЕ – биосфера (область распространения жизни на Земле), т. е. единый планетарный комплекс биогеоценозов, различных по видовому составу и характеристике абиотической (неживой) части. Биогеоценозы обуславливают все процессы, протекающие в биосфере;

10) ноосферный уровень. Это новое понятие было сформулировано академиком В. И. Вернадским. Он основал учение о ноосфере как сфере разума. Это составная часть биосферы, которая изменена благодаря деятельности человека.

Вопросы на самостоятельное изучение:

1. Этапы развития биологии.

2. Человек как биологическое и социальное существо; биологическое и социальное наследование. Специфика проявлений биологических закономерностей в человеке.

Лекция №2.

Тема: Клетка - структурная и функциональная единица живого. Поток вещества и энергии в клетке.

План.

1. Методы изучения клетки.
2. Клетка — элементарная структурно-функциональная единица живого.
3. Клеточная теория, основные этапы ее становления и современное состояние.
4. Доклеточные формы живого.
5. Прокариотические и эукариотические клетки.
6. Клетка как открытая система.
7. Поступление веществ в клетку. Транспортные белки.
8. Анаболическая и катаболическая системы клетки. Поток вещества и энергии в клетке.

Клетка представляет собой основную структурно-функциональную и генетическую единицу живого. В ней (ядро и цитоплазма) сосредоточена вся генетическая информация любого организма. Поэтому прежде, чем изучать непосредственно генетику, необходимо ознакомиться с основами строения и функционирования клетки.

1. 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 протоплазму клеток, а в 1831 г. Р. Броун - ядро. В 1837 г. М. Шлейден пришёл к заключению, что растительные организмы состоят из клеток, и каждая клетка содержит ядро.

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

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

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

1.2. Современная клеточная теория включает следующие положения:

- 1) клетка - основная структурно-функциональная и генетическая единица живых организмов, наименьшая единица живого;

2) клетки всех одноклеточных и многоклеточных организмов сходны по строению, химическому составу и важнейшим проявлениям процессов жизнедеятельности;

3) каждая новая клетка образуется в результате деления исходной (материнской) клетки;

4) клетки многоклеточных организмов специализированы: они выполняют разные функции и образуют ткани;

5) клетка является открытой системой через которую проходят и преобразуются потоки вещества, энергии и информации

2. Строение и функции цитоплазматической мембраны

Клетка представляет собой открытую саморегулирующуюся систему, через которую постоянно идёт поток вещества, энергии и информации. Эти потоки принимает **специальный аппарат** клетки, в который входят:

- 1) надмембранный компонент – гликокаликс;
- 2) элементарная биологическая мембрана или их комплекс;
- 3) подмембранный опорно-сократительный комплекс гиалоплазмы;
- 4) анаболическая и катаболическая системы.

Основной компонент этого аппарата - элементарная мембрана.

Клетка содержит различные типы мембран, но принцип их строения одинаковый.

В 1972 году С. Сингером и Г. Николсоном была предложена жидкостно-мозаичная модель строения элементарной мембраны. Согласно этой модели ее основу также составляет билипидный слой, но белки по отношению к этому слою располагаются по-разному. Часть белковых молекул лежит на поверхности липидных слоев (периферические белки), часть пронизывает один слой липидов (полуинтегральные белки), а часть пронизывает оба слоя липидов (интегральные белки). Липидный слой находится в жидкой фазе ("липидное море"). На наружной поверхности мембран имеется рецепторный аппарат - гликокаликс, образованный разветвлёнными молекулами гликопротеинов, "узнающий" определённые вещества и структуры.

2.3. Свойства мембран: 1) пластичность, 2) полупроницаемость, 3) способность самозамыкаться.

2.4. Функции мембран: 1) структурная - мембрана как структурный компонент входит в состав большинства органоидов (мембранный принцип структуры органоидов); 2) барьерная и регуляторная - поддерживает постоянство химического

состава и регулирует все обменные процессы (реакции обмена веществ протекают на мембранах); 3) защитная; 4) рецепторная.

3. Транспорт веществ в клетку

Плазмалемма включает элементарную мембрану, которая у животных клеток может быть покрыта муцином, слизью, хитином. Через плазмалемму происходит поступление веществ в клетку. Механизмы мембранного транспорта различны.

Пассивный транспорт идет по градиенту концентрации и не требует затрат энергии. Это может быть осмос или диффузия (вода и мелкие молекулы), поступление через поры, путём растворения в липидах и облегчённая диффузия посредством белков-переносчиков - пермеаз (аминокислоты, сахара, жирные кислоты).

Активный транспорт идёт против градиента концентрации, с затратой энергии. Для него необходимы специальные ионные каналы, ферменты и АТФ. Так работает натрий-калиевый насос. Концентрация калия в клетке выше, чем в межклеточном пространстве, и, тем не менее, ионы калия поступают в клетку. Цитоз связан с обратимыми изменениями архитектоники мембраны. Эндоцитоз - захват мембраной клетки макромолекул или частиц. Мембрана образует выпячивания, которые окружают частицу и замыкаются вокруг неё. Таким образом, частица оказывается в цитоплазме в составе эндосомы. Мембрана может захватывать твёрдые частицы (фагоцитоз) или капли жидко (пиноцитоз). Выделение из клетки веществ, заключённых в мембрану, называется экзоцитозом.

Поступившие в клетку вещества могут использоваться:

1) в анаболической системе - для синтеза соединений, необходимых самой клетке или секретируемых ею;

2) в катаболической системе - как источник энергии.

Анаболическая система осуществляет реакции пластического обмена, или ассимиляции; катаболическая система - реакции энергетического обмена, или диссимиляции.

Эти системы связаны неразрывно как ассимиляция и диссимиляция. Все процессы жизнедеятельности клетки немыслимы 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 гетеротрофные клетки способны использовать только энергию, заключенную в сложных органических соединениях.

4. Анаболическая система клетки

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

4.1. Рибосомы представляют собой сферические тельца диаметром 15-35 нм, которые состоят из двух субъединиц: малой и большой. Располагаются они либо свободно в цитоплазме, либо на наружной поверхности мембран эндоплазматической сети и на наружной ядерной мембране. Они на 40 % состоят из рибосомальной РНК (р-РНК) и на 60 % - из белков. Субъединицы рибосом образуются в ядрышке. Информация о структуре р-РНК и белках рибосом закодирована в "ядрышковых организаторах" - участках молекулы ДНК в области вторичных перетяжек спутничных хромосом. Рибосомы содержат некоторые органоиды клетки (митохондрии, хлоропласты), способные синтезировать специфичные белки. Функции рибосом: принимают непосредственное участие в синтезе белка.

6

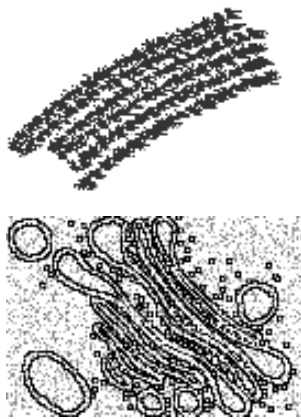


Рис. 3. Строение гранулярной эндоплазматической сети

4.2. Эндоплазматическая сеть

(ЭПС) представлена каналами, пронизывающими всю цитоплазму клетки, соединяющимися с перинуклиарным пространством и с полостями комплекса Гольджи. Стенки каналов образованы элементарной мембраной. Если на наружной поверхности мембран каналов располагаются рибосомы, ЭПС называется гранулярной, если рибосом на мембранах нет - агранулярной. Функции ЭПС: 1) биосинтез белков (гранулярная ЭПС), жиров и углеводов (агранулярная ЭПС); 2) компартментализация цитоплазмы клетки (разделение на отсеки); 3) участие в образовании мембран; 4) образование пероксисом; 5) транспортировка всех веществ в клетке.

4.3. Комплекс Гольджи представлен системой диктиосом. Каждая диктиосома - это стопка из 10-15 элементарных мембран, образующих замкнутые каналы, толщиной 20-40 нм, расширяющиеся на концах в цистерны. От цистерн отделяются пузырьки, которые образуют лизосомы и вакуоли. Функции комплекса Гольджи: 1) сортировка и упаковка синтезированных в ЭПС веществ; 2) образование комплексных соединений (гликопротеинов, липопротеинов и др.); 3) образование лизосом и глиоксисом; 4) секреция веществ; 5) участие в образовании клеточной стенки (при митозе).

5. Катаболическая система клетки

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

5.1. Первичные лизосомы образуются в комплексе Гольджи. Они представляют собой мелкие (0,2-1 мкм) округлые тельца, покрытые элементарной мембраной, и содержащие до 30-ти различных гидролитических ферментов. При поступлении в цитоплазму эндосом происходит слияние их



Рис. Строение лизосомы

с первичными лизосомами, ферменты которых активируются, и образуют фагосомы (вторичные лизосомы), в них происходит расщепление сложных органических соединений до более простых (белков до аминокислот и т.д.).

Вторичные лизосомы, в которых не завершен процесс переваривания, называются остаточными тельцами.

В пероксисомах происходит окисление аминокислот с образованием перекиси водорода (H_2O_2), которая участвует во многих обменных реакциях, в том числе и в неспецифической защите клетки от паразитов. Пероксисомы образуются эндоплазматической сетью. В глиоксисомах происходит превращение жиров в углеводы. Они образуются в комплексе Гольджи.



Рис. **Строение митохондрии.**

5.2. Митохондрия имеет две мембраны - наружную и внутреннюю. Внутренняя мембрана образует впячивания в полость митохондрии, которые называются кристы. На кристах митохондрий расположены сферические тельца на ножках - АТФ-сомы. Между кристами располагается матрикс, который содержит автономную систему биосинтеза



Рис. **АТФ-сомы на кристах митохондрий**

белка (кольцевые молекулы ДНК и рибосомы). Основные функции митохондрий: синтез АТФ, специфических белков и стероидных гормонов.

5.3. Энергетический обмен, или диссимиляция, включает три этапа:

I – подготовительный;

II - бескислородный (анаэробный, гликолиз);

III – кислородный (аэробный).

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.

Подготовительный этап протекает в пищеварительной системе организмов и в лизосомах 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 энергия рассеивается в виде тепла.

Анаэробный этап протекает в цитоплазме клеток. При гликолизе моносахариды, аминокислоты и жирные кислоты распадаются до пировиноградной или молочной кислот. При анаэробном расщеплении 1 молекулы глюкозы образуется 2 молекулы АТФ. В гликолизе участвует 10 ферментов цитоплазмы.

Аэробный этап энергетического обмена протекает в митохондриях. Образовавшаяся в процессе гликолиза пировиноградная кислота, соединяется с коферментом А и в таком виде (Ацетил КоА) поступает в матрикс митохондрий. Митохондрии содержат 3 группы ферментов: цикла Кребса (матрикс), тканевого дыхания (кристи) и окислительного фосфорилирования (АТФ-сомы). Ацетил Ко А поступает в цикл Кребса, ферменты которого (дегидрогеназы) постепенно отщепляют от его молекулы атомы водорода, образуя в итоге диоксид углерода. Диоксид углерода выделяется из митохондрии. Атомы водорода расщепляются на протоны и электроны, которые поступают в систему ферментов тканевого дыхания, где в процессе перехода в электронтранспортной цепи (электронный каскад) накапливаются по разные стороны мембран (протоны - на наружной, а электроны - на внутренней поверхности). При достижении критического потенциала (около 200 мВ) протоны проходят через специальные каналы в АТФ-сомах, содержащие ферменты окислительного фосфорилирования. В этот момент электроны отдают свою энергию для присоединения остатков фосфорной кислоты к АМФ с образованием АДФ и к АДФ с образованием АТФ. Электроны, отдавшие энергию, соединяются с протонами, образуя атомы водорода. Водород, соединяясь с кислородом, образует воду. Таким образом, конечным акцептором электронов является кислород.

При аэробном расщеплении одной молекулы глюкозы образуется 36 молекул АТФ и две молекулы - при анаэробном, всего 38 молекул АТФ. Коэффициент полезного действия митохондрий достигает 60%. Энергия, синтезированной в процессе энергетического обмена АТФ используется:

- 1) для биосинтеза веществ (до 50%);
- 2) для транспортировки веществ (30-40%);
- 3) для механической работы (сокращения мышц);
- 4) для деления клеток;
- 5) рассеивается в виде тепла.

Лекция №3

Тема: Организация потока генетической информации

План лекции

1. Структура и функции клеточного ядра.
2. Хромосомы: структура и классификация.

3. Клеточный и митотический циклы.
4. Митоз, мейоз: цитологическая и цитогенетическая характеристика, значение.

Структура и функции клеточного ядра

Основная генетическая информация заключена в ядре клеток.

Клеточное ядро (лат. – *nucleus*; греч. – *karyon*) было описано в 1831г. Робертом Броуном. Форма ядра зависит от формы и функций клетки. Размеры ядер изменяются в зависимости от метаболической активности клеток.

Оболочка интерфазного ядра (кариолема) состоит из наружной и внутренней элементарных мембран. Между ними находится *перинуклеарное пространство*. В мембранах имеются отверстия – *поры*. Между краями ядерной поры располагаются белковые молекулы, которые образуют поровые комплексы. Отверстие пор закрыто тонкой пленкой. При активных процессах обмена веществ в клетке большинство пор открыто. Через них идет поток веществ – из цитоплазмы в ядро и обратно. Количество пор у одного ядра

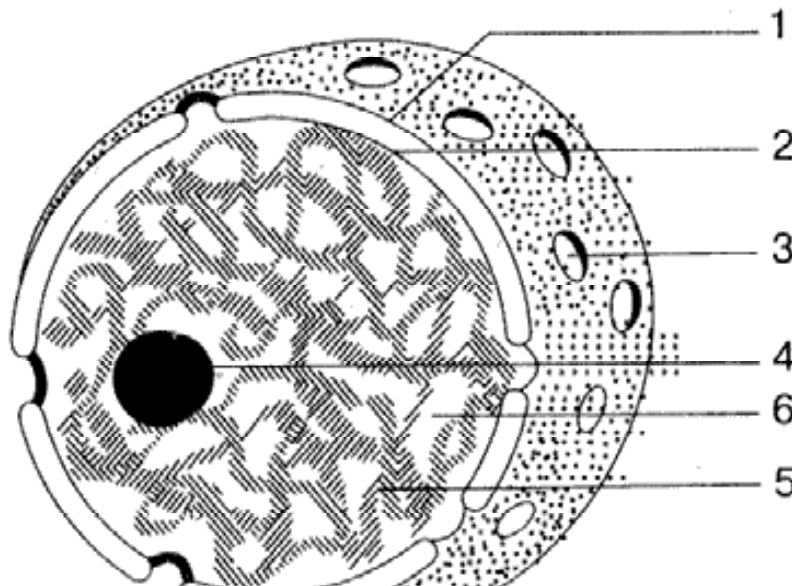


Рис. Схема строения клеточного ядра

1 и 2 – наружная и внутренняя мембраны ядерной оболочки, 3 – ядерная пора, 4 – ядрышко, 5 – хроматин, 6 – ядерный сок

достигает 3-4 тысяч. Наружная ядерная мембрана соединяется с каналами эндоплазматической сети. На ней обычно располагаются *рибосомы*. Белки внутренней поверхности ядерной оболочки формируют *ядерную пластинку*. Она поддерживает постоянную форму ядра, к ней прикрепляются хромосомы. *Ядерный сок* – *кариолимфа*, коллоидный раствор в состоянии геля, который содержит белки, липиды, углеводы, РНК, нуклеотиды, ферменты. *Ядрышко* – непостоянный компонент ядра. Оно исчезает в начале клеточного деления и восстанавливается в конце его. Химический состав ядрышек: белок (~90%), РНК (~6%), липиды, ферменты. Ядрышки образуются в области вторичных перетяжек спутничных хромосом. Функция ядрышек: сборка субъединиц рибосом. *Хроматин* ядра – это интерфазные хромосомы. Они содержат ДНК, белки-гистоны и РНК в соотношении 1:1,3:0,2. ДНК в соединении с белком образует

дезоксирибонуклеопротеин (ДНП). При митотическом делении ядра ДНП спирализуется и образует хромосомы.

Функции клеточного ядра:

- 1) хранит наследственную информацию клетки;
- 2) участвует в делении (размножении) клетки;
- 3) регулирует процессы обмена веществ в клетке.

Хромосомы: структура и классификация

Хромосомы (греч. – *chromo* – цвет, *soma* – тело) – это спирализованный хроматин. Их длина 0,2 – 5,0 мкм, диаметр 0,2 – 2 мкм.

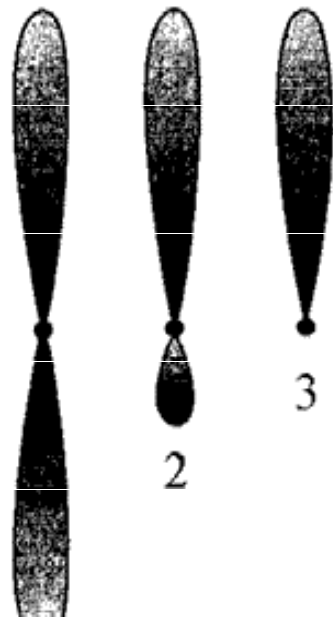


Рис. Типы хромосом

Метафазная хромосома состоит из двух *хроматид*, которые соединяются *центромерой* (*первичной перетяжкой*). Она делит хромосому на два *плеча*. Отдельные хромосомы имеют *вторичные перетяжки*. Участок, который они отделяют, называется *спутником*, а такие хромосомы – *спутничными*. Концевые участки хромосом называются *теломеры*. В каждую хроматиду входит одна непрерывная молекула ДНК в соединении с белками-гистонами. Интенсивно окрашивающиеся участки хромосом – это участки сильной спирализации (*гетерохроматин*). Более светлые участки – участки слабой спирализации (*эухроматин*).

Типы хромосом выделяют по расположению центромеры (рис.).

1. *Метацентрические хромосомы* – центромера расположена посередине, и плечи имеют одинаковую длину. Участок плеча около центромеры называется проксимальным, противоположный – дистальным.
2. *Субметацентрические хромосомы* – центромера смещена от центра и плечи имеют разную длину.
3. *Акроцентрические хромосомы* – центромера сильно смещена от центра и одно плечо очень короткое, второе плечо очень длинное.

В клетках слюнных желез насекомых (мух дрозофил) встречаются гигантские, *политенные хромосомы* (многонитчатые хромосомы).

Для хромосом всех организмов существует 4 правила:

1. *Правило постоянства числа хромосом*. В норме организмы определенных видов имеют постоянное, характерное для вида число хромосом. Например: у человека 46, у собаки 78, у мухи дрозофилы 8.

2. *Парность хромосом.* В диплоидном наборе в норме каждая хромосома имеет парную хромосому – одинаковую по форме и по величине.

3. *Индивидуальность хромосом.* Хромосомы разных пар отличаются по форме, строению и величине.

4. *Непрерывность хромосом.* При удвоении генетического материала хромосома образуется из хромосомы.

Набор хромосом соматической клетки, характерный для организма данного вида, называется *кариотипом*.

Классификацию хромосом проводят по разным признакам.

1. Хромосомы, одинаковые в клетках мужского и женского организмов, называются *аутосомами*. У человека в кариотипе 22 пары аутосом. Хромосомы, различные в клетках мужского и женского организмов, называются *гетерохромосомами*, или *половыми хромосомами*. У мужчины это X и Y хромосомы, у женщины – X и X.

2. Расположение хромосом по убывающей величине называется *идиограммой*. Это систематизированный кариотип. Хромосомы располагаются парами (гомологичные хромосомы). Первая пара – самые большие, 22-я пара – маленькие и 23-я пара – половые хромосомы.

3. В 1960г. была предложена Денверская классификация хромосом. Она строится на основании их формы, размеров, положения центромеры, наличия вторичных перетяжек и спутников. Важным показателем в этой классификации является *центромерный индекс (ЦИ)*. Это отношение длины короткого плеча хромосомы ко всей ее длине, выраженное в процентах. Все хромосомы разделены на 7 групп. Группы обозначаются латинскими буквами от А до G.

Группа А включает 1 – 3 пары хромосом. Это большие метацентрические и субметацентрические хромосомы. Их ЦИ 38-49%.

Группа В. 4-я и 5-я пары – большие метацентрические хромосомы. ЦИ 24-30%.

Группа С. Пары хромосом 6 – 12: средней величины, субметацентрические. ЦИ 27-35%. В эту группу входит и X-хромосома.

Группа D. 13 – 15-я пары хромосом. Хромосомы акроцентрические. ЦИ около 15%.

Группа E. Пары хромосом 16 – 18. Сравнительно короткие, метацентрические или субметацентрические. ЦИ 26-40%.

Группа F. 19 – 20-я пары. Короткие, субметацентрические хромосомы. ЦИ 36-46%.

Группа G. 21-22-я пары. Маленькие, акроцентрические хромосомы. ЦИ 13-33%. К этой группе относится и Y-хромосома.

4. Парижская классификация хромосом человека создана в 1971 году. С помощью этой классификации можно определять локализацию генов в определенной паре хромосом. Используя специальные методы окраски, в каждой хромосоме выявляют характерный порядок чередования темных и светлых полос (сегментов). Сегменты обозначают по названию методов, которые их выявляют: Q – сегменты – после окрашивания акрихин-ипритом; G – сегменты – окрашивание красителем Гимза; R – сегменты – окрашивание после тепловой денатурации и другие. Короткое плечо хромосомы обозначают буквой p, длинное – буквой q. Каждое плечо хромосомы делят на районы и обозначают цифрами от центромеры к теломеру. Полосы внутри районов нумеруют по порядку от центромеры. Например, расположение гена эстеразы D – 13p14 – четвертая полоса первого района короткого плеча 13-й хромосомы.

Функция хромосом: хранение, воспроизведение и передача генетической информации при размножении клеток и организмов.

Клеточный и митотический циклы

В жизни клетки выделяют клеточный и митотический циклы.

Клеточный, или жизненный, цикл клетки – это период времени от появления клетки до ее гибели или до конца следующего клеточного деления. Периоды жизненного цикла соматических клеток: рост и дифференцировка, выполнение специфических функций, подготовка к делению (размножению), деление.

Для большинства клеток характерен **митотический цикл** – период подготовки ее к делению (интерфаза) и само деление (митоз).

Интерфаза включает три периода: G1 – *пресинтетический* (или *постмитотический*), S – *синтетический* и G2 – *постсинтетический*, или *премитотический*. В период интерфазы изменяется содержание генетического материала в клетке: n – набор хромосом, chr – число хроматид в хромосоме, c – количество ДНК

Сразу после деления клетки начинается *пресинтетический период*. Содержание генетического материала – $2n1chr2c$. В среднем этот период продолжается 12 часов, но может занимать несколько месяцев. В этот период клетка растет, начинает выполнять свои функции, идут активные процессы синтеза РНК, белков, нуклеотидов ДНК, увеличивается число рибосом, накапливается энергия в молекулах АТФ.

В **синтетический период** происходит репликация молекул ДНК – каждая хроматида достраивает себе подобную. Содержание генетического материала становится $2n2chr4c$. Удваиваются центриоли клеточного центра. Синтезируются РНК, АТФ и белки-гистоны. Клетка продолжает выполнять свои функции. Продолжительность периода – до 8 часов.

В *постсинтетический период* клетка готовится к митотическому делению. Накапливается энергия, активно синтезируются РНК и преимущественно ядерные белки и белки ахроматинового веретена деления. Содержание генетического материала не изменяется: $2n2chr4c$. К концу периода затухают все синтетические процессы, меняется вязкость цитоплазмы, ядерно-цитоплазматическое отношение достигает критической величины. Клетка начинает делиться.

Типы деления клеток

(размножение на клеточном уровне)

Прямое – амитоз политения Непрямое – митоз эндомитозмейоз

При амитозе хроматин в ядре не спирализуется, не образуется веретено деления. Ядро и цитоплазма делятся перетяжкой надвое. Доказано, что генетический материал равномерно распределяется между дочерними клетками. Амитозом делятся обычно неспециализированные клетки: клетки эпителия слизистых оболочек, раковые клетки (в них генетическая информация может распределяться неравномерно) и клетки, участвующие в регенерации. Амитоз может приводить к образованию многоядерных клеток (разделилось ядро, но не разделилась цитоплазма).

Митоз, мейоз: цитологическая и цитогенетическая характеристика

Основным способом деления соматических клеток является митоз.

Причины наступления митоза:

- изменение ядерно-цитоплазматического отношения от $1/6 - 1/8$ до $1/69 - 1/89$;
- наличие «митогенетических лучей», которые стимулируют деление рядом лежащих клеток;
- действие «раневых гормонов», которые выделяют поврежденные клетки и стимулируют деление клеток неповрежденных.

Значение митоза:

- поддержание постоянства числа хромосом, обеспечение генетической преемственности в клеточных популяциях;
- равномерное распределение хромосом и генетической информации между дочерними клетками.

Непрерывный процесс митоза разделяют на 4 стадии: профаза, метафаза, анафаза и телофаза

Профаза начинается со спирализации хроматина: длинные хроматиновые нити укорачиваются и утолщаются, образуя хромосомы. Центриоли расходятся к полюсам клетки, формируются нити веретена деления. Увеличивается объем ядра, растворяются ядрышки и ядерная оболочка. Хромосомы выходят в цитоплазму клетки. Содержание генетического материала $2n2chr4c$.

Метафаза: хромосомы ориентируются по экватору клетки, образуя метафазную пластинку. Нити веретена деления присоединены к центромерам хромосом. Можно видеть, что каждая хромосома состоит из двух хроматид. Содержание генетического материала не изменяется: $2n2chr4c$.

Анафаза. Нити веретена деления сокращаются. Хроматиды разделяются в области центромер и расходятся к полюсам клетки. Они называются дочерними хромосомами. Содержание генетической информации – $2n1chr2c$ у каждого полюса клетки.

В *телофазу* идет формирование дочерних ядер. Образуются оболочки ядер, хромосомы деспирализуются, теряют четкие очертания, восстанавливаются ядрышки.

Конечный этап митоза – *цитокинез* (разделение цитоплазмы). Образование оболочек дочерних клеток у животных начинается с периферии материнской клетки, у растений – от центра к периферии. Клеточная мембрана образуется при слиянии пузырьков эндоплазматической сети. Если цитокинез задерживается, образуются многоядерные клетки. Итог митоза: Воздействия на клетку факторов окружающей среды в период митотического деления могут быть причиной повреждения хромосом, нарушения веретена деления или цитокинеза, что, в свою очередь, приведет к мутациям – полиплоидии или гетероплоидии.

Разновидностями митоза являются эндомитоз, политения и мейоз.

Эндомитоз – это репродукция (удвоение) хромосом без деления ядра. Он приводит к образованию полиплоидных клеток.

При политении происходит многократное удвоение хроматид. Хроматиды не расходятся, образуя политенные (многонитчатые) хромосомы.

Они встречаются в слюнных железах мухи дрозофилы.

Мейоз – это особое деление соматических клеток половых желез, которое приводит к образованию гамет. Мейоз состоит из двух делений – мейоз I и мейоз II. Каждое деление имеет четыре фазы: профаза I и профаза II, метафаза I и метафаза II, анафаза I и анафаза II, телофаза I и телофаза II

Самой сложной является профаза мейоза I. Она имеет 5 стадий:

1- *лептотена*: хроматин спирализуется, образуются тонкие хроматиновые нити, которые начинают движение друг к другу центромерными участками; генетический материал – $2n2chr4c$.

2 – *зиготена*: начинается конъюгация коротких, толстых хроматиновых нитей (хромосом), которые соединяются по всей длине; генетическая информация не изменяется – $2n2chr4c$.

3 – *пахитена*: гомологичные хромосомы плотно соединяются по всей длине; образуемые фигуры называют *биваленты* хромосом или *тетрады* хроматид;

генетический материал можно записать так – $1n \text{ biv} 4\text{chr} 4\text{c}$; к концу стадии в области центромер начинают действовать силы отталкивания и происходит *кроссинговер* – обмен участками гомологичных хромосом;

4 – *диплотена*: продолжают действовать силы отталкивания, но хромосомы остаются соединенным в области *хиазм* (перекрестов); содержание генетического материала сохраняется – $1n \text{ biv} 4\text{chr} 4\text{c}$;

5 – *диакинез*: заканчивается спирализация хромосом, исчезают ядерная оболочка и ядрышко; биваленты хромосом, соединенные своими концами, выходят в цитоплазму и движутся к центру клетки; нити веретена деления прикрепляются к центромерам хромосом; $1n \text{ biv} 4\text{chr} 4\text{c}$.

В метафазе мейоза I биваленты располагаются по экватору клетки; четко видны отдельные хромосомы; генетический материал – $1n \text{ biv} 4\text{chr} 4\text{c}$.

Анафаза I: биваленты распадаются на отдельные гомологичные хромосомы, которые расходятся к полюсам клетки; каждая хромосома содержит 2 хроматиды; содержание генетического материала на каждом полюсе клетки – $1n 2\text{chr} 2\text{c}$; произошла редукция (уменьшение) числа хромосом – из диплоидного набор хромосом стал гаплоидным. Поэтому первое деление мейоза называется *редукционным*.

В телофазу мейоза I происходит *цитокинез*, и образуются две дочерние гаплоидные клетки – $1n 2\text{chr} 2\text{c}$; в отличие от митоза в этой фазе не происходит деспирализации хромосом.

После мейоза I наступает интеркинез – короткий промежуток между двумя делениями и начинается мейоз II. Репликация ДНК не происходит.

Второе деление мейоза не отличается от митоза, но в профазе II не происходит спирализации хромосом ($1n 2\text{chr} 2\text{c}$), а в анафазе II к полюсам клетки отходят хроматиды (дочерние хромосомы). Каждая дочерняя клетка получает набор генетической информации $1n 1\text{chr} 1\text{c}$. Гаплоидный набор хромосом сохраняется. Второе деление мейоза называется *эквационным*, или уравнивающим.

Из одной материнской диплоидной клетки образуются 4 клетки (гаметы) с гаплоидным набором хромосом.

Значение мейоза:

- это механизм образования гамет;
- поддерживает постоянство числа хромосом при половом размножении;
- обеспечивает комбинативную изменчивость в результате кроссинговера, независимого расхождения хроматид и хромосом, при образовании гамет.

Лекция №4

Тема: Организация наследственного материала

План лекции

1. Наследственность и изменчивость – фундаментальные свойства живого.
2. Эволюция понятия «ген».
3. Доказательства роли ДНК в передаче генетической информации.
4. Строение и функции нуклеиновых кислот.
5. Генетический код и его свойства.
6. Свойства и классификация генов.

Наследственность и изменчивость – фундаментальные свойства живого

Наследственность – свойство живых организмов сохранять в ряду поколений сходство структурно-функциональной организации.

Изменчивость – свойство живых организмов получать новые признаки под влиянием условий окружающей среды.

Наследственность консервативна. Она закрепляет и сохраняет признаки организма и вида. Изменчивость, наоборот, позволяет организмам приобретать новые признаки и отличаться от родителей.

Процесс передачи генетической информации от одного поколения другому при половом размножении называется *наследованием*, а степень сходства родителей и детей называется *наследуемостью*.

Эволюция понятия «ген»

О единицах наследственности впервые написал Ч. Дарвин. Он назвал их наследственными факторами. В 1865г. вышла работа Г. Менделя «Опыты над растительными гибридами». В ней он писал о *наследственных задатках*, которые родительские особи передают потомкам при половом размножении. Мендель проводил опыты на горохе. Он писал, что наследственные задатки находятся в половых клетках родителей, а при оплодотворении они соединяются в зиготе. Результаты работ Менделя были необычны для того времени и получили признание ученых только в 1900г., когда Г.де Фриз в Голландии, Э.Чермак в Австрии и К.Корренс в Германии получили аналогичные результаты и повторно «открыли» законы Менделя. 1900 год считают годом рождения науки генетики. В 1902 году Т.Бовери, Э.В.Вильсон и Д.Сеттон предположили, что наследственные факторы связаны с хромосомами. В 1906г. У.Бэтсон ввел в биологию термин «генетика», а в 1909г. В.Иогансен – термин «ген». В 1911 году Т. Морган с сотрудниками, проводя опыты на мухе дрозофиле, пришли к выводу, что гены расположены в хромосомах в линейном порядке, и сформулировали хромосомную теорию наследственности. Неясным оставался вопрос – что является веществом наследственности? В 1928г. Н.К.Кольцов предположил, что хромосома – это крупная белковая молекула, радикалы которой выполняют функции генов.

Доказательство роли ДНК в передаче генетической информации Одним из доказательств роли ДНК в передаче наследственной информации стали опыты по трансформации бактерий (Гриффитс, 1929г.) Ф.Гриффитс работал на мышах с двумя штаммами бактерий. Капсульные бактерии были патогенны и вызывали гибель мышей от воспаления легких, бескапсульные были непатогенны, мыши оставались живы.

В 1944г. О.Эвери, К.Мак-Леод и М.Мак-Карти разделили бактерии S – штамма на компоненты. Это были: липиды, углеводы и ДНК. Только при добавлении очищенной ДНК к R- штамму наблюдали образование капсулы (признак патогенности) бескапсульными бактериями. Трансформация бактерий – это включение участков ДНК бактерий одного штамма в ДНК другого штамма и передача его свойств.

Следующим доказательством роли ДНК в передаче наследственной информации были опыты Н.Циндера и Дж.Ледерберга (1952г.) по трансдукции у бактерий. Опыт заключался в следующем. В U-образную трубку с питательной средой и бактериальным фильтром посредине помещали два штамма бактерий: в одно колено – триптофансинтезирующие, во второе колено – триптофаннесинтезирующее. Фильтр был непроницаем для бактерий, и они не смешивались. Если в колено с триптофансинтезирующими бактериями вводили бактериофаг, то через некоторое время эти бактерии обнаружили среди триптофаннесинтезирующих. Фильтр был проницаемым для бактериофага. Явление получило название трансдукции.

Трансдукция – способность бактериофага переносить участки ДНК от одного штамма бактерий к другому и передавать его свойства.

В 1950г. в опытах Х.Френкель-Конрата было получено еще одно доказательство участия нуклеиновой кислоты (РНК) в передаче признаков.

В 40-х годах Г.Бидл и Е.Татум выдвинули гипотезу «*один ген – один фермент*» на основании того, что гены отвечают за синтез ферментов. Но ген не всегда определяет синтез целой белковой молекулы. Поэтому гипотезу уточнили – «один ген – один полипептид». Так было доказано, что материальной единицей наследственности и изменчивости является ген. *Ген* – это участок молекулы ДНК, несущий информацию о синтезе определенного полипептида.

Строение и функции нуклеиновых кислот

В 1870 году биохимик И.Мишер описал в ядре макромолекулы и дал им название **нуклеиновые кислоты** (от лат. *nucleus* – ядро). Это были ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) и РНК (рибонуклеиновая кислота).

Структура молекулы ДНК была расшифрована в 1953г. Дж.Уотсоном, Ф.Криком и М.Уилкинсом. Они назвали ее «нить жизни».

Нуклеиновые кислоты являются полимерами. Их мономеры – *нуклеотиды*. Нуклеотид содержит *азотистое основание*, сахар *дезоксирибозу* или *рибозу* и *остаток фосфорной кислоты*. Азотистых оснований 5 типов: аденин, гуанин, цитозин, тимин, урацил. Нуклеотиды ДНК содержат аденин, гуанин, цитозин, тимин. Нуклеотиды РНК содержат аденин, гуанин, цитозин, урацил. Азотистые основания обозначаются первыми буквами: А, Г – пуриновые; Т, Ц, У – пиримидиновые.

Молекула ДНК состоит из двух спиралей. Цепочка нуклеотидов соединяется *ковалентными фосфодиэфирными связями* между дезоксирибозой одного и остатком фосфорной кислоты другого нуклеотида. Внутри спирали находятся соединенные по принципу *комплементарности* (взаимодополняемости) азотистые основания: А – Т – две водородные связи Г – Ц – три водородные связи (рис.13).

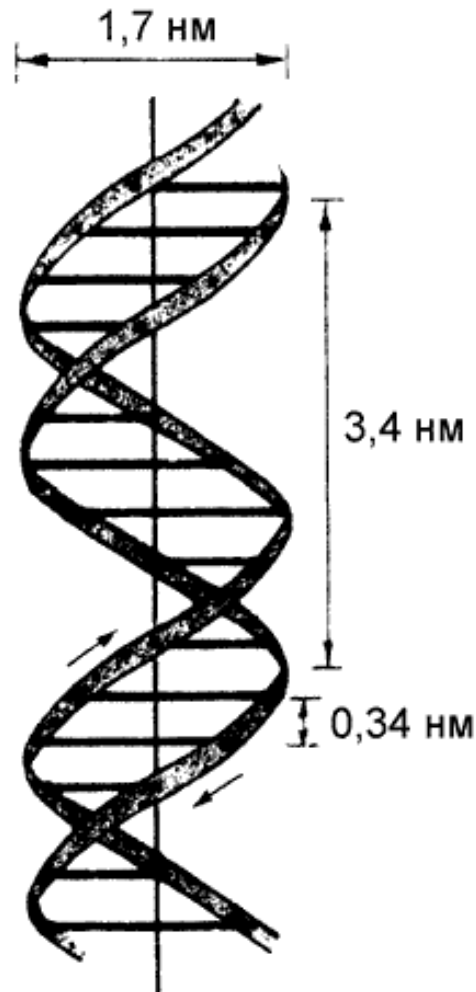
Свойство комплементарности азотистых оснований выражается в правилах Чаргаффа:

- количество пуриновых оснований равно количеству пиримидиновых оснований: $A + G = C + T$;

- количество аденина равно количеству тимина ($A = T$), количество гуанина равно количеству цитозина ($G = C$).

ДНК находится в клетке в ядре, в митохондриях и пластидах.

Свойства ДНК: *репликация* (самовоспроизведение) и способность к *репарации* (восстановление структуры после нарушений молекулы).



Функция ДНК: сохраняет и передает генетическую информацию при размножении клеток и организмов.

Молекула РНК также является полинуклеотидом, но имеет одну цепочку. Вместо тимина в ее состав входит урацил, а вместо дезоксирибозы – сахар рибоза. У некоторых вирусов РНК является хранителем наследственной информации и имеет в молекуле 2 цепочки.

В клетке имеются три вида РНК. 3-4% от всей РНК составляет *информационная РНК* (и-РНК): она «переписывает» генетическую информацию с ДНК и переносит ее в рибосомы – место сборки белковых молекул. *Рибосомальная РНК* (р-РНК) составляет 80-85% от всей РНК. Она входит в состав рибосом и обеспечивает пространственное взаиморасположение и-РНК и т-РНК. *Транспортная РНК* (т-РНК) транспортирует (переносит) аминокислоты из цитоплазмы в рибосомы. Т-РНК составляют 10-20% от всей РНК. Рибонуклеиновые кислоты находятся в ядре, в цитоплазме, в митохондриях и пластидах. Функции РНК: участие в синтезе белковых молекул (молекул полипептидов).

Генетический код и его свойства

Запись генетической информации в виде последовательности нуклеотидов в молекулах ДНК и и-РНК, называется *генетическим кодом*.

Триплет нуклеотидов, кодирующий определенную аминокислоту, называется *кодонам*. Кодон – это элементарная функциональная единица гена.

Свойства генетического кода:

- *триплетность*: одной аминокислоте в молекуле полипептида соответствует один кодон;

- *универсальность*: у всех живых организмов один и тот же кодон определяет одинаковые аминокислоты;

- *неперекрываемость*: один нуклеотид входит в состав только одного триплета;

- *вырожденность*, или избыточность: одну аминокислоту может кодировать несколько триплетов (аминокислот – 20, возможных триплетов – 64);

- *непрерывность* (нет разделительных знаков между нуклеотидами);

- *однонаправленность* (образование и-РНК происходит в направлении от 3' конца к 5' концу).

- наличие среди триплетов *инициирующих кодонов* (с них начинается биосинтез белка), *кодонов-терминаторов* (обозначают конец биосинтеза белка).

Соответствие порядка нуклеотидов в молекуле ДНК порядку аминокислот в молекуле полипептида называется *колинеарностью*.

Свойства генов

Гены характеризуются: специфичностью, целостностью, дискретностью, стабильностью, лабильностью, плейотропностью, экспрессивностью и пенетрантностью

1. *Специфичность* – уникальная последовательность нуклеотидов для каждого структурного гена.

2. *Целостность* – как функциональная единица (программирование синтеза белка) ген неделим.

3. *Дискретность* – в составе гена имеются субъединицы: мутон – субъединица, которая отвечает за мутацию; рекон – отвечает за рекомбинацию. Минимальная их величина – пара нуклеотидов.

4. *Стабильность* – гены относительно устойчивы (стабильны). Частота самопроизвольной мутации одного гена составляет примерно 1 : 10⁻⁵ на поколение.

5. *Лабильность* – устойчивость генов не абсолютная, они могут изменяться, мутировать.

6. *Плейотропия* – множественное действие гена (один ген отвечает за несколько признаков).

7. *Экспрессивность* – степень фенотипического проявления гена. Она определяется факторами среды и влиянием других генов.

8. *Пенетрантность* – частота проявления гена: отношение (в процентах) числа особей, имеющих данный признак, к числу особей, имеющих данный ген.

Классификация генов

По функциям гены классифицируют на структурные и функциональные. Структурные гены содержат информацию о белках-ферментах, гистонах, о последовательности нуклеотидов в разных видах РНК.

Функциональные гены оказывают влияние на работу структурных генов. Функциональными являются гены-модуляторы и гены-регуляторы. *Гены-модуляторы* – это ингибиторы, интенсификаторы, модификаторы. Они усиливают, ослабляют или изменяют работу структурных генов. Регулируют работу структурных генов *гены-регуляторы* и *гены-операторы*.

Генотип всех соматических клеток организма одного вида одинаков. Но клетки разных тканей отличаются друг от друга. Вероятно, это связано с тем, что в них работают разные блоки генов. Область проявления действия данного гена называется *полем его действия* (например, распределение волосяного покрова на теле человека). Как правило, гены, детерминирующие определенные признаки, «работают» непостоянно (например, гены, определяющие синтез половых

гормонов); их функция значительно снижается с возрастом. Период функционирования гена называется *временем его действия*.

По месту действия гены подразделяют на три группы

- 1) функционирующие во всех клетках (например, гены, кодирующие ферменты энергетического обмена);
- 2) функционирующие в клетках одной ткани (детерминирующие синтез белка миозина в мышечной ткани);
- 3) специфичные для одного типа клеток (гены гемоглобина в незрелых эритроцитах).

Гены выполняют в клетке две основные функции.

Гетеросинтетическая функция – это программирование биосинтеза белка в клетке.

Аутосинтетическая функция – репликация спирали ДНК (самоудвоение ДНК).

После открытия структуры ДНК долгое время полагали, что бактериальная хромосома представляет собой чистую ДНК в виде двойной спирали. Однако позднее выяснилось, что хромосома прокариот содержит в своей структуре примерно 20% белков. Их роль - обеспечить определенную компактизацию и прикрепление ДНК к оболочке бактерии. В настоящее время белки прокариотической хромосомы известны. Показано, что мутации в соответствующих генах не приводят к заметным фенотипическим проявлениям. По-видимому, роль этих белков вспомогательная, и они могут заменять друг друга в создании определенной структуры. Таким образом, прокариоты, в отличие от эукариот, не имеют высокоспециализированной системы организации хромосомы.

Хромосома эукариот состоит в основном из белков (50-60%) и ДНК, с незначительным количеством молекул РНК (до 10% от количества ДНК). Белки можно подразделить на гистоновые (половина или большая доля белков хромосомы) и негистоновые. В свою очередь гистоновые белки, доля которых в структуре хромосомы составляет до 80%, делятся на 5 основных классов: H3, H4, H2A и H2B и H1. Негистоновые белки (по большей части кислые, в отличие от гистонов) представлены большим количеством различных видов. Показано, что все они участвуют в образовании структур надмолекулярного уровня. Хромосомная ДНК эукариотической клетки упакована исключительно компактно. Например, самая маленькая хромосома человека - 22, содержит примерно $4.6 \cdot 10^7$ п.н., что соответствует длине 1,4 см. Во время митоза эта хромосома укорачивается до 2 мкм, т.е. становится в 7000 раз компактнее. Очевидно, чтобы достичь такой плотности упаковки и сохранить эффективность основных генетических процессов (как правило, связанных с локальной распаковкой), структура хромосомы должна иметь несколько уровней организации. Вещество хромосомы - хроматин. В этом термине подчеркивается способность вещества хромосомы к окрашиванию, видимое уже на стадии интерфазы. Химическая структура хроматина различается по длине хромосомы, а сам хроматин претерпевает различные уровни своей упаковки от интерфазы до метафазы клеточных делений.

Существуют две наиболее известные модели, объясняющие механизм упаковки хроматина. Согласно одной из них, наиболее известной в зарубежной литературе, нить ДНК претерпевает пять уровней компактизации от 2 нм (ее собственный диаметр) до 1400 нм (высококонденсированная метафазная хромосома).

Низшим уровнем иерархической организации хромосом считается нуклеосомный. Нуклеосома состоит из коры (сердцевины, стержня) и намотанной на него ДНК (146 п.н., 1,8 витка). Кор представляет собой гистоновый октамер H2A, H2B, H3, H4 (по две молекулы каждого). Хроматин на этой стадии имеет вид «бусин» (глобул диаметром 11 нм), нанизанных на «нить» (молекулярную ДНК). Такая структура обеспечивает компактизацию примерно в 6—7 раз.

Вторая ступень компактизации - формирование хроматиновой фибриллы диаметром 30 нм. В этом процессе участвует гистон H1, который связывается с ДНК между нуклеосомными корами и сворачивает нуклеосомную фибриллу в спираль, напоминая соленоид, с шагом в 6-8 нуклеосом. Уровень компактизации на этом этапе достигает примерно 40.

Третий этап — петельно-доменный — наиболее сложный. Соленоидная фибрилла складывается, образуя петли различной длины. Общий уровень компактизации возрастает до 1000, но, очевидно, может различаться в различных районах хромосомы. Диаметр такой структуры в среднем составляет 300 нм., по-видимому, она наиболее типична для интерфазной хромосомы.

На четвертом этапе компактизации 300 нм-фибриллы дополнительно сворачиваются, образуя хроматиды диаметром примерно 600-700 нм.

Последняя, пятая, ступень компактизации (в 7000 раз) характерна для метафазной хромосомы; ее диаметр равен 1400 нм. Известна и другая схема компактизации хроматина, предложенная Ю.С. Ченцовым. Она основана на данных световой и электронной микроскопии. Согласно этой модели первым уровнем также является нуклеосомный. На втором этапе 8-Ю нуклеосом образуют глобулу, называемую нуклеомером. Ряд сближенных нуклеомеров формируют 20-30-нанометровую фибриллу. Третий уровень - хромомерный. Петли фибрилл ДНП, скрепленные негистоновыми белками, образуют розетковидные структуры. На четвертом - хромомерном уровне происходит их сближение с образованием структур, состоящих из петлевых доменов. Предполагается, что на следующем, пятом, уровне компактизации, характерном для хроматид, происходит спиральная укладка хромомерных нитей.

Лекция № 5

Тема: Репликация ДНК. Экспрессия генетической информации.

План

1. Полуконсервативный механизм репликации ДНК
2. Биосинтез белка в клетке. Транскрипция. Трансляция.
3. Интрон-экзонная организация наследственного материала у эукариот.
4. Особенности синтеза и-РНК у эукариот: первичный транскрипт, явления процессинга и сплайсинга.

Полуконсервативный механизм репликации ДНК. Перед каждым делением клетки в ней должно удвоиться содержание ДНК, чтобы каждая дочерняя клетка получила полный набор хромосом. Основу каждой хромосомы образует одна двухцепочечная молекула ДНК. Предложенная Дж. Уотсоном и Ф. Криком модель строения ДНК в форме регулярной двойной спирали сразу же позволила понять принцип копирования ДНК. Ее репликация происходит полуконсервативным способом: две исходные цепи материнской ДНК расходятся, и каждая из них становится матрицей для синтеза новой комплементарной цепи. Таким образом, каждая новая двойная спираль ДНК содержит одну старую и одну новую цепь. Такой механизм репликации ДНК, при котором от одного поколения к другому передается одна из двух материнских цепей ДНК, получил название полуконсервативного и был экспериментально доказан в 1958 году М. Мезельсоном и Ф. Сталь.

Легко представить, что удвоение ДНК происходит вследствие того, что цепи расходятся и каждая цепь служит матрицей для синтеза новой комплементарной цепи ДНК. Каждая дочерняя молекула состоит из одной старой материнской и одной новой синтезированной цепи ДНК.

Общие принципы репликации ДНК.

В основе процесса репликации лежит принцип копирования материнской цепи ДНК с образованием двух идентичных молекул ДНК. В основе синтеза новой цепи ДНК лежит

принцип комплементарности азотистых оснований, т.е. последовательность нуклеотидов материнской цепи определяет последовательность нуклеотидов в синтезируемой цепи ДНК

Синтез новых цепей ДНК идет в направлении $5' \rightarrow 3'$.

В основе репликации ДНК лежат принципы антипараллельности и униполярности. Синтез новых цепей ДНК идет в направлении от $5'$ -конца к $3'$ -концу, при этом ДНК-полимеразы – ферменты, синтезирующие новые цепи ДНК, - добавляют нуклеотиды к $3'$ -концу нарастающей цепи ДНК. При этом матричная цепь имеет противоположную ориентацию: $3' \rightarrow 5'$, т.е. ДНК-полимеразы могут передвигаться вдоль матрицы только в направлении от $3'$ к $5'$ -концам.

Реакция синтеза полинуклеотидной цепи ДНК.

Механизмы синтеза ДНК хорошо изучены в клетках бактерий, однако имеются доказательства, что в клетках эукариот процесс протекает аналогичным образом.

Инициация репликации ДНК. Репликация начинается в специфическом участке молекулы ДНК, который называется точка начала репликации или ориджин.

Точка начала репликации (origin) – это участок молекулы ДНК со специфической последовательностью нуклеотидов с большим содержанием пар АТ (последовательность 300 п.н., богата АТ). Специальные иницирующие белки необходимы для связывания ферментов репликации с молекулой ДНК: белок DnaA – для прокариот белок RPA (replication protein A) – для эукариот.

Кольцевая хромосома прокариот имеет одну точку начала репликации, которая называется OriC. В этой точке цепи расходятся и образуются две репликативные вилки, которые движутся в противоположном направлении. Скорость синтеза ДНК в клетках прокариот составляет 500 нукл./сек. Две вилки встречаются на противоположной стороне кольца. В клетках прокариот существует специальный фермент гираза (топоизомераза II), который разделяет две образующиеся кольцевые молекулы ДНК. Антибиотик налидиксовая кислота угнетает размножение бактерий, путем инактивации гиразы. В клетках эукариот этот фермент отсутствует, поэтому налидиксовую кислоту используют в клинической практике для лечения бактериальных инфекций.

Репликация ДНК эукариот начинается одновременно во многих точках начала репликации, от каждой точки движутся две репликативные вилки в противоположных направлениях. Скорость синтеза молекул ДНК эукариот составляет 50 нукл./сек.

Репликон – фрагмент молекулы ДНК, репликация которого происходит под контролем одной точки начала репликации. Кольцевая хромосома прокариот имеет 1 репликон. Геномы эукариот содержат сотни и тысячи репликонов.

Инициация - образование репликативной вилки. Нити ДНК разделяются благодаря действию специальных ферментов и белков.

Хеликаза (от англ. *helix* – спираль) - основной фермент, расплетающий цепи ДНК. У прокариот он называется белок DnaB. Хеликаза разрывает водородные связи между комплементарными основаниями, используя энергию АТФ.

Топоизомеразы – ферменты, которые устраняют положительные сверхвитки перед репликативной вилкой. Эти ферменты временно разрывают нити материнской ДНК в двойной спирали перед репликативной вилкой, после завершения процесса нити ДНК восстанавливают целостность.

SSB - белки – это белки, которые связываются с одноцепочечной ДНК и удерживают матрицу. В результате образуется репликативная вилка, где и происходит синтез новых цепей ДНК.

Механизм действия ДНК-полимераз. Ферменты, катализирующие процесс синтеза новых цепей ДНК называются ДНК-зависимые ДНК-полимеразы. В клетках бактерий существует три типа ДНК-полимераз: ДНК-полимераза I, II, III.

Синтез ДНК в репликативной вилке катализирует ДНК-полимераза III. ДНК-полимераза I играет важную роль в синтезе отстающей цепи и репарации ДНК. ДНК-полимераза II участвует в репарации ДНК.

Реакция синтеза. ДНК-полимеразы могут только удлинять (элонгировать) уже существующую полинуклеотидную нить, которую называют затравкой или праймером. В клетках роль затравки играет олигонуклеотид РНК (РНК-праймер), который комплементарен матрице и образует с ней двухспиральный комплекс матрица-затравка. Синтез РНК праймера осуществляет фермент праймаза. Затем ДНК-полимераза синтезирует цепь ДНК, используя 3'-ОН конец праймера. После окончания синтеза ДНК РНК-праймеры удаляются с помощью ферментов – экзонуклеаз.

ДНК-полимераза имеет 2 субстрата: Комплекс матрица – затравка и дезоксирибонуклеотидтрифосфаты (АТФ, ГТФ, ЦТФ и ТТФ). Реакция осуществляется как удлинение цепи с 3'-конца затравки. Необходимы ионы Mg^{2+} (3' – ОН) конец полинуклеотидной цепи атакует α -фосфат дНТФ, образуя фосфодиэфирную связь. Матрица копируется точно на основе принципа комплементарности.

Кроме полимеризующей активности, ДНК-полимеразы обладают корректирующей активностью: они дважды проверяют нуклеотид, который добавляют в растущую цепь ДНК. Корректирующая активность ДНК-полимераз проявляется в способности отщеплять нуклеотид, некомплементарный матрице, и замещать его комплементарным нуклеотидом. Асимметричность репликативной вилки. Поскольку ДНК-полимераза наращивает цепь ДНК в направлении $5' \rightarrow 3'$, синтез дочерних цепей идет в противоположном направлении. Одна цепь синтезируется непрерывно (лидирующая), а другая синтезируется прерывисто, в виде фрагментов Оказаки (отстающая). Фрагменты Оказаки – это короткие цепочки ДНК вместе с РНК-праймерами, расположенные на отстающей цепи. Синтез отстающей цепи. ДНК-полимераза III останавливается перед РНК-праймером предшествующего фрагмента Оказаки. Здесь подключается ДНК-полимераза I, которая удаляет РНК-праймеры предшествующего фрагмента Оказаки и одновременно наращивает 3'-ОН – конец растущей цепи ДНК, заполняя образующуюся брешь. Фермент лигаза соединяет два фрагмента Оказаки, используя АТФ. Таким образом, на отстающей цепи также синтезируется непрерывная цепь ДНК.

Функции теломераз.

Проблема недорепликации 3'-концов линейных молекул ДНК заключается в том, что удаление последних РНК-праймеров с 5'-концов обеих цепей дочерней ДНК, приводит к тому, что дочерние цепи оказываются короче материнской на 10-20 нуклеотидов (у организмов разных видов размер РНК-праймеров различен). Проблема недорепликации 3'-концов линейных молекул ДНК эукариот решается с помощью специального фермента – теломеразы.

В случае репликации кольцевых молекул ДНК этой проблемы не существует, т.к. первые РНК-затравки удаляются ДНК-полимеразой I, которая одновременно наращивает 3'-ОН – конец растущей цепи ДНК и заполняет образующуюся брешь.

Ограничение числа клеточных делений. Лимит Хейфлика.

Американский ученый Л. Хейфлик в начале 60-х годов 20 века показал, что культивируемые клетки новорожденных детей могут пройти 80-90 делений, в то время как соматические клетки 70-летних людей делятся 20-30 раз. Такое явление ограничения числа клеточных делений называют “лимитом Хейфлика”.

В 1971 г. А.М. Оловников в своей теории маргинотомии (от лат. *marginalis* – краевой, *toma* - сечение) предположил, что последовательное укорочение ДНК хромосом во время репликации лежит в основе ограниченного числа делений, которое наблюдается

у нормальных соматических клеток, растущих в культуре *in vitro*. Позже был обнаружен фермент теломераза, активный в стволовых, половых и раковых клетках, которые способны к бесконечному делению.

Функции теломеразы.

Фермент теломераза впервые был обнаружен в 1985 году у равноресничной инфузории *Tetrahymena thermophila*, а позже – в клетках дрожжей, растений и животных, в том числе в яйцниках человека и иммортализованных (бессмертных) линиях раковых клеток HeLa.

Согласно номенклатуре этот фермент называют теломерной терминальной трансферазой. Теломераза выполняет функции ДНК-полимеразы, которая достраивает 3'-концы линейных молекул ДНК короткими повторяющимися последовательностями нуклеотидов (у позвоночных – ТТАГГГ) в отсутствие ДНК матрицы. В качестве матрицы для синтеза цепи ДНК теломераза использует молекулу РНК, которая является составной частью этого фермента.

Механизм действия теломеразы. В результате того, что после каждой репликации дочерние цепи ДНК оказываются короче материнских на размер первого РНК-праймера (10-20 нуклеотидов), образуются выступающие одонитевые 3'-концы материнских цепей. Они узнаются теломеразой, которая последовательно наращивает материнские цепи на сотни повторов ТТАГГГ, используя 3'-конец материнской цепи ДНК в качестве праймера, а входящую в состав фермента молекулу РНК использует в качестве матрицы. Образующиеся длинные одонитевые концы материнской ДНК в свою очередь служат матрицей для синтеза дочерних цепей по традиционному механизму репликации.

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ.

Биосинтез белков в клетках представляет собой последовательность реакций матричного типа, в ходе которых последовательная передача наследственной информации с одного типа молекул на другой приводит к образованию полипептидов с генетически обусловленной структурой.

Биосинтез белков представляет собой начальный этап реализации, или *экспрессии генетической информации*. К главным матричным процессам, обеспечивающим биосинтез белков, относятся *транскрипция ДНК* и *трансляция мРНК*. Транскрипция ДНК заключается в переписывании информации с ДНК на мРНК (матричную, или информационную РНК). Трансляция мРНК заключается в переносе информации с мРНК на полипептид. Последовательность матричных реакций при биосинтезе белков можно представить в виде схемы.

ДНК	нетранскрибируемая цепь	Г	А	Т	Ц	Г	Г	Т	Т	А
	транскрибируемая цепь	Ц	Т	А	Ц	Г	Г	А	А	Т
транскрипция ДНК		Ц	Т	А	Ц	Г	Г	А	А	Т
кодоны мРНК		Г	А	У	Ц	Г	Г	У	У	А
трансляция мРНК		Ц	У	А	Ц	Г	Г	А	А	У
антикодоны тРНК		Ц	У	А	Ц	Г	Г	А	А	У
аминокислоты белка		метионин			глицин			тирозин		

На схеме видно, что генетическая информация о структуре белка хранится в виде последовательности триплетов ДНК. При этом лишь одна из цепей ДНК служит матрицей

для транскрипции (такая цепь называется транскрибируемой). Вторая цепь является комплементарной по отношению к транскрибируемой и не участвует в синтезе мРНК.

Молекула мРНК служит матрицей для синтеза полипептида на рибосомах. Триплеты мРНК, кодирующие определенную аминокислоту, называются *кодонами*. В трансляции принимают участие молекулы тРНК. Каждая молекула тРНК содержит *антикодон* – распознающий триплет, в котором последовательность нуклеотидов комплементарна по отношению к определенному кодону мРНК. Каждая молекула тРНК способна переносить строго определенную аминокислоту. Соединение тРНК с аминокислотой называется *аминоацил-тРНК*.

Молекула тРНК по общей конформации напоминает клеверный лист на черешке. «Вершина листа» несет *антикодон*. Существует 61 тип тРНК с разными антикодонами. К «черешку листа» присоединяется аминокислота (существует 20 аминокислот, участвующих в синтезе полипептида на рибосомах). Каждой молекуле тРНК с определенным антикодом соответствует строго определенная аминокислота. В то же время, определенной аминокислоте обычно соответствует несколько типов тРНК с разными антикодонами. Аминокислота ковалентно присоединяется к тРНК с помощью ферментов – *аминоацил-тРНК-синтетаз*. Эта реакция называется *аминоацилированием тРНК*.

На рибосомах к определенному кодону мРНК с помощью специфического белка присоединяется антикодон соответствующей молекулы *аминоацил-тРНК*. Такое связывание мРНК и *аминоацил-тРНК* называется *кодоназависимым*. На рибосомах аминокислоты соединяются между собой с помощью *пептидных связей*, а освободившиеся молекулы тРНК уходят на поиски свободных аминокислот.

Рассмотрим подробнее основные этапы биосинтеза белков.

1 этап. Транскрипция ДНК. На транскрибируемой цепи ДНК с помощью ДНК-зависимой РНК-полимеразы достраивается комплементарная цепь мРНК. Молекула мРНК является точной копией нетранскрибируемой цепи ДНК с той разницей, что вместо дезоксирибонуклеотидов в ее состав входят рибонуклеотиды, в состав которых вместо тимина входит урацил.

2 этап. Процессинг (созревание) мРНК. Синтезированная молекула мРНК (первичный транскрипт) подвергается дополнительным превращениям. В большинстве случаев исходная молекула мРНК разрезается на отдельные фрагменты. Одни фрагменты – *интроны* – расщепляются до нуклеотидов, а другие – *экзоны* – сшиваются в зрелую мРНК. Процесс соединения экзонов «без узелков» называется *сплайсинг*.

Сплайсинг характерен для эукариот и архебактерий, но иногда встречается и у прокариот. Существует несколько видов сплайсинга. Сущность *альтернативного сплайсинга* заключается в том, что одни и те же участки исходной мРНК могут быть и интронами, и экзонами. Тогда одному и тому же участку ДНК соответствует несколько типов зрелой мРНК и, соответственно, несколько разных форм одного и того же белка. Сущность *транс-сплайсинга* заключается в соединении экзонов, кодируемых разными генами (иногда даже из разных хромосом), в одну зрелую молекулу мРНК.

3 этап. Трансляция мРНК. Трансляция (как и все матричные процессы) включает три стадии: *инициацию* (начало), *элонгацию* (продолжение) и *терминацию* (окончание).

Инициация. Сущность инициации заключается в образовании пептидной связи между двумя первыми аминокислотами полипептида.

Первоначально образуется *инициирующий комплекс*, в состав которого входят: малая субъединица рибосомы, специфические белки (факторы инициации) и специальная инициаторная метиониновая тРНК с аминокислотой метионином – $\text{Met-tRNA}^{\text{Met}}$. Иницирующий комплекс узнает начало мРНК, присоединяется к ней и скользит до точки инициации (начала) биосинтеза белка: в большинстве случаев это *стартовый кодон* АУГ. Между стартовым кодоном мРНК и антикодом метиониновой тРНК происходит

кодонзависимое связывание с образованием водородных связей. Затем происходит присоединение большой субъединицы рибосомы.

При объединении субъединиц образуется целостная рибосома, которая несет два активных центра (сайта): *A*-участок (аминоацильный, который служит для присоединения аминоацил-тРНК) и *P*-участок (пептидилтрансферазный, который служит для образования пептидной связи между аминокислотами).

Первоначально Мет-тРНК^{Мет} находится на *A*-участке, но затем перемещается на *P*-участок. На освободившийся *A*-участок поступает аминоацил-тРНК с антикодоном, который комплементарен кодону мРНК, следующему за кодоном АУГ. В нашем примере это Гли-тРНК^{Гли} с антикодоном ЦЦГ, который комплементарен кодону ГГЦ. В результате кодонзависимого связывания между кодоном мРНК и антикодоном аминоацил-тРНК образуются водородные связи. Таким образом, на рибосоме рядом оказываются две аминокислоты, между которыми образуется пептидная связь. Ковалентная связь между первой аминокислотой (метионином) и её тРНК разрывается.

После образования пептидной связи между двумя первыми аминокислотами рибосома сдвигается на один триплет. В результате происходит транслокация (перемещение) инициаторной метиониновой тРНК^{Мет} за пределы рибосомы. Водородная связь между стартовым кодоном и антикодоном инициаторной тРНК разрывается. В результате свободная тРНК^{Мет} отщепляется и уходит на поиск своей аминокислоты.

Вторая тРНК вместе с аминокислотой (в нашем примере Гли-тРНК^{Гли}) в результате транслокации оказывается на *P*-участке, а *A*-участок освобождается.

Элонгация. Сущность элонгации заключается в присоединении последующих аминокислот, то есть в наращивании полипептидной цепи. Рабочий цикл рибосомы в процессе элонгации состоит из трех шагов: кодонзависимого связывания мРНК и аминоацил-тРНК на *A*-участке, образования пептидной связи между аминокислотой и растущей полипептидной цепью и транслокации с освобождением *A*-участка.

На освободившийся *A*-участок поступает аминоацил-тРНК с антикодоном, соответствующим следующему кодону мРНК (в нашем примере это Тир-тРНК^{Тир} с антикодоном АУА, который комплементарен кодону УАУ).

На рибосоме рядом оказываются две аминокислоты, между которыми образуется пептидная связь. Связь между предыдущей аминокислотой и её тРНК (в нашем примере между глицином и тРНК^{Гли}) разрывается.

Затем рибосома смещается еще на один триплет, и в результате транслокации тРНК, которая была на *P*-участке (в нашем примере тРНК^{Гли}), оказывается за пределами рибосомы и отщепляется от мРНК. *A*-участок освобождается, и рабочий цикл рибосомы начинается сначала.

Терминация. Заключается в окончании синтеза полипептидной цепи.

В конце концов, рибосома достигает такого кодона мРНК, которому не соответствует ни одна тРНК (и ни одна аминокислота). Существует три таких нонсенс-кодона: УАА («охра»), УАГ («янтарь»), УГА («опал»). На этих кодонах мРНК рабочий цикл рибосомы прерывается, и наращивание полипептида прекращается. Рибосома под воздействием определенных белков вновь разделяется на субъединицы.

Модификация белков. Как правило, синтезированный полипептид подвергается дальнейшим химическим превращениям. Исходная молекула может разрезаться на отдельные фрагменты; затем одни фрагменты сшиваются, другие гидролизуются до аминокислот. Простые белки могут соединяться с самыми разнообразными веществами, образуя гликопротеины, липопротеины, металлопротеины, хромопротеины и другие сложные белки. Кроме того, аминокислоты уже в составе полипептида могут подвергаться химическим превращениям. Например, аминокислота *пролин*, входящая в состав белка *проколлагена*, окисляется до *гидроксипролина*. В результате из *проколлагена* образуется *коллаген* – основной белковый компонент соединительной ткани.

Реакции модификации белков не являются реакциями матричного типа. Такие биохимические реакции называются *ступенчатыми*.

Лекция №6

Регуляция экспрессии генов. Геномный уровень организации наследственного материала.

План

1. Классификация генов: структурные и функциональные (регуляторы, операторы, модификаторы). Регуляция экспрессии генов у прокариот (схема Жакоба и Моно) и у эукариот (схема Георгиева).
2. Геномный уровень организации наследственного материала. Эволюция генома. Избыточность генома, ее значение. Генетическая система клетки. Ядерные и плазмогены.

Регуляция на уровне транскрипции

Во многих случаях дифференцировка происходит путем регуляции транскрипции мРНК. Интенсивное функционирование отдельных генов или их блоков соответствует определенным этапам развития и дифференцировки.

При изучении гигантских полигенных хромосом (в слюнных железах личинок дрозофил) и петель в хромосомах типа «ламповых щеток» (в ооцитах на стадии профазы I) было установлено, что мРНК синтезируется с разной скоростью в разных участках хромосом, в частности, образование пухов и петель связано с повышением интенсивности синтеза мРНК.

Динамика образования пухов. В гигантских полигенных хромосомах часто наблюдаются вздутия определенных районов хромосом, обусловленные декомпактизацией отдельных дисков и интенсивным синтезом в них РНК. Эти вздутия называются *пуфы* (или кольца Бальбиани). Пуфы представляют собой места интенсивного синтеза мРНК. Динамика образования пухов на гигантских хромосомах в процессе развития двукрылых является отражением смены активности генов. Формирование комплексов пухов, характерных для клеток отдельных тканей и органов дифференцированного организма, является показателем общего уровня наиболее интенсивно протекающих метаболических процессов в данных клетках. При снижении синтетической активности петли синтезированной мРНК отделяется от хромосомы и пуфы полигенных хромосом исчезают.

Установлена роль стероидных гормонов (в частности, экдизона – гормона окукливания) в индукции пухов, а также роль белков, синтезированных ранними пуфами, в индукции поздних пухов. Таким образом, стероидные гормоны и белки, вероятно, не единственные факторы, ответственные за переключение генов в онтогенезе, а, следовательно, и за смену фаз индивидуального развития организма. Механизм образования пухов показан на рис. _____. Доказано, что после введения этого гормона молодым личинкам довольно быстро возникают специфические пуфы, причем продолжительность их образования зависит от количества введенного гормона.

Последовательность образования пухов изменяется также при воздействиях различными химическими агентами или температурными условиями. Некоторые антибиотики, влияющие на обмен РНК (например, актиномицин), подавляют образование пухов, а антибиотики, ингибирующие синтез белка (например, пуромицин), не влияют на этот процесс. Следовательно, активность пухов находится под контролем гормональных факторов (закодированных в генотипе) и факторов внешней среды.

Особенно велика роль стероидных гормонов в регуляции генной активности у животных. Известно, что гормоны синтезируются в специализированных клетках желез внутренней секреции и циркулируют по всему организму. Однако отдельные гормоны активируют гены не во всех клетках, а только в клетках-мишенях, которые содержат

специальные рецепторные белки, с которыми специфически связываются молекулы гормона. Это связывание происходит в цитоплазме, а затем образовавшийся комплекс проникает в ядро, где он взаимодействует с определенными негистоновыми белками хромосом. В отсутствие гормонов эти белки блокируют либо промоторные, либо иные, пока неизвестные регуляторные участки определенных генов. Комплекс «гормон – рецепторный белок» снимает блокирующее действие негистонового белка-репрессора, следствием чего являются транскрипция данного гена, созревание мРНК, транспорт ее в цитоплазму и синтез белка.

Образование и функционирование хромосом типа «ламповых щеток». Связь синтетической активности с морфологическими преобразованиями хромосом была установлена при изучении оогенеза у амфибий, в ходе которого образуются хромосомы типа «ламповых щеток» (рис. _____ в конце лекции). Эти хромосомы получили свое название за сходство со щетками, которыми когда-то чистили керосиновые лампы. Они имеют отчетливо выраженное хромомерное (узелковое) строение. Из хромомеров в виде петель вытянуты ДНК-вые оси хромосом. Поскольку хромосомы типа ламповых щеток существуют в диплоте и состоят из четырех хроматид, каждый участок таких хромосом представлен четырьмя хромомерами и четырьмя петлями. Окружение петель представляет собой гранулы и фибриллы, состоящие из вновь синтезированной РНК и белков. Таким образом, петли – это участки хромомера с интенсивной транскрипцией. Обычно в них легко различают тонкий конец, где начинается свое движение РНК-полимеразы, и толстый конец, где транскрипция заканчивается. При снижении синтетической активности петли синтезированной РНК отделяется от хромосомы и петля спадает.

Число петель близко к числу типов РНК, присутствующих в цитоплазме. Эта РНК частично используется для синтеза рибосом и белков цитоплазмы яйца. Однако большая часть молекул мРНК, синтезированных хромосомами типа ламповых щеток, используется позже во время раннего эмбриогенеза.

Цитохимическое изучение хромосом типа «ламповых щеток» выявило их функциональное сходство с политенными хромосомами.

3. Регуляция на посттранскрипционном уровне: модификации (сплайсинг) мРНК

Регуляция на уровне процессинга РНК обеспечивает возможность образования различных типов зрелой, функционально активной мРНК. Процессинг РНК регулируется с помощью *рибозимов* (катализаторов рибонуклеиновой природы) и ферментов *матураз*.

Одной из форм сплайсинга является альтернативный сплайсинг, при котором одному участку ДНК и одному первичному транскрипту (пре-мРНК) может соответствовать несколько типов зрелой мРНК и, соответственно, несколько изоформ (т.е. разных форм) одного и того же белка, например, мышечного белка тропонина. Твердо установлено, что некоторые генетические заболевания человека (фенилкетонурия, некоторые гемоглобинопатии) обусловлены нарушением сплайсинга.

Сплайсинг РНК открыт сравнительно недавно, поэтому достоверных данных по регуляции активности генов на этом уровне недостаточно. Наиболее подробно изучена регуляция генов, контролирующая усвоение *галактозы* у дрожжей. Показано, что эти системы регуляции действуют как на уровне транскрипции, так и на посттранскрипционном уровне. При этом осуществляется многоступенчатая, или *каскадная, регуляция*, в которой участвуют элементы позитивного и негативного контроля, последовательно регулирующие активность друг друга.

4. Регуляция на уровне трансляции

Регуляция на уровне трансляции обусловлена различной активностью разных типов мРНК. Например, у прокариот некоторые мРНК транслируются только в присутствии эритромицина. У эукариот регуляция генной активности на уровне трансляции хорошо

прослежена на примере морского ежа. Его неоплодотворенные яйца содержат большое количество «замаскированной» (нетранслируемой) мРНК. У дрозофилы подобные мРНК, кодирующие белки оболочки яйцеклетки, накапливаются в цитоплазме.

5. Регуляция на уровне посттрансляционной модификации белков.

Экспрессия генов на уровне посттрансляционной модификации полипептидов регулируется путем *посттрансляционной модификацией* белков (фосфорилированием, ацетилированием, расщеплением исходной полипептидной цепи на более мелкие фрагменты и т.д.). Например, белковый гормон инсулин, синтезирующийся в клетках поджелудочной железы, образуется в форме препроинсулина, из которого затем путем отщепления «лишних» пептидов образуется проинсулин. Из проинсулина вырезаются две субъединицы, представляющие собой А- и В-цепи инсулина. Эти две цепи сшиваются между собой с помощью дисульфидных мостиков. Четыре образовавшиеся АВ-структуры соединяются в белковый тетрамер, который присоединяет два иона Zn^{2+} , и в результате образуется зрелый инсулин.

Широко распространен механизм регуляции активности ферментов, основанный на присоединении к ним молекул-эффекторов. Чаще всего в роли эффекторов выступают конечные продукты цепей биосинтеза, которые связываются с первым или с одним из первых ферментов данного метаболического пути и подавляют его активность, тем самым выключая всю цепь синтеза. Это *ингибирование конечным продуктом*, благодаря которому регулируются сразу несколько этапов метаболизма. Конечный продукт связывается с ферментом не в его активном центре, а в *аллостерическом центре*, и такое взаимодействие индуцирует изменение (инактивацию) активного центра фермента.

1. Геном - совокупность всех генов организма; его полный хромосомный набор.

Термин «геном» был предложен Гансом Винклером в 1920 г. для описания совокупности генов, заключённых в гаплоидном наборе хромосом организмов одного биологического вида. Первоначальный смысл этого термина указывал на то, что понятие генома в отличие от генотипа является генетической характеристикой вида в целом, а не отдельной особи. С развитием молекулярной генетики значение данного термина изменилось. Известно, что ДНК, которая является носителем генетической информации у большинства организмов и, следовательно, составляет основу генома, включает в себя не только гены в современном смысле этого слова. Большая часть ДНК эукариотических клеток представлена некодирующими («избыточными») последовательностями нуклеотидов, которые не заключают в себе информации о белках и РНК.

Генетическая информация в клетках содержится не только в хромосомах ядра, но и во внехромосомных молекулах ДНК. У бактерий к таким ДНК относятся плазмиды и некоторые умеренные вирусы, в клетках эукариот - это ДНК митохондрий, хлоропластов и других органоидов клеток. Объёмы генетической информации, заключённой в клетках зародышевой линии (предшественники половых клеток и сами гаметы) и соматических клетках, в ряде случаев существенно различаются. В онтогенезе соматические клетки могут утрачивать часть генетической информации клеток зародышевой линии, амплифицировать группы последовательностей и (или) значительно перестраивать исходные гены.

Следовательно, под геномом организма понимают суммарную ДНК гаплоидного набора хромосом и каждого из внехромосомных генетических элементов, содержащуюся в отдельной клетке зародышевой линии многоклеточного организма. В определении генома отдельного биологического вида необходимо учитывать, 1), генетические различия, связанные с полом организма, поскольку мужские и женские половые хромосомы различаются. Во-вторых, из-за громадного числа аллельных вариантов генов и сопутствующих последовательностей, которые присутствуют в генофонде больших популяций, можно говорить лишь о некоем усреднённом геноме, который сам по себе

может обладать существенными отличиями от геномов отдельных особей. Размеры геномов организмов разных видов значительно отличаются друг от друга, и при этом часто не наблюдается корреляции между уровнем эволюционной сложности биологического вида и размером его генома.

Генотип - совокупность генов данного организма, которая, в отличие от понятий генома и генофонда, характеризует особь, а не вид (ещё отличием генотипа от генома является включение в понятие "геном" некодирующих последовательностей, не входящих в понятие "генотип"). Вместе с факторами внешней среды определяет фенотип организма.

Обычно о генотипе говорят в контексте определенного гена, у полиплоидных особей он обозначает комбинацию аллелей данного гена (см. гомозигота, гетерозигота). Большинство генов проявляется в фенотипе организма, но фенотип и генотип различны по следующим показателям:

1. По источнику информации (генотип определяется при изучении ДНК особи, фенотип регистрируется при наблюдении внешнего вида организма).

2. Генотип не всегда соответствует одному и тому же фенотипу. Важно отметить, что некоторые гены проявляются в фенотипе только в определённых условиях. С другой стороны, некоторые фенотипы, например, окраска шерсти животных, являются результатом взаимодействия нескольких генов.

Примером различия генотипа и фенотипа служит наследование гемофилии. Иногда в семье, в которой оба родителя здоровы, рождается больной ребёнок. То есть хотя болезнь не проявилась в фенотипе родителей, в их генотипе присутствовал один нормальный аллель и один мутированный аллель гена, то есть они являлись носителями заболевания. В данном случае фенотип здоровых людей и носителей заболевания одинаков.

Кариотип - совокупность признаков (число, размеры, форма и т. д.) полного набора хромосом, присущая клеткам данного биологического вида (видовой кариотип), данного организма (индивидуальный кариотип) или линии (клона) клеток. Кариотипом иногда также называют и визуальное представление полного хромосомного набора (кариограммы).

2. Проявление свойств наследственного материала на геномном уровне, его организация

Несмотря на дискретное генетическое определение отдельных признаков, в индивидуальном развитии воссоздается сбалансированный комплекс признаков и свойств, соответствующий типу морфофункциональной организации конкретного биологического вида. Закономерно возникают плазмодий малярийный, кедр ливанский, аскарида человеческая, слон индийский, человек разумный. Это достигается вследствие интеграции дискретных в структурном отношении единиц наследственности в целостную в функциональном плане систему - генотип (геном). Такая интеграция находит отражение в разнообразных взаимодействиях генов в процессе их функционирования. Обычно генотип определяют как совокупность всех генов (более точно аллелей) организма. С учетом факта интеграции генотип представляется системой определенным образом взаимодействующих генов.

Генные взаимодействия происходят на нескольких уровнях: непосредственно в генетическом материале клеток, между и РНК и образующимися полипептидами в процессе биосинтеза белка, между белками-ферментами одного метаболического цикла.

Взаимодействие генов на уровне продуктов функциональной активности (РНК или полипептидов) лежит в основе развития сложных признаков.

Рассмотрим в качестве примера синдром Морриса. У больных, кариотип которых включает половые хромосомы X и Y, отмечается недоразвитие вторичных половых признаков мужского пола, которое зависит от продукции и взаимодействия на известной стадии онтогенеза двух факторов мужского полового гормона и белка-рецептора, встраивающегося в клеточную оболочку и делающего клетки чувствительными к гормону. Синтез указанных факторов контролируется разными генами. У лиц с синдромом Морриса мужской половой гормон образуется своевременно и в требуемом количестве, но не

синтезируется белок-рецептор. Итак, резюмируя всё выше сказанное, отметим, что , нормальное развитие признака комплекса мужских вторичных половых признаков контролируется двумя генами, которые взаимодействуют на уровне продуктов их функциональной активности.

В настоящее время для большинства признаков нельзя указать точно уровень взаимодействия тех генов, которые контролируют их развитие. Учитывая интерес практического врача прежде всего к закономерностям наследования признаков, ниже приводятся формы взаимодействия генов, которые изменяют наследование определенным образом. При этом уровень взаимодействия генов не оговаривается.

Выделяют взаимодействие аллельных и неаллельных генов.

Взаимодействие аллельных генов обуславливает доминантное, рецессивное, кодоминантное наследование признаков, явление неполного доминирования. При перечисленных формах доминирования результаты взаимодействия генов проявляются во всех соматических клетках организма.

При такой форме взаимодействия как аллельное исключение в части клеток организма, гетерозиготного по данному локусу, активен один аллель, тогда как в других клетках другой. В качестве примера рассмотрим генетический контроль синтеза иммуноглобулинов - белков плазмы крови, которые обеспечивают в организме человека реакции иммунологической защиты. Они состоят из «тяжелых» и «легких» полипептидных цепей, которые, синтезируются под генетическим контролем трех разных групп неаллельных генов. И «тяжелые», и «легкие» полипептиды образуются плазматическими клетками. При этом отдельные плазматические клетки синтезируют лишь по одному из возможных вариантов «тяжелых» и «легких» полипептидов глобулинов. Аллельное исключение увеличивает разнообразие признаков многоклеточного организма при идентичности генотипов соматических клеток. Механизм этого явления окончательно не установлен.

Другим примером аллельного исключения является генетическая инактивация одной из X-хромосом женских особей. В мировой литературе описаны лишь единичные случаи заболевания женщин гемофилией. Вместе с тем матери - гетерозиготные носители аллеля гемофилии - передают его половине своих дочерей, которые нормальный аллель получают с X-хромосомой отца. Случайный характер инактивации путем гетерохроматизации приводит к выключению из функции в одних клетках материнской, а в других - отцовской X-хромосомы. Итак, резюмируя всё выше сказанное, отметим, что , всегда остаются клетки, которые несут нормальный аллель синтеза антигемофилического фактора в активном состоянии.

Одной из форм взаимодействия неаллельных генов является «эффект положения». В нем участвуют гены одной хромосомы, занимающие близлежащие локусы. Он проявляется в изменчивости функциональной активности гена в зависимости от того, какой аллель находится в соседнем локусе.

Так, эритроцитарные белки-антигены системы групп крови «резус» синтезируются в организме человека под контролем трех генов. Последние, судя по сцеплению между ними, располагаются в хромосоме на близком расстоянии друг от друга. Каждый из них имеет доминантный и рецессивный аллели - D, C, E и d, c, e. Индивидуумы CDE/cDe и CDe/cDE генетически идентичны. Тем не менее у лиц с первой комбинацией аллелей образуется много антигена E и мало антигена C, у лиц со второй комбинацией аллелей наблюдается обратная картина, т.е. соседство аллеля C с аллелем E снижает его функциональную активность. «Эффект положения» служит частным случаем большого класса генных взаимодействий, заключающихся в модулировании функции генов другими генами.

К классу взаимодействия неаллельных генов относится также эпистаз,- подавление одного гена другим. Если эпистатическим действием обладает доминантный аллель,

говорят о доминантном эпистазе. При рецессивном эпистазе такое действие проявляют рецессивные аллели в гомозиготном состоянии.

При эпистазе модулирующее действие заключается в подавлении одними генами функции других генов. Гены, оказывающие такой эффект, называются ингибиторами или супрессорами. Гены, усиливающие функции других генов, называются интенсификаторами.

Еще одной формой взаимодействия неаллельных генов является комплементарность. Она заключается в том, что развитие признака требует наличия в генотипе доминантных аллелей двух определенных генов. В присутствии доминантного аллеля лишь одного из них признак не воспроизводится.

Широту генных взаимодействий необходимо учитывать при анализе генетических явлений. Показателем зависимости функционирования наследственных задатков от характеристик генотипа служит экспрессивность и пенетрантность генов.

Экспрессивность заключается в изменчивости количественного выражения признака у разных особей - носителей соответствующего аллеля.

Под пенетрантностью понимают способность гена обеспечить развитие признака до такой степени, когда его удастся обнаружить с помощью имеющихся методов обследования. Пенетрантность измеряется процентом организмов, имеющих в фенотипе признак, от общего количества обследованных носителей соответствующего аллеля.

Экспрессивность и пенетрантность отражают зависимость функции гена от особенностей генотипа и проявляются в процессе развития признака. Следовательно, в основе этих генетических явлений может лежать колебание активности самих генов, характер взаимодействия продуктов генной активности, особое сочетание условий среды в онтогенезе организма.

3. Особенности организации наследственного материала про - и эукариотов

Геном современных прокариотических клеток характеризуется относительно небольшими размерами. У кишечной палочки (*E. coli*) он представлен кольцевой молекулой ДНК длиной около 1 мм, которая содержит $4 \cdot 10^6$ пар нуклеотидов, образующих около 4000 генов. Основная масса ДНК прокариот (около 95%) активно транскрибируется в каждый данный момент времени. Как было сказано выше, геном прокариотической клетки организован в виде нуклеоида - комплекса ДНК с негистоновыми белками.

У эукариот объем наследственного материала значительно больше. У дрожжей он составляет $2,3 \cdot 10^7$ п.н., у человека общая длина ДНК в диплоидном хромосомном наборе клеток - около 174 см. Его геном содержит $3 \cdot 10^9$ п.н. и включает по последним данным 30-40 тыс. генов.

У некоторых амфибий и растений геном характеризуется еще большими размерами, достигающими 1010 и 1011 п. н. В отличие от прокариот в эукариотических клетках одновременно активно транскрибируется от 1 до 10% ДНК. Состав транскрибируемых последовательностей и их количество зависят от типа клетки и стадии онтогенеза. Значительная часть нуклеотидных последовательностей у эукариот не транскрибируется вообще - молчащая ДНК.

Большой объем наследственного материала эукариот объясняется существованием в нем помимо уникальных также умеренно и высоко повторяющихся последовательностей. Так, около 10% генома мыши составляют тандемно расположенные (друг за другом) короткие нуклеотидные последовательности, повторенные до 10^6 раз. Эти высоко повторяющиеся последовательности ДНК располагаются в основном в гетерохроматине, окружающем центромерные участки. Они не транскрибируются. Около 20% генома мыши образовано умеренными повторами, встречающимися с частотой 103-105 раз. Такие повторы распределены по всему геному и транскрибируются в РНК. К ним относятся гены, контролирующие синтез гистонов, тРНК, рРНК и некоторые другие. Остальные 70% генома

мышь представлены уникальными нуклеотидными последовательностями. У растений и амфибий на долю умеренно и высоко повторяющихся последовательностей приходится до 60% генома.

Избыточность генома эукариот объясняется также экзон-интронной организацией большинства эукариотических генов, при которой значительная часть транскрибированной РНК удаляется в ходе следующего за синтезом процессинга и не используется для кодирования аминокислотных последовательностей белков.

В настоящее время окончательно не выяснены функции молчащей ДНК, которая составляет значительную часть генома, реплицируется, но не транскрибируется. Высказывают предположения об определенном значении такой ДНК в обеспечении структурной организации хроматина. Важно отметить, что некоторая часть нетранскрибируемых нуклеотидных последовательностей, очевидно, участвует в регуляции экспрессии генов.

Характеризуя наследственный материал прокариотической клетки в целом, необходимо отметить, что он заключен не только в нуклеоиде, но также присутствует в цитоплазме в виде небольших кольцевых фрагментов ДНК - плазмид.

Плазмиды - это широко распространенные в живых клетках внехромосомные генетические элементы, способные существовать и размножаться в клетке автономно от геномной ДНК. Описаны плазмиды, которые реплицируются не автономно, а только в составе геномной ДНК, в которую они включаются в определенных участках. В этом случае их называют эписомами.

В прокариотических (бактериальных) клетках обнаружены плазмиды, которые несут наследственный материал, определяющий такие свойства, как способность бактерий к конъюгации, а также их устойчивость к некоторым лекарственным веществам.

В эукариотических клетках внехромосомная ДНК представлена генетическим аппаратом органелл - митохондрий и пластид, а также нуклеотидными последовательностями, не являющимися жизненно необходимыми для клетки (вирусоподобными частицами). Наследственный материал органелл находится в их матриксе в виде нескольких копий кольцевых молекул ДНК, не связанных с гистонами. В митохондриях, например содержится от 2 до 10 копий мтДНК.

Внехромосомная ДНК составляет лишь небольшую часть наследственного материала эукариотической клетки. Например, мтДНК человека содержит 16569 п.н. и на её долю приходится менее 1% всей клеточной ДНК.

В отличие от хромосомной ДНК, мтДНК характеризуется высокой «плотностью генов». В них нет интронов, а межгенные промежутки невелики. В кольцевой мтДНК человека содержится 13 генов, кодирующих белки (3 субъединицы цитохром С-оксидазы, 6 компонентов АТФазы и др.) и 22 гена тРНК. Значительная часть белков митохондрий и пластид синтезируется в цитоплазме под контролем геномной ДНК.

Если большинство ядерных генов представлены в клетках организма в двойной дозе (аллельные гены), то митохондриальные гены представлены многими тысячами копий на клетку.

Для генома митохондрий характерны межиндивидуальные различия, но в клетках одного индивида, как правило, мтДНК идентична.

Совокупность генов, расположенных в цитоплазматических молекулах ДНК, называют плазмомом. Он определяет особый тип наследования признаков - цитоплазматическое наследование.

Общие принципы организации наследственного материала, представленного нуклеиновыми кислотами, а также принципы записи генетической информации у про- и эукариот свидетельствуют в пользу единства их происхождения от общего предка, у которого уже была решена проблема самовоспроизведения и записи информации на основе репликации ДНК и универсальности генетического кода. Однако геном такого предка сохранял большие эволюционные возможности, связанные с развитием надмолекулярной

организации наследственного материала, разных путей реализации наследственной информации и регуляции этих процессов.

Многочисленные указания на различия в организации генома, деталях процессов экспрессии генов и механизмов ее регуляции у про- и эукариот свидетельствуют в пользу эволюции названных типов клеток по разным направлениям после их дивергенции от общего предка.

Существует предположение, что в процессе возникновения жизни на Земле первым шагом явилось образование самовоспроизводящихся молекул нуклеиновых кислот, не несущих первоначально функции кодирования аминокислот в белках. Благодаря способности к самовоспроизведению эти молекулы сохранялись во времени. Итак, резюмируя всё выше сказанное, отметим, что, первоначальный отбор шел на способность к самосохранению через самовоспроизведение. В соответствии с рассмотренным предположением позднее некоторые участки ДНК приобрели функцию кодирования, т.е. стали структурными генами, совокупность которых на определенном этапе эволюции составила первичный генотип. Экспрессия возникших кодирующих последовательностей ДНК привела к формированию первичного фенотипа, который оценивался естественным отбором на способность выживать в конкретной среде.

Важным моментом в рассматриваемой гипотезе является предположение о том, что существенным компонентом первых клеточных геномов была избыточная ДНК, способная реплицироваться, но не несущая функциональной нагрузки в отношении формирования фенотипа. Предполагают, что разные направления эволюции геномов про- и эукариот связаны с различной судьбой этой избыточной ДНК предкового генома, который должен был характеризоваться достаточно большим объемом. Вероятно, на ранних стадиях эволюции простейших клеточных форм у них еще не были в совершенстве отработаны главные механизмы потока информации (репликация, транскрипция, трансляция). Избыточность ДНК в этих условиях создавала возможность расширения объема кодирующих нуклеотидных последовательностей за счет некодирующих, обеспечивая возникновение многих вариантов решения проблемы формирования жизнеспособного фенотипа.

4. Биологическое значение геномного уровня организации наследственного материала

Геномный уровень организации наследственного материала, объединяющий всю совокупность хромосомных генов, является эволюционно сложившейся структурой, характеризующейся относительно большей стабильностью, нежели генный и хромосомный уровни. На геномном уровне система сбалансированных по дозам и объединенных сложнейшими функциональными взаимосвязями генов представляет собой нечто большее, нежели простую совокупность отдельных единиц. Поэтому результатом функционирования генома является формирование фенотипа целостного организма. В связи с этим фенотип организма нельзя представлять как простую совокупность признаков и свойств, это организм во всем многообразии его характеристик на всем протяжении индивидуального развития. Итак, резюмируя всё выше сказанное, отметим, что, поддержание постоянства организации наследственного материала на геномном уровне имеет первостепенное значение для обеспечения нормального развития, организма и воспроизведения у особи в первую очередь видовых характеристик.

В то же время допустимость рекомбинации единиц наследственности в генотипах особей обуславливает генетическое разнообразие их, что имеет важное эволюционное значение. Мутационные изменения, реализующиеся на геномном уровне организации наследственного материала, - мутации регуляторных генов, обладающих широким плейотропным действием, количественные изменения доз генов, транслокации и транспозиции генетических единиц, влияющие на характер экспрессии генов, наконец, возможность включения в геном чужеродной информации при горизонтальном переносе нуклеотидных последовательностей между организмами разных видов, - оказываясь иногда

эволюционно перспективными, вероятно, являются основной причиной ускорения темпов эволюционного процесса на отдельных этапах исторического развития живых форм на Земле.

Заключение

В заключении можно отметить, что геномное здоровье человека - это фундамент соматического, психического и репродуктивного здоровья. Это основа эволюции человека как биологического вида.

При этом нарушения структурной и функциональной стабильности генома одного человека опасны только для его здоровья и здоровья его потомков.

Тогда как аналогичные нарушения применительно к популяции человека, например, в случае глобальных катастроф опасны для здоровья человечества в целом, например, здоровье населения, проживающего на территориях, прилегающих к ядерным полигонам в американском штате Невада, Семипалатинской области Казахстана, или территориях, граничащих с Чернобыльской АЭС в Украине и других опасны для человечества в целом.

Они ведут к увеличению генетического груза,* включая рост объема гетерозиготного носительства патологических генов и расширение спектра генных, хромосомных, эндокринных, иммунных, сердечно-сосудистых, нервных, психических, онкологических и других заболеваний.

Лекция №7.

Тема: Размножение – универсальное свойство живого.

План лекции

1. Размножение как универсальное свойство живого.
2. Формы размножения организмов.
3. Эволюция полового процесса.
4. Гаметогенез. Строение половых клеток.
5. Осеменение. Оплодотворение.
6. Особенности репродукции человека.

Размножение – одно из основных универсальных свойств живого, обеспечивающее воспроизведение себе подобных, в основе которого лежит передача генетической информации из поколения в поколение. Размножение *на молекулярном уровне* – это репликация (самоудвоение) ДНК, *на субклеточном уровне* – удвоение некоторых органоидов, *на клеточном* – amitoz, mitoz (деление клеток). Клеточное деление лежит в основе размножения *организмов*.

Формы размножения организмов

Наиболее древний способ – бесполое размножение организмов. У паразитов бесполое размножение является средством расселения и быстрого увеличения численности вида.

Бесполое размножение

Вегетативное Спорообразование

(частями тела) (специальными клетками – спорами)

у одноклеточных у многоклеточных

у растений у животных

Вегетативное размножение одноклеточных:

а) *деление надвое* – ядро делится митотически, затем перетяжкой на две части делится цитоплазма; продольное деление – у эвглены, поперечное – у инфузории;

б) *шизогония* – множественное деление – ядро делится на много частей, затем – цитоплазма (у малярийного плазмодия);

в) *почкование* – на материнской клетке образуется выступ с ядром (почка); почка растет и отделяется от материнской особи (у дрожжевых грибов и у сосущих инфузорий).

Вегетативное размножение у многоклеточных:

А. У растений – вегетативными органами: корнем, стеблем, листьями.

Б. У животных:

а) почкование (у гидры);

б) фрагментация – деление тела перетяжками на несколько частей (ресничные и кольчатые черви);

в) полиэмбриония – деление зародыша на несколько частей, каждая из которых образует целый организм (сосальщики).

Спорообразование: специально образуемые клетки – споры – дают начало новому организму (у водорослей, грибов, мхов, плаунов, хвощей и папоротников). У растений споры образуются в специальных органах – спорангиях.

Половое размножение с оплодотворением без оплодотворения (гаметическая копуляция) (партеногенез) андрогенез гиногенез

Основу полового размножения составляет половой процесс. Он может проходить как *конъюгация* (обмен генетической информацией между двумя клетками) или как *копуляция* – объединение генетической информации двух клеток. Конъюгация характерна для инфузорий и бактерий. Во время конъюгации инфузории соединяются цитоплазматическим мостиком и обмениваются частями микронуклеуса. После этого они расходятся и размножаются бесполым способом.

В определенный период жизненного цикла особи протистов выполняют функцию гамет. Они сливаются (происходит копуляция) и после этого размножаются делением. Если происходит слияние одинаковых по величине и подвижности клеток, процесс называется *изогамия* (пример: раковинные амёбы). Процесс называется *анизогамия*, если одна клетка более крупная и неподвижная, вторая – более мелкая и подвижная (пример: малярийный плазмодий).

Копуляция при половом размножении многоклеточных называется гаметической. В гонадах (половых железах) образуются специальные клетки – гаметы. Женские гаметы образуются в яичниках, мужские гаметы образуются в семенниках.

Яйцеклетки имеют округлую или слегка овальную форму. Их размеры от 60 мкм до нескольких сантиметров в диаметре. Они неподвижны. Яйцеклетки содержат органоиды и запас питательных веществ (желток). Их цитоплазма видоспецифична. Яйцеклетки покрыты различными оболочками, у млекопитающих – еще и клетками фолликулярного эпителия.

Сперматозоид состоит из головки, шейки и хвоста. Подвижен. Имеет небольшие размеры (40-500 мкм). Размеры сперматозоида человека - 52-70 мкм. Но конце головки расположена *акросома* – видоизмененный комплекс Гольджи. Она обеспечивает проникновение сперматозоида в яйцеклетку. Основную часть головки занимает ядро, окруженное тонким слоем цитоплазмы. В шейке находятся центросома и спиральная нить, которая состоит из митохондрий. Они продуцируют энергию для движения хвоста

Процесс формирования гамет называется гаметогенез: *овогенез* – формирование яйцеклеток, *сперматогенез* – формирование сперматозоидов.

При гаметогенезе из диплоидных соматических клеток половых желез образуются гаплоидные гаметы.

Особенности гаметогенеза у человека

1. Митотическое деление овогоний заканчивается до рождения организма. Митоз сперматогоний начинается с периода полового созревания.

2. При овогенезе значительно выражена зона роста, при сперматогенезе зона роста почти не выражена.

3. При овогенезе первое деление мейоза останавливается на стадии диакинеза профазы до полового созревания. Второе деление мейоза останавливается на стадии метафазы и завершается после оплодотворения.

4. При овогенезе зона формирования не выражена, при сперматогенезе зона формирования выражена значительно.

Родившаяся девочка имеет в яичниках около 30 000 ооцитов, достигают зрелости 300-600 (примерно по 13 клеток в год). За период половой жизни мужской организм продуцирует до 500 млрд. сперматозоидов (несколько миллиардов на один овоцит II порядка).

В настоящее время последние стадии овогенеза воспроизводятся вне организма и дают возможность «зачатия» в пробирке. На стадии 8-16 бластомеров зародыш переносится в матку женщины-реципиента.

У низших животных половые клетки вырабатываются в течение всей жизни, у высших – в период половой активности.

Основное преимущество полового размножения перед бесполом – увеличение генетического разнообразия видов и популяций.

Отличия форм размножения

По наличию и функционированию половых желез в организме различают гермафродитизм и раздельнополость.

Гермафродит – организм, у которого имеются мужские и женские гонады, образующие половые клетки у одной особи. Такой гермафродитизм встречается у плоских и кольчатых червей. Это – *истинный гермафродитизм*. Разновидностью его может быть гермафродитизм моллюсков, половая железа которых, в зависимости от возраста и условий существования, периодически продуцирует то мужские, то женские гаметы. В случае *ложного гермафродитизма* у одной особи развиваются наружные половые органы и вторичные признаки обоих полов, а гонады – одного пола (мужские или женские). У человека могут быть признаки ложного гермафродитизма.

Раздельнополые организмы имеют или женские или мужские гонады. Половые органы у них закладываются в эмбриогенезе. Самцы и самки характеризуются признаками полового диморфизма: различия по размерам тела, по окраске, по строению, по голосовым данным, по поведению и другим признакам. *Признаками полового диморфизма у человека являются:* особенности костно-мышечной системы; распределение подкожной жировой клетчатки; степень развития волосяного покрова; тембр голоса; особенности нервной системы и поведения и др. Ряд процессов, которые обеспечивают встречу женских и мужских гамет называется осеменением. У большинства водных животных *осеменение наружное*: гаметы выделяются во внешнюю среду, и в воде происходит их слияние. При *внутреннем осеменении* (у наземных животных) мужские гаметы вводятся в половые пути самки во время полового акта. За процессом осеменения следует процесс оплодотворения – слияние гамет с образованием зиготы. Встречу гамет обеспечивают:

- разные заряды гамет;
- движение сперматозоидов и сокращение стенок женских половых путей;
- выделение яйцеклеткой особых химических веществ – *гамонов*, на которые у сперматозоидов проявляется положительный хемотаксис.

В процессе оплодотворения выделяют внешнюю и внутреннюю фазы. Внешняя фаза оплодотворения – это активация яйцеклетки и проникновение в нее сперматозоида. В оболочке некоторых яйцеклеток имеется отверстие – *микروпиле*, через которое в яйцеклетку входит сперматозоид. В большинстве случаев его проникновение в яйцеклетку происходит с помощью *акросомной реакции*. При контакте с яйцеклеткой оболочка акросомы разрушается и выделяется фермент *гиалуронидаза*. Он растворяет оболочку яйцеклетки, из акросомы выбрасывается акросомная нить и проникает через яйцевые оболочки и сливается с мембраной яйцеклетки. В этом участке яйцеклетки образуется *воспринимающий бугорок*, который захватывает и вносит в цитоплазму яйцеклетки головку, центриоль и митохондрии сперматозоида. В яйцеклетку может входить один сперматозоид (у млекопитающих) и процесс называется *моноспермией*. Если входят несколько сперматозоидов (у насекомых, рыб, птиц), процесс называется *полиспермией*. Активация яйцеклетки – это сложные структурные и физико-химические изменения: перестройка цитоплазмы, изменения проницаемости мембраны и обмена веществ. После проникновения сперматозоида на поверхности яйцеклетки образуется оболочка оплодотворения, и другие сперматозоиды не могут попасть внутрь. На этом заканчивается внешняя фаза оплодотворения.

С внутренней фазой оплодотворения связан второй важный процесс – *синкариогамия* – слияние гаплоидных ядер гамет и образование диплоидного ядра зиготы. Коллоидные свойства цитоплазмы яйцеклетки изменяются, повышается ее вязкость. *Мужской пронуклеус* (ядро сперматозоида) набухает до размеров женского пронуклеуса (ядра яйцеклетки), поворачивается на 180° и центросомой вперед движется в сторону *женского пронуклеуса*. Пронуклеусы встречаются, и происходит их слияние. Восстанавливается диплоидный набор хромосом и образуется зигота. Слияние гамет у человека происходит в верхней трети яйцевода.

Особую форму полового размножения представляет партеногенез и его разновидности: гиногенез и андрогенез – развитие организмов из неоплодотворенных яйцеклеток.

Партеногенез (греч. *partenos* – девственница, *genos* – рождение) был описан в середине XVIII века швейцарским натуралистом Ш.Бонне. *Естественный партеногенез* встречается у низших ракообразных, пчел, бабочек, скальных ящериц. Ядра соматических клеток таких особей будут гаплоидными. Диплоидный набор иногда восстанавливается при слиянии ядра яйцеклетки с ядром направительного тельца. В 1886 году А.А.Тихомиров описал *искусственный партеногенез*. Он вызвал дробление неоплодотворенных яиц тутового шелкопряда, действуя на них физическими или химическими раздражителями. Б.Л. Астауров разработал промышленный способ получения партеногенетического потомства у тутового шелкопряда.

Гиногенез (греч. *gune* – женщина) – развитие организма происходит на основе информации женского пронуклеуса. Сперматозоид является активатором развития. Ядро сперматозоида не участвует в оплодотворении. Если оно попадает в яйцеклетку, происходит его разрушение. Гиногенез встречается у некоторых видов рыб (например, серебристый карась). Их потомство состоит из одних самок.

Андрогенез – (греч. *andros* – мужчина, *genesis* – рождение) – развитие зародыша происходит за счет ядер одной или двух мужских гамет, проникших в яйцеклетку с разрушенным ядром. Такие особи получены у тутового шелкопряда и некоторых ос. Все они имели лишь отцовские признаки.

Особенности репродукции человека

Особенности репродукции связаны с тем, что человек не только биологическое, но и социальное существо. Способность к репродукции у человека

появляется с наступлением половой зрелости. Признаками ее являются первые менструации у девочек (в среднем с 12-15 лет) и поллюции у мальчиков (с 13-16 лет). Длительность репродуктивного периода у женщин – до 40-45 лет, у мужчин – до старости. Продуцирование гамет яичками происходит в течение всей жизни. Во время одного полового акта с семенной жидкостью выделяется около 200 млн. сперматозоидов. В яичнике овоциты – предшественники будущих яйцеклеток – закладываются в эмбриогенезе. При наступлении половой зрелости один раз в лунный месяц образуется овоцит II порядка. Оплодотворение у человека происходит в верхних отделах маточных труб, обычно в течение первых 12 часов после овуляции. Сперматозоиды сохраняют способность к оплодотворению в течение 1-2 суток после попадания в женские половые пути. Репродукция человека, в отличие от животных, не имеет сезонности. Она зависит от ряда социально-экономических факторов. Как социальное существо, человек может регулировать деторождение.

Лекция №8.

Тема: Основы онтогенеза (эмбриональное развитие)

План лекции

- 1. Периодизация онтогенеза.***
- 2. Эмбриогенез.***
- 3. Реализация действия генов в онтогенезе.***
- 4. Критические периоды развития. Тератогенез.***

Онтогенез – индивидуальное развитие от образования зиготы до смерти организма.

Периодизация онтогенеза

предзиготный
эмбриональный
постэмбриональный
(предэмбриональный, или
(пренатальный) период
(постнатальный) период
прогенез) период

Предзиготный период, или прогенез – это период образования и созревания тех половых клеток родителей, которые сформируют зиготу. Качество гамет, наличие в них мутантных генов оказывает существенное влияние на здоровье будущих потомков.

Эмбриональный, или пренатальный, период начинается с момента образования зиготы и заканчивается рождением нового организма или выходом его из яйцевых оболочек.

Постэмбриональный, или постнатальный, период – от рождения организма или выхода из яйцевых оболочек и до смерти.

Эмбриогенез человека включает:

- **герминативный, или начальный период** – 1-я неделя после оплодотворения, идет дробление зиготы;
- **зачатковый, или эмбриональный период** – 2-3-я недели после оплодотворения, образуются бластула и гастрюла, идет закладка зародышевых листков и осевых органов;
- **предплодный период** – 4-8-я недели, формирование зачатков всех систем органов и плаценты;
- **плодный период** – с 9-й недели эмбрион называется плодом; происходит рост плода и формирование у него органов и систем органов.

Зигота – одноклеточная стадия развития многоклеточного организма, которая образовалась при слиянии мужской и женской гамет.

Тип дробления зиготы определяется типом яйца (яйцеклетки), который зависит от количества питательных веществ (желтка) и их распределения.

Способы дробления различных типов зигот.

Яйца изолецитальные: желтка мало, он распределен в клетке равномерно. Дробление таких яиц полное равномерное синхронное (человек).

Яйца умеренно телолецитальные: умеренное содержание желтка на полюсе, который называется вегетативным. Полюс, где расположена цитоплазма с ядром, называется анимальным. Дробление полное неравномерное (земноводные).

Яйца резко телолецитальные: большое количество желтка расположено на вегетативном полюсе. Дробится зародышевый диск – небольшой участок цитоплазмы с ядром. Дробление называется дискоидальным (птицы).

Яйца центролецитальные: центр клетки занимает желток, цитоплазма образует периферический слой, в котором происходит дробление. Оно называется поверхностным (насекомые).

Клетки, которые образуются при дроблении зиготы, называются **бластомерами**. У некоторых животных в процессе дробления зародыш напоминает ягоду малины или шелковицы. Он получил название *морулы*. Бластомеры морулы

располагаются по периферии в один слой и образуют *бластулу* – однослойный зародыш. Слой клеток называется *бластодермой*. Клетки бластодермы называются эмбриональными клетками. Полость бластулы получила название первичной полости, или *бластоцеля*. Стадию бластулы проходят зародыши всех типов животных.

За стадией бластулы следует гастрюляция – образование гастрюлы – двухслойного зародыша. Слои клеток гастрюлы получили название зародышевых листков. Выделяют 4 типа гастрюляции.

Инвагинация – впячивание. Вегетативный полюс бластулы впячивается внутрь, располагаясь под анимальным полюсом. Образуется двухслойный зародыш. Наружный листок получает название *эктодермы*, внутренний – *энтодермы*. Полость гастрюлы называется *гастроцелем*, или первичной кишкой. Вход в кишку – первичный рот, или *бластопор*. Его края образуют *верхнюю и нижнюю губы бластопора*. У *вторичноротых* (иглокожие и хордовые) он становится анальным отверстием, а рот образуется на противоположном конце зародыша. *Иммиграция* – «выселение» части клеток в полость зародыша и образование из них второго слоя – энтодермы. Такой способ характерен для кишечнополостных.

Эпиболия – обрастание (при телолецитальном типе яиц). Клетки анимального полюса делятся быстрее, чем клетки вегетативного полюса, которые становятся энтодермой.

Деляминация – расщепление. Все клетки одного слоя зародыша делятся параллельно его поверхности и образуются два слоя – эктодерма и энтодерма.

У человека гастрюляция идет по смешанному типу – одновременно сочетаются несколько ее типов. На стадии двух зародышевых листков заканчивается развитие губок и кишечнополостных. Они относятся к двухслойным животным. Все остальные животные, занимающие более высокие ступени эволюции, являются трехслойными. Закладка третьего (среднего) зародышевого листка – мезодермы – происходит двумя способами – телобластическим и энтероцельным. *Телобластический способ* характерен для многих беспозвоночных. Около бластопора с двух сторон первичной кишки во время гастрюляции образуется по одной крупной клетке – телобласту. Они начинают делиться, мелкие клетки располагаются между эктодермой и энтодермой и образуют мезодерму. Для хордовых характерен *энтероцельный способ* закладки мезодермы. С двух сторон от первичной кишки образуются выпячивания – карманы

(целомические мешки). Они отделяются от первичной кишки, разрастаются между эктодермой и энтодермой и дают начало мезодерме.

После образования зародышевых листков происходит закладка осевых органов, *гистогенез* – процесс образования тканей и *органогенез* – процесс образования органов.

Производные зародышевых листков

Эктодерма дает начало наружным покровам, центральной нервной системе, начальному и конечному отделам пищеварительной трубки. Из энтодермы образуются хорда, средний отдел пищеварительной трубки и дыхательная система.

Из мезодермы образуются костно-мышечная система, сердечно-сосудистая, мочеполовая система.

Реализация действия генов в онтогенезе

Генетическая информация (последовательность нуклеотидов ДНК), обеспечивает синтез и-РНК, белков-ферментов, которые обуславливают развитие признаков. Проявление действия гена зависит от других генов. Они могут влиять на данный ген, на белки-ферменты, кодируемые этим геном, на проявление признака. Данный ген может влиять на реализацию действия других генов. На реализацию действия гена влияют факторы среды, которые могут изменять структуру ДНК, и-РНК, белков-ферментов и фенотипических проявлений гена.

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.

Генетические основы дифференцировки

Генетическая дифференцировка связана с уникальностью яйцеклетки. Ее уникальность проявляется в разнородности цитоплазмы – разные участки цитоплазмы имеют разный набор химических веществ и обладают разными потенциями. (схема)

Этапы дифференцировки

Химическая разнородность цитоплазмы яйцеклетки (усиливается после оплодотворения).

Химическая разнородность цитоплазмы бластомеров.

В разных бластомерах разные индукторы включают разные транскриптоны.

Синтезируются разные белки-ферменты, которые катализируют разные типы биохимических реакций.

В разных бластомерах идет синтез разных типо- и тканеспецифических белков.

Образуются разные типы клеток, создается морфологическая разнородность.

Разные типы клеток образуют разные ткани.

Разные ткани формируют разные органы.

Механизмы морфогенеза:

1. Эмбриональная индукция – влияние группы клеток эмбриона на соседние клетки (Г.Шпеман, Г.Мангольд). Первичный индуктор (верхняя губа бластопора) детерминирует образование нервной трубки, затем индуцируется развитие хорды, а после этого пищеварительной трубки.

2. Морфогенетические поля (А.Г.Гурвич) – дистантные взаимодействия клеток электрической или гравитационной природы.

3. Градиент физиологической активности (Ч.Чайлд) – интенсивность обменных процессов выше в головном отделе зародыша по сравнению с хвостовым отделом, что оказывает пространственное регулирующее действие на морфогенез.

4. Позиционная информация клетки – при помощи межклеточных взаимодействий каждая клетка оценивает свое местоположение в зачатке органа, а

затем дифференцируется в соответствии с этим положением. Периоды наибольшей чувствительности зародыша к действию факторов окружающей среды называются **критическими периодами**.

У человека выделяют 3 основных критических периода в эмбриогенезе:

- 1) *имплантация* – внедрение эмбриона в слизистую оболочку матки (6-7-е сутки после оплодотворения);
- 2) *плацентация* – начало образования плаценты (14-15-е сутки после оплодотворения);
- 3) *роды* – выход из материнского организма, перестройка функционирования всех систем органов, изменения способа питания (39-40-я неделя).

Критические периоды совпадают с переходами от одного периода развития к другому и изменениями условий существования зародыша.

Процесс нарушения естественного хода эмбриогенеза под влиянием факторов окружающей среды называется **тератогенезом** (греч. *teras* – урод, чудовище). Факторы, вызывающие тератогенез называются *тератогенами*. Тератогенами могут быть определенные группы лекарственных средств (антибиотики, хинин, хлоридин, антидепрессанты), алкоголь, никотин, «токсины» паразитов, различные виды излучений. Действие тератогенов приводит к появлению пороков развития. Тератогены оказывают действие на половые клетки, вызывая развитие *гамеопатий*, и на различные стадии эмбриогенеза, вызывая развитие *эмбриопатий*. Врожденные пороки бывают первичные, в результате прямого действия тератогенов (пример: атрезия водопровода мозга) и вторичные, в результате осложнения первичных пороков (пример: водянка головного мозга). Причины, механизмы развития, профилактику появления пороков развития изучает наука *тератология*. Частота встречаемости пороков развития в популяциях человека 1-2%.

Разновидности врожденных пороков развития:

- агенезия – отсутствие органа (например, конечности);
- гипогенезия – недоразвитие органа (например, гонад);
- гипергенезия – усиленное развитие (например, полидактилия);
- атрезия – заращение естественных отверстий и каналов (например, пищевода, ануса);
- эктопия – изменение места расположения органа (например, сердце с правой стороны).

Причины развития врожденных пороков:

- 1) генетические (различные мутации);
- 2) экзогенные (действие факторов среды);
- 3) мультифакториальные (совместное действие факторов 1-й и 2-й групп);
- 4) взаимодействие частей зародыша (эмбриональная индукция).

Лекция № 9

Тема: Основы онтогенеза (постэмбриональное развитие)

План лекции

1. Периодизация постнатального онтогенеза.
2. Рост: закономерности и регуляции роста.
3. Конституция и габитус.
4. Старение и старость. Теории старения.
5. Смерть клиническая и биологическая.
6. Понятие о реанимации и эвтаназии.

Постэмбриональный (постнатальный) период – это период с момента рождения или выхода из яйцевых оболочек и до смерти. Завершается морфогенез, наступает половое созревание, проходит репродукция и завершающий этап онтогенеза – старение и смерть.

Типы онтогенеза

прямое развитие

- а) откладка яиц с большим количеством желтка (птицы)
- б) внутриутробное (млекопитающие)

непрямое развитие (с метаморфозом))

- а) неполный метаморфоз - стадии: яйцо – личинка – взрослая особь (гельминты кишечника)
- б) полный метаморфоз - стадии: яйцо – личинка куколка – взрослая особь (бабочки, двукрылые насекомые)

Периодизация постнатального онтогенеза у человека.

Период новорождения (1-10 дней): сложный период перестройки всего организма, приспособление к новым условиям существования.

Грудной период (11 дней – 12 месяцев): вскармливание ребенка молоком матери; интенсивный рост.

Период раннего детства (1-3 года): ребенок учится ходить и говорить, знакомится с окружающим миром.

Первый период детства (4-6 лет): ребенок всем интересуется и стремится все понять, осваивает элементарные трудовые навыки.

Второй период детства (девочки 7-11 лет, мальчики 7-12 лет): замедляется рост, интенсивно развивается мышечная система.

Подростковый период (девочки 12-15 лет, мальчики 13-16 лет): начинается половое созревание и повышается интенсивность роста.

Юношеский возраст (девушки 16-20 лет, юноши 17-21 год): заканчивается половое созревание, рост и физическое развитие.

Средний возраст, I период (женщины 21-35 лет, мужчины 22-35 лет): оптимальный период для деторождения.

Средний возраст, II период (женщины 36-55 лет, мужчины 36-60 лет): период наиболее активной профессиональной деятельности; после 35 лет начинают

проявляться первые признаки старения – изменяются некоторые биохимические реакции и физиологические функции.

Пожилый возраст (женщины 56-75 лет, мужчины 61-75 лет): продолжают развиваться процессы старения, хотя большинство людей сохраняют профессиональную трудоспособность.

Старческий возраст (76-90 лет): заметно выражены старческие изменения; некоторые люди и в этом возрасте сохраняют способность к творческому труду.

Возраст долгожителей (свыше 90 лет): до этого возраста доживают чаще женщины. В постнатальном имеются критические периоды:

1. *Период новорождения* (первые дни после рождения) – идет перестройка всех систем органов на новую среду обитания.
2. *Период полового созревания* (12-16 лет) - гормональная перестройка, поступление в кровь половых гормонов и формирование вторичных половых признаков.
3. *Период полового увядания* (в среднем около 50-ти лет) – угасание функций половых желез и желез внутренней секреции).

У животных и человека выделяют три периода постнатального онтогенеза:

- 1) дорепродуктивный (ювенильный);
- 2) репродуктивный (зрелый);
- 3) пострепродуктивный (период старения).

Рост – это увеличение размеров и массы тела. Рост бывает неограниченный (неопределенный) - продолжается всю жизнь (ракообразные, рыбы, рептилии) и ограниченный (определенный) - прекращается к определенному возрасту (насекомые, птицы, млекопитающие). Процесс роста человека протекает неравномерно; чередуются периоды быстрого роста и периоды замедленного роста.

Закономерности роста

Наибольшая интенсивность роста человека отмечена на первом году жизни – увеличение на 25 см. На втором году жизни – на 10-11 см, на третьем – на 8 см. В возрасте от 4-х до 7 лет увеличение роста – на 5-7 см каждый год. В младшем школьном возрасте – 4-5 см в год, в период полового созревания интенсивность роста увеличивается до 7-8 см в год. После этого периода рост человека замедляется и далее до 20-25 лет увеличивается на 1-2 см в год.

Основные типы роста тканей и органов:

- 1 – *лимфоидный* тип; тимус, лимфоузлы, лимфоидная ткань кишечника, селезенки, миндалин; максимальное увеличение их массы до 11-12 лет.
- 2 – *мозговой* тип: головной и спинной мозг, глаза, голова развиваются раньше всех других частей тела – после рождения и до 10-12 лет.
- 3 – *общий* тип: все тело, мышцы, скелет, органы дыхания, печень – 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 годы. максимальный рост в первый год жизни и в период полового созревания;
- 4 – *репродуктивный* тип: различные части половой системы – быстрый рост в период полового созревания.

Регуляция роста

гормоны: соматотропин (гормон факторы среды: свет, питание, гипофиза); тироксин (гормон витамины (А, В, D), микроэлементы, щитовидной железы); половые гормоны социально-экономические факторы.

Соматотропный гормон вырабатывается с момента рождения ребенка до 13-16 лет. При снижении функции железы развиваются гипофизарные карлики, при ее повышении развивается гигантизм – рост человека достигает 2-х метров и более. Выделение гормона во взрослом возрасте приводит к акромегалии – увеличению размера костей кисти, стопы

и лица. *Тироксин* повышает энергетический обмен в организме. Снижение функции железы приводит к задержке роста, нарушению пропорций тела, задержке полового развития, нарушению психики. *Половые гормоны* оказывают влияние на все процессы обмена веществ. Значительное влияние на рост оказывают *факторы среды*. Для нормального роста ребенка необходимо сбалансированное питание, включение в него витаминов и микроэлементов. В синтезе витамина D (кальциферола) важную роль играет солнечный свет. Последние несколько десятков лет отмечается ускорение физического и физиологического развития детей, называемое акселерацией. Проявляется оно уже на стадии внутриутробного развития – увеличение длины тела новорожденных на 0,5 – 1,0 см, массы тела – на 50-100 г, изменяются сроки прорезывания зубов. Рост у взрослых людей за последние 100 лет увеличился в среднем на 8 см. *Причиной акселерации* считают следующие факторы: межрасовые браки (повышение гетерозиготности), урбанизацию, повышение радиационного фона, изменение магнитного поля Земли и ряд социальных факторов.

Возраст человека

Биологический – на сколько лет выглядит человек

Хронологический – количество лет, прожитых человеком

Биологический и хронологический возраст совпадают не всегда.

Критерии определения биологического возраста:

- скелетозрелость: окостенение различных частей скелета происходит в разном возрасте;
- зубная зрелость: появление молочных зубов и замена их постоянными происходит в определенном возрасте;
- время появления и степень развития вторичных половых признаков.

Конституция человека – это генетически обусловленные особенности морфологии, физиологии и поведения.

В 1927 году М.В.Черноруцкий предложил классификацию, по которой выделяют три основных конституциональных типа.

Тип *экторморфный* (астеники). Они имеют узкую грудную клетку, низкое положение диафрагмы, удлинённые легкие, относительно малой длины кишечник с низкой всасывательной способностью, тонкие кости и длинные конечности, незначительный слой жировых отложений. Для астеников характерны: повышенная возбудимость, склонность к неврозам, гипотонии, язвенной болезни, туберкулезу.

Тип *мезоморфный* (нормостеники): имеют пропорциональное телосложение, умеренное развитие подкожной жировой клетчатки. Люди этого типа энергичны, подвижны, склонны к невралгиям, атеросклерозу, заболеваниям верхних дыхательных путей.

Тип *эндоморфный* (гиперстеники) характеризуются широкой грудной клеткой, высоким расположением диафрагмы, объемистым желудком и длинным кишечником с высокой всасывательной способностью, значительным отложением жира. Сердце относительно крупных размеров, в крови повышенное содержание холестерина, мочевой кислоты, эритроцитов и гемоглобина. У гиперстеников преобладают процессы ассимиляции, они

склонны к атеросклерозу, ожирению, сахарному диабету, гипертонии, болезням почек и желчного пузыря. Люди этого типа уравновешенны, спокойны, общительны. Большинство людей по типам конституции занимает промежуточное положение.

Особенности морфологии, физиологии, поведения в определенный промежуток времени – это **габитус**. Габитус отражает самочувствие человека и состояние здоровья в данный момент времени. Он включает: особенности телосложения,

осанку, походку, цвет кожных покровов, выражение лица, соответствие биологического и хронологического возраста.

Старение – общебиологическая закономерность, свойственная всем живым организмам. Старость – заключительный этап онтогенеза. Наука о старости называется геронтология. Она изучает закономерности старения различных систем органов и тканей. В геронтологию входят разделы геронтогигиена и геронтопсихология.

Гериатрия – наука о болезнях людей старческого возраста; изучает особенности их развития, течения, лечения и профилактики. Процесс старения охватывает все уровни – молекулярный, субклеточный, клеточный, тканевой, органный и организменный. Результатом этого процесса является снижение жизнеспособности особи, ослабление механизмов гомеостаза и адаптации. Биологический смысл старения – неизбежность смерти.

Признаки старения в органах и системах органов.

1. Сердечно-сосудистая система. Изменение эластичности стенок кровеносных сосудов; разрастание в сердце и в стенках сосудов соединительной ткани на месте мышечной; нарушение кровоснабжения тканей и органов. Снижение функции кроветворных органов.
2. Дыхательная система. Разрушение межальвеолярных перегородок и сокращение дыхательной поверхности легких; уменьшение их жизненной емкости; разрастание соединительной ткани.
3. Пищеварительная система. Потеря зубов, снижение функций пищеварительных желез, нарушение двигательной (моторной) функции кишечника.
4. Мочевыделительная система. Гибель части нефронов, снижение интенсивности фильтрации почек.
5. Мышцы и скелет. Атрофия скелетных мышц, снижение прочности костей, преобладание в их составе минеральных веществ.
6. Нервная система. Гибель нейронов, нарушение регуляции функций органов, снижение скорости проведения импульсов, ослабление памяти. Снижение функций всех органов чувств.
7. Ослабление механизмов гуморального и клеточного иммунитета. Внешние проявления признаков старения: изменяются осанка, форма тела, походка; появляется седина, теряется эластичность кожи (появление морщин), ослабляются зрение и слух.

Геронтология предлагает более 300 гипотез старения. Наиболее распространенные из них следующие.

1. *Энергетическая* (М.Рубнер, 1908): организм каждого вида имеет определенный энергетический фонд. Он расходуется в течение жизни и организм погибает.
2. *Интоксикационная* (И.Мечников, 1903): самоотравление организма в результате накопления в толстом кишечнике человека продуктов азотистого обмена и гниения.
3. *Соединительнотканная* (А.Богомолец, 1922): так как соединительная ткань является регулятором трофики клеток и тканей, изменения в ней нарушают межтканевые взаимодействия и приводят к старению.
4. *Перенапряжение центральной нервной системы* (И.Павлов, 1912, Г.Селье, 1936): нервные потрясения и продолжительное нервное перенапряжение вызывают преждевременное старение.
5. *Изменения коллоидных свойств цитоплазмы клеток* (В.Ружичка, М.Маринеску, 1922): измененная цитоплазма плохо удерживает воду, коллоиды из гидрофильных переходят в гидрофобные, укрупняются коллоидные частицы и изменяются их биологические свойства.

6. *Запрограммированное число митозов клеток* (А.Хейфлик, 1965): у различных видов отмечается неодинаковое число клеточных делений – при большей продолжительности жизни их больше (фибробласты эмбрионов человека дают около 50 генераций, у мыши и курицы около 15 генераций).

7. *Генетические*: накопление мутаций; снижение интенсивности и нарушение процессов транскрипции, трансляции и репарации; нарушение самообновления белков.

Существенное влияние на процесс старения человека оказывают *социальные факторы*, условия и образ жизни, различные болезни. Старение и продолжительность жизни человека зависят также от экологической ситуации.

Наука, которая изучает здоровый образ жизни человека и условия увеличения ее продолжительности, называется валеология. Теоретически возможный возраст человека 150-200 лет, максимальный регистрируемый 115-120 лет. Средняя продолжительность жизни: мужчины 67-74, женщины 74-79 лет. В отдельных странах средняя продолжительность жизни составляет 35-40 лет. Старение организма заканчивается смертью.

Смерть обеспечивает смену поколений. Причины смерти могут быть различны. *Смерть физиологическая*, или естественная, наступает в результате старения. *Смерть патологическая*, или преждевременная, - результат болезни или несчастного случая.

Смерть клиническая наступает в результате прекращения жизненно важных функций (остановка сердца и дыхания), но сохраняются процессы обмена веществ в клетках и органах. *Смерть биологическая* – прекращение процессов самообновления в клетках и тканях, нарушение течения химических процессов, аутолиз и распад клеток. В наиболее чувствительных клетках коры головного мозга некротические изменения обнаруживаются уже через 5-6 минут. Увеличить период наступления клинической смерти можно с помощью общего охлаждения организма (гипотермия), которое замедляет процессы обмена веществ и повышает устойчивость к кислородному голоданию.

Реанимация – возможность возвращения человека к жизни из состояния клинической смерти (когда не повреждены жизненно важные органы) через 5-6 минут, пока «живы» клетки коры головного мозга. Методы реанимации применяются в медицине при любых угрожающих состояниях. В середине XX века в медицине появилось направление, которое называли эвтаназия. Эвтаназия – это медицинская помощь уходу из жизни тяжело и неизлечимо больному по его желанию или по просьбе его родных. Эвтаназия разрешена законом лишь в нескольких странах. Она требует разрешения многих юридических и морально-этических проблем.

Лекция № 10

Тема: Наследственность. Закономерности наследования признаков, установленные Г. Менделем. Фенотип. Значение генетических факторов в формировании фенотипа.

План лекции

1. Генетика как наука. Типы наследования признаков.
2. Закономерности наследования при моногибридном и полигибридном скрещиваниях.
3. Типы взаимодействия аллельных генов
4. Геномная антисипация и геномный импринтинг
5. Гены-модификаторы

6. Пенетрантность и экспрессивность.
7. Модификации. Норма реакции

Генетика – наука о законах наследственности и изменчивости живых организмов.. Термин «генетика» ввел в биологию У.Бэтсон в 1906г. Генетика – наука о наследственности и изменчивости

Основные **методы** генетических исследований подразделяются на:

- *Изучение наследования признаков.*
- *Цитогенетический анализ*
- *Молекулярно-генетический анализ*
- *Изучение генетической структуры популяций.*

Различают фундаментальную и прикладную генетику.

Фундаментальная генетика исследует основополагающие вопросы науки; прикладная генетика решает вопросы, связанные с качеством жизни человеческого общества в целом. Из общей генетики выделяют генетику человека, генетику животных, генетику растений, генетику бактерий. Разделами общей генетики являются: молекулярная генетика, цитогенетика, популяционная генетика и другие. Важным разделом генетики человека является медицинская генетика. Основные законы наследственности были открыты Г.Менделем (1822-1884). Г.Мендель проводил опыты на растениях гороха. За 8 лет работы он изучил около 20 000 этих растений. Для исследований Менделя горох оказался наиболее подходящим растением: у него было много потомков (семян), он был самоопыляющимся и имел резко выраженные признаки (например, цвет или поверхность горошин). Основные принципы гибридологического метода:

1. Использование чистых линий
2. Анализ контрастных (альтернативных) признаков
3. Индивидуальный анализ потомства от каждой пары родительских особей
4. Точный количественный учет всех анализируемых форм.

Типы наследования признаков

Наследование- процесс передачи признака

Моногенное (за признак отвечает один ген)

Полигенное (за признак отвечают несколько генов)

Аутосомное Сцепленное с половыми хромосомами

Доминантное Рецессивное Х-сцепленное Y-сцепленное

Г.Мендель использовал в работе *гибридологический метод*:

подбирал пары растений для скрещивания, анализировал наследование отдельных признаков у потомков нескольких поколений и проводил их точный количественный учет. Результаты опытов были изложены в работе «Опыты над растительными гибридами» (1865 год). Мендель начинал скрещивание растений гороха, которые отличались одним признаком – горошины (семена) желтые и горошины зеленые. Такие признаки называют *альтернативными* (два состояния одного признака). Они определяются *аллельными генами*, которые расположены в одинаковых локусах гомологичных хромосом.

В настоящее время для записи приняты условные обозначения.

P AA x aa P (parentes) – родители

G A a G (gametes) – гаметы

F1 Aa F (fillies) – потомки

P (F1) Aa x Aa На первом месте всегда записывается генотип

женского организма

G A a A a P (F1) – родительскими являются

F2 AA, Aa, Aa, aa гибриды первого поколения

Заглавные буквы обозначают доминантные гены, прописные – рецессивные. *Доминантными* называются признаки, которые проявляются в гомозиготном и гетерозиготном состоянии. *Рецессивные* признаки проявляются только в гомозиготном состоянии. Если в генотипе содержатся одинаковые аллельные гены, то такая особь называется *гомозиготной*, или чистой линией. У нее образуется один тип гамет и при скрещивании с такой же по генотипу особью не происходит расщепления. При скрещивании двух гомозиготных особей (по доминантному и рецессивному признакам) в потомстве будут особи Aa. Они называются *гетерозиготными*, так как содержат два разных гена одной аллели. При скрещивании между собой они дают расщепление по фенотипу: 3 части горошин желтого цвета и 1 часть горошин зеленого цвета. Скрещивание, при котором анализируется одна пара альтернативных признаков, называется *моногибридным*, если две пары признаков – *дигибридным*, если более двух пар – скрещивание называется *полигибридным*.

По результатам моногибридного скрещивания сформулированы два закона Менделя. Первый закон – закон единообразия гибридов первого поколения: при скрещивании гомозиготных особей, анализируемых по одной паре альтернативных признаков, наблюдается единообразие гибридов по фенотипу и генотипу.

Второй закон – закон расщепления признаков у гибридов второго поколения: при скрещивании между собой гибридов первого поколения, анализируемых по одной паре альтернативных признаков, во втором поколении наблюдается расщепление по фенотипу в отношении 3:1 (3 части особей с доминантным признаком, 1 часть особей с рецессивным признаком), по генотипу 1:2:1 (1 часть особей – доминантные гомозиготы (AA), 2 части особей – гетерозиготы (Aa), 1 часть особей – рецессивные гомозиготы (aa)).

При дигибридном скрещивании, когда растения отличались по двум парам альтернативных признаков, Мендель получил следующие результаты.

Всего получается 16 комбинаций: 9 частей A-B-: 3 части A-bb: 3 части aaB-: 1 часть aabb. Такая схема записи называется *фенотипическим радикалом* (запись генотипа на основе фенотипа). Запись A-B- или A-bb означает, что фенотип не зависит от того, какой ген будет на месте черточки – доминантный или рецессивный – проявляться будет доминантный признак. Если подсчитать отдельно соотношение по парам признаков 12A-: 4aa, 12B-: 4bb – в обоих случаях мы получим соотношение 3:1. На основе полученных результатов можно сделать вывод, что при скрещивании гетерозиготных особей, которые анализируются по нескольким парам альтернативных признаков, в потомстве наблюдается расщепление по фенотипу в отношении $(3+1)^n$, где n – число признаков в гетерозиготном состоянии.

Третий закон Менделя – закон независимого наследования признаков: при скрещивании гомозиготных особей, анализируемых по нескольким парам альтернативных признаков, во втором поколении наблюдается независимое наследование признаков и соответствующих им генов.

Для объяснения результатов скрещиваний, проведенных Менделем, в 1902г.

У.Бэтсон предложил *гипотезу чистоты гамет*: у гибрида гены не гибридизируются и находятся в чистом аллельном состоянии.

Цитологическими основами законов Менделя является механизм мейоза.

Гомологичные хромосомы при мейозе расходятся, поэтому в гамету попадает один ген из аллельной пары.

Значение законов Менделя:

Законы универсальны, они применимы для всех живых организмов.

Г.Мендель ввел в биологию математический метод. Его законы имеют статистический характер, это законы больших чисел.

Ряд факторов вызывают ограничения проявления законов Менделя.

1. Нарушение равной вероятности образования гамет и зигот разных типов.
2. Различная выживаемость особей разных фенотипов (наличие летальных и полуметальных генов). Летальные гены вызывают гибель организмов до рождения или в момент рождения. Полуметальные гены сокращают срок жизни организма.
3. Взаимодействие генов (кроме полного доминирования).
4. Сцепление генов.
5. Цитоплазматическая наследственность.

Пример действия летального гена. Доминантный ген А детерминирует серый цвет шерсти у овец, а в гомозиготном состоянии он оказывает летальное действие (из-за недоразвития желудка у ягнят). рецессивный ген а детерминирует черный цвет шерсти. Вместо ожидаемого соотношения 3:1 получаем соотношение 2:1 по фенотипу и генотипу.

Внутриаллельные взаимодействия генов

1. Полное доминирование: окраска горошин, карие и голубые глаза у человека, прямые и вьющиеся волосы, 5 и 6 пальцев на руке и другие признаки. Их называют менделирующими – расщепление подчиняется законам Менделя.
2. Неполное доминирование, или промежуточное наследование.
3. Сверхдоминирование: в результате взаимодействия продуктов генной активности действие гена в гетерозиготном состоянии проявляется сильнее, чем в гомозиготном. Например, у мух дрозофил: летальный ген является рецессивным, и гомозиготы по этому гену погибают; жизнеспособность у гетерозигот больше и они более плодовиты, чем гомозиготные особи по доминантному гену.
4. Кодоминирование. Примером являются группы крови по системе АВ0: 2 аллельных гена равнозначны по отношению друг к другу, но находясь вместе в генотипе вызывают появление нового признака – оба проявляют свое действие (IV-я группа крови). Аллели гена I – I⁰, I^A, I^B. Наличие в генотипе гена I⁰ не вызывает синтез антигенов в эритроцитах (I группа). Гены I^A и I^B доминантны по отношению к гену I⁰. Встречаясь в генотипе в гомо- (I^AI^A; I^BI^B) или в гетерозиготном (I^AI⁰; I^BI⁰) состоянии они вызывают синтез антигенов или А или В в эритроцитах. А – II группа; В – III группа крови. Если же они находятся в генотипе вместе, то в эритроцитах синтезируются оба вида антигенов – А и В – IV(AB) группа крови.
5. Аллельное исключение: у гетерозиготного организма в разных клетках активны разные аллели одного гена. Пример: у человека и млекопитающих каждая плазматическая клетка синтезирует свою цепь иммуноглобулинов (антител).

Межаллельные взаимодействия генов

Межаллельные взаимодействия – это взаимодействия неаллельных генов, генов разных аллелей: комплементарность, эпистаз, полимерия, эффект положения.

1. Комплементарность – это взаимодействие, при котором ген одной аллели дополняет действие гена другой аллели. Окраску цветков у растения душистый горошек определяет сочетание доминантных генов аллели А и аллели В. Отсутствие в генотипе одного или двух доминантных генов детерминирует образование белых цветков.

Получаемое расщепление при скрещивании дигетерозиготных особей - 9 : 3 : 3 : 1, 9:7.

2. Эпистаз – взаимодействие, при котором доминантный (рецессивный) ген одной аллели подавляет проявление действия гена другой аллели. Ген подавляющий

называется *эпистатичным* (ингибитором, или супрессором); ген подавляемый называется *гипостатичным*. Получаемое расщепление по фенотипу: 13 : 3

3. Полимерия – несколько неаллельных генов, усиливают фенотипическое проявление одного признака. Так наследуются некоторые количественные и качественные признаки у человека: масса тела, рост, пигментация кожи, величина артериального давления. Обычно полимерные гены обозначают одинаковыми буквами, но с разными цифровыми индексами. Чем больше в генотипе доминантных генов, тем сильнее выражен признак. Это называется *аддитивным действием* – суммированием действия гена. Минимальное количество полигенов, при котором проявляется их действие, называется *пороговым эффектом*.

4. «Эффект положения» – это взаимное влияние генов разных аллелей соседних локусов одной хромосомы. Оно проявляется изменением их функциональной активности.

Проявление признаков в фенотипе зависит от возраста и от происхождения хромосомы.

Существуют генетические болезни, симптомы которых проявляются в раннем возрасте и усиливаются в каждом следующем поколении (миотоническая (мышечная) дистрофия у взрослых). Это явление называют генетической антисипацией (опережение).

Отдельные участки хромосом у некоторых видов обладают импринтингом (памятью) своего происхождения от одного из родителей и это влияет на экспрессию генов (инактивация одной из X-хромосом у самок млекопитающих). Это явление называют геномным или родительским импринтингом. (У человека синдром Прадера-Вилли – синдром Ангельмана)

Наряду с генами «основного действия» на развитие любого признака оказывают влияние и другие гены, как правило не имеющие собственного проявления.

Энхансеры усиливают, а супрессоры ослабляют проявление основных генов. Гены-модификаторы обладают следующими свойствами:

- Могут быть локализованы в той же хромосоме, что и основной ген, либо в другой хромосоме.
- Могут оказывать плеiotропный эффект на такие количественные признаки, как жизнеспособность и плодовитость
- Один и тот же ген-модификатор может ослаблять действие одних и усиливать действие других генов.

Сложность взаимоотношений между генами и контролируемыми ими признаками иллюстрируют два известных факта: существование гетерогенных групп и плеiotропия.

Гетерогенные группы – группа генов, дающих сходный фенотип, но локализованных в разных хромосомах или разных локусах. (наследование мутации дрозофилы – minute)

Плеiotропия – множество проявления отдельных мутаций, нередко на разных частях тела: одна причина – несколько эффектов (синдром Марфана)

Показателями частоты и степени фенотипического проявления генов являются пенетрантность и экспрессивность.

Пенетрантность - частота фенотипического проявления гена, выражаемая в % особей, у которых признак проявляется в фенотипе по отношению ко всем носителям данного гена. Экспрессивность - степень фенотипического проявления гена, или степень выраженности признака.

Ненаследственные изменения фенотипа называют модификациями. Соответственно, ненаследуемую изменчивость называют модификационной. Наследственная способность к изменению фенотипа в определенных пределах при изменении условий жизни называется нормой реакции.

Лекция № 11 Тема: Хромосомная теория наследственности.

План:

1. Основные положения хромосомной теории наследственности.
2. Эксперименты Т. Моргана. Полное и частичное сцепление генов.
3. Группы сцепления у человека.
4. Генетические и цитологические карты хромосом.
5. Наследование признаков, сцепленных с полом. Крисс-кросс наследование. Голандрическое наследование.

В 1902 г. У.Сэттон в США и Т.Бовери в Германии выдвинули гипотезу о расположении менделевских наследственных факторов (генов) в хромосомах, тем самым, заложив фундамент хромосомной теории наследственности.

Основные положения хромосомной теории наследственности:

1. Гены расположены в хромосомах.
2. Расположение генов линейное.
3. Каждый ген занимает в хромосоме определенный участок (локус).
4. Гены, находящиеся в одной хромосоме образуют группу сцепления.
5. Количество групп сцепления соответствует гаплоидному набору хромосом.
6. Гены, локализованные в одной хромосоме наследуются сцеплено (совместно).

Сцепление генов впервые было открыто в 1906 году У. Бэтсоном и Р. Пеннетом, обнаружившими совместное наследование генов окраски цветка и формы пыльца у душистого горошка.

P	♀ <i>PpLl</i> пурпурные цветки удлиненные пыльца	X	♂ <i>ppll</i> красные цветки круглая пыльца
---	--	---	---

F1	<i>P-L</i> - 4831 (69,5%) <i>P-ll</i> - 390 (5,6%) <i>ppL</i> - 393 (5,6%) <i>ppll</i> - 1338 (19,3%) 2,8 : 0,2 : 0,2 : 0,8
----	--

Объяснение этому явлению дали Т. Морган, А.Стертевант, Г.Меллер и К. Бриджес.

В 1911 – 1918 годах в лаборатории Т.Моргана проводили опыты на мухе дрозофиле *Drosophila melanogaster*. Она удобна для генетических исследований, так как у нее мало хромосом (4 пары), раннее половое созревание, быстрая смена поколений, большое количество потомков. Для дрозофил легко создать одинаковые условия существования. У дрозофил при скрещивании анализировали наследование двух пар альтернативных признаков:

В – серое тело

Vg – нормальные крылья

b – черное тело

vg – редуцированные крылья

Первое скрещивание мух проводили по схеме Г.Менделя: Все гибриды были с доминантными признаками – получили единообразие особей первого поколения.

Для выяснения генотипа гибридов провели анализирующее скрещивание – это скрещивание особи с доминантным признаком с рецессивной гомозиготой.

P ♂ *BbVgvg* x ♀ *bbvgvg*

G *BVg* → *bvg*
 bvg

F *BbVgVg* : *bbvgvg*
 1:1

родительские типы

50% : 50%

Реципрокное скрещивание

P ♀ *BbVgvg* x ♂ *bbvgvg*

G *BVg*
 bvg
 Bvg *bvg*
 bVg

F *BbVgVg* } родит. типы
 bbvgvg }
 Bbvgvg }
 bbVgvg } рекомб. типы

41,5% : 41,5% : 8,5% : 8,5%

Первое скрещивание позволяет сказать, что самка дрозофилы является дигетерозиготной (*BbVv*), и что гены цвета тела и длины крыльев находятся в одной паре гомологичных хромосом – они сцеплены с этой парой хромосом. Если бы они были расположены в разных парах гомологичных хромосом, число особей с разными генотипами было бы по 25%.

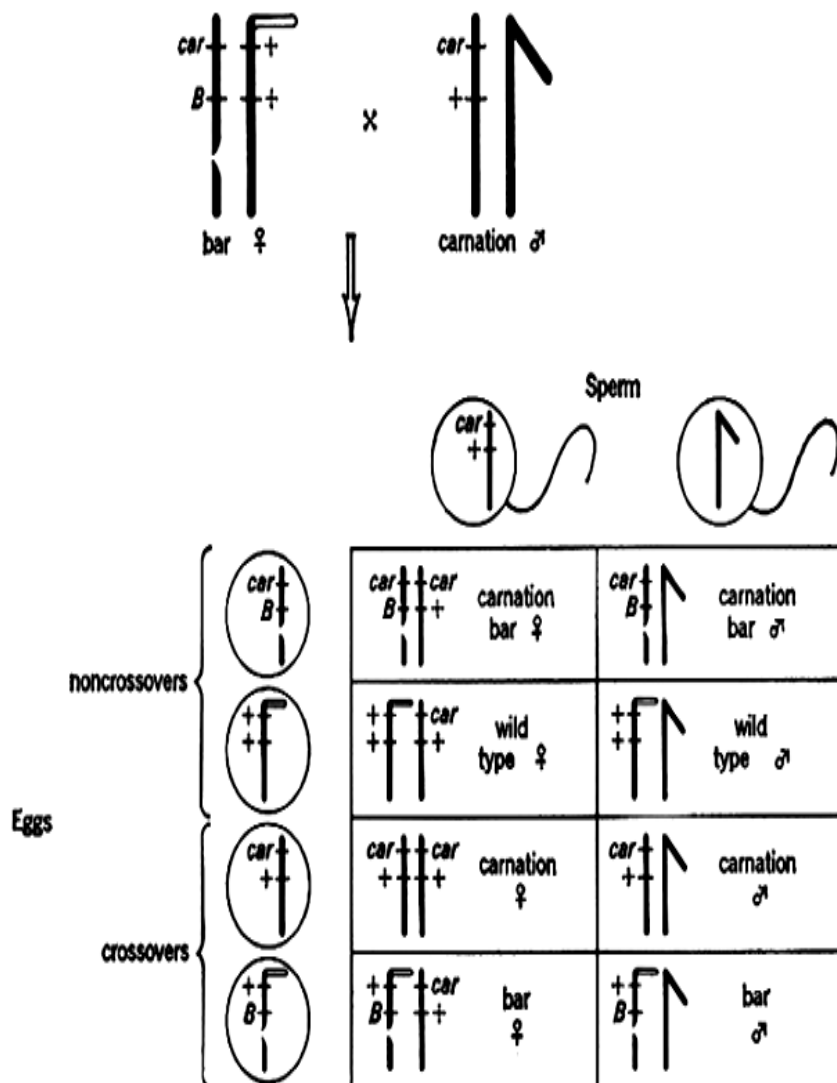
В реципрокном скрещивании гены обнаруживают частичное сцепление: наряду с родительскими типами (*BbVgvg* и *bbvgvg*) в потомстве наблюдаются и рекомбинантные (*Bbvgvg* и *bbVgvg*). Появление рекомбинантных типов в потомстве (8,5%+8,5%) Морган объяснил прохождением кроссинговера между гомологичными хромосомами в ходе гаметогенеза. Особи, составляющие по 8,5% образовались в процессе кроссинговера и называются *кроссоверными*.

Кроссинговер – это обмен гомологичными участками между гомологичными хромосомами. *Кроссоверные гаметы* – гаметы, содержащие хроматиды, которые прошли кроссинговер. Неизмененные хроматиды входят в состав *некроссоверных гамет*.

В отличие от независимого комбинирования, когда гены расположены в разных парах хромосом и при скрещивании образуется по 25% особей каждого генотипа, при сцеплении гены расположены в одной паре гомологичных хромосом.

У человека в каждой паре гомологичных хромосом кроссинговер имеет место в среднем в 2-3х точках.

В начале 30-х годов К. Штерн исследовал X-хромосомы *D. melanogaster*, которые имели морфологические различия, получила цитологические доказательства кроссинговера.



Кроссоверные самки содержали в своем кариотипе преобразованные в результате кроссинговера X-хромосомы – длинную палочковидную или двуплечую с короткими плечами

Биологическое значение кроссинговера

Благодаря сцепленному наследованию удачные сочетания аллелей оказываются относительно устойчивыми. В результате образуются группы генов, каждая из которых представляет собой как единый *суперген*, контролирующий несколько признаков. В то же время, в ходе кроссинговера возникают *рекомбинации* – т.е. новые комбинации аллелей. Таким образом, кроссинговер повышает комбинативную изменчивость организмов.

Эволюционное значение кроссинговера. В результате кроссинговера неблагоприятные аллели, первоначально сцепленные с благоприятными, могут переходить в другую хромосому. Тогда возникают новые гаплотипы, не содержащие неблагоприятных аллелей, и эти неблагоприятные аллели элиминируются из популяции.

Пример. Гаплотип *Al* оказывается неблагоприятным по сравнению с гаплотипом «дикого типа» (++) за счет наличия летального аллеля *l*. Поэтому аллель *A* (благоприятный,

нейтральный или несколько снижающий приспособленность) не может проявиться в фенотипе, поскольку данный гаплотип (Al) содержит летальный аллель l . В результате кроссинговера возникают рекомбинантные гаплотипы $A+$ и $+l$. Гаплотип $+l$ элиминируется из популяции, а гаплотип $A+$ фиксируется (даже в том случае, если аллель A несколько снижает приспособленность его носителей).

Сцепление генов – это совместная передача генов одной хромосомы из поколения в поколение. Сцепление называется *полным*, если не образуются кроссоверные особи (самец дрозофилы). Если образуются кроссоверные особи (самка дрозофилы), сцепление будет *неполным*. Кроссинговер происходит не всегда, поэтому кроссоверных особей всегда меньше, чем некроссоверных. Сила сцепления между генами (частота кроссинговера) зависит от расстояния между ними: чем больше расстояние, тем слабее силы сцепления, тем чаще происходит кроссинговер.

1% кроссинговера равен 1 морганиде – единица расстояния между генами, названная в честь Т.Моргана. (В описанном эксперименте общее количество кроссоверных особей – 17% – соответствует расстоянию между генами цвета тела и длины крыльев – 17 *морганид*). Сцепление может быть *аутосомным* (группы сцепления аутосом) и *гоносомным* (группы сцепления половых хромосом).

Используя полученные данные частот рекомбинаций между генами, ученик Моргана Стертевант впервые определил порядок расположения генов в хромосоме: он доказал, что расположение генов в хромосоме должно быть линейным. Им была построена первая генетическая карта X-хромосомы дрозофилы, на которую было нанесено пять генов.

- y – (*yellow*) – желтое тело;
- w – (*white*) – белые глаза;
- v – (*vermilion*) – киноварный цвет глаз;
- m – (*miniature*) – миниатюрные глаза;
- r – (*rudimentary*) – рудиментарные крылья.



Таким образом, зная расстояние между генами, можно построить карты хромосом.

Генетическая карта: хромосома представлена в виде прямой, на которой по результатам анализирующего скрещивания условно располагают гены.

Цитологическая карта – точный рисунок или фотография хромосомы. Порядок расположения генов определяют при сравнении результатов анализирующего скрещивания и хромосомных перестроек.

Генетическое картирование осуществляется с применением разных методик.

Генетическое картирование проводится путем генетического анализа - построения генетических карт или карт сцепления.

Генетическое картирование проводится путем параллельных исследований на человеке и на модельных объектах (млекопитающих)

Генетическое картирование проводится с использованием CEPH-коллекций родословных. CEPH (Centre d'Etudes du Polymorphisme Humain) - коллекция перевиваемых клеточных культур, полученных от членов семей, многоступенчатые родословные которых насчитывают десятки и сотни индивидуумов.

Цитогенетическое картирование проводят с использованием методов дифференциального окрашивания хромосом, который позволяют идентифицировать при многоцветной

окраске (multicolor banding) любой участок хромосомы (бэнд) К основным методам формирования цитогенетических карт относятся также - хромосомный сортинг (проточная цитометрия), микродиссекции и микроклонирование определенных геномных фрагментов и сравнительное генетическое картирование.

Картирование хромосом человека

Картирование генов основано на составлении групп сцепления. Чем больше известных мутаций и чем меньше число хромосом, тем легче проводить картирование. В этом отношении человек (помимо того, что у него невозможен классический гибридологический анализ) как объект вдвойне неблагоприятен для картирования: известных генов у него сравнительно немного (по крайней мере, так было до конца 70-х годов), а гаплоидное число хромосом достаточно велико – 22 (не считая половых). Это означает, что вероятность того, что два вновь открытых гена окажутся сцепленными, равна $1/22$. По этим причинам анализ родословных, который в какой-то мере заменяет гибридологический анализ, дает довольно ограниченную информацию о характере сцепления.

Более перспективными для картирования генов человека оказались методы генетики соматических клеток. Суть одного из них заключается в следующем. Методы клеточной инженерии позволяют объединять различные типы клеток. Слияние клеток, принадлежащих к разным биологическим видам, называется *соматической гибридизацией*. Сущность соматической гибридизации заключается в получении синтетических культур путем слияния протопластов различных видов организмов. Для слияния клеток используют различные физико-химические и биологические методы. После слияния протопластов образуются многоядерные гетерокариотические клетки. В дальнейшем при слиянии ядер образуются синкариотические клетки, содержащие в ядрах хромосомные наборы разных организмов. При делении таких клеток *in vitro* образуются гибридные клеточные культуры. В настоящее время получены и культивируются клеточные гибриды «человек × мышь», «человек × крыса» и многие другие.

В гибридных клетках, полученных из разных штаммов разных видов, один из родительских наборов хромосом, как правило, реплицируется быстрее другого. Поэтому последний постепенно теряет хромосомы. Эти процессы интенсивно протекают, например, в клеточных гибридах между мышью и человеком – видами, различающимися по многим биохимическим маркерам. Если при этом следить за каким-либо биохимическим маркером, например ферментом тимидинкиназой, и одновременно проводить цитогенетический контроль, идентифицируя хромосомы в клонах, образующихся после их частичной утраты, то, в конце концов, можно связать исчезновение хромосомы одновременно с биохимическим признаком. Это означает, что ген, кодирующий этот признак, локализован в данной хромосоме. Так, тимидинкиназный ген у человека находится в хромосоме 17.

Некоторая информация о локализации генов может быть получена при анализе числовых и структурных мутаций хромосом, по встречаемости в семьях хромосом с морфологическими вариациями и по учету наследственных признаков. Для этой же цели используют и частичные моносомии, возникающие в результате делеций. Однако в этих случаях необходимо иметь в виду, что иногда изучаемый ген остается в центрическом фрагменте, но его проявление может быть резко ослаблено в результате эффекта положения или каких-либо иных механизмов регуляции (изменение порядка репликации, отрыв промоторного участка и т. д.). В конце 60-х годов был разработан метод гибридизации *in situ*, в основе которого лежит специфичность комплементарных взаимодействий гена и его копии (мРНК, а также полученной с помощью обратной транскрипции комплементарной ДНК). Разрешающая способность этого метода гораздо выше на политенных хромосомах, чем на митотических хромосомах человека, однако он постоянно совершенствуется.

Наследование признаков, сцепленных с полом.

В 1902 г. Вальтер Сэттон и Теодор Бовери, анализируя поведение хромосом в процессе мейоза и независимый характер наследования генов, предположили, что

гены располагаются в хромосомах. Первые доказательства этого предположения были получены американским ученым Томасом Хантом Морганом в 1910 году и его сотрудниками. Анализируя наследование белой окраски глаз у плодовой мухи дрозофилы *Drosophila melanogaster*, Томас Морган показал, что наследование этого признака происходит не в соответствии с менделевскими закономерностями, а обнаруживает отчетливую связь с полом. Если при обычном менделевском наследовании результаты реципрокного скрещивания совпадают, т.е. оба родителя в равной мере могут передать признак детям, то для признаков, сцепленных с полом, результаты наследования будут различными в зависимости от того, кто обладал данным вариантом признака - материнский или отцовский организм.

При изучении наследования белой окраски глаз у дрозофилы Морган провел 2 вида скрещиваний: 1) красноглазой самки с белоглазым самцом 2) белоглазой самки с красноглазым самцом. Результаты первого скрещивания показали, что при скрещивании красноглазых самок с белоглазыми самцами все потомство первого поколения было единообразным по признаку красные глаза (что соответствовало гипотезе о доминантности), во втором поколении наблюдалось расщепление по фенотипу в отношении 3:1 (3/4 особей имела красные глаза и 1/4 - белые). Анализ потомства второго поколения показал, что в отличие от менделевского наследования белую окраску глаз унаследовала только половина самцов, остальные самцы и все самки были красноглазыми.

При реципрокном скрещивании белоглазых самок с красноглазыми самцами вместо ожидаемого в первом поколении единообразия в соответствии с менделевскими закономерностями наблюдалось расщепление признака по фенотипу в отношении 1:1, причем самки имели красные глаза, а самцы - белые (признак наследовался перекрестно: от матери к сыновьям от отца к дочерям). Во втором поколении происходило расщепление по фенотипу 1:1 как среди самок, так и среди самцов.

Анализируя характер наследования данного признака, Морган пришел к выводу, что ген, отвечающий за окраску глаз у дрозофилы, локализован в одной из половых хромосом дрозофилы, в частности в X-хромосоме, а Y-хромосома такого локуса не имеет. Поскольку особи мужского и женского пола отличаются по содержанию половых хромосом в наборе, наследование признака у них осуществляется по-разному

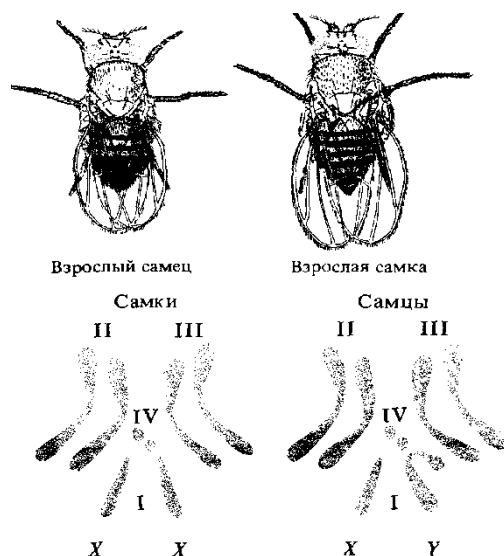
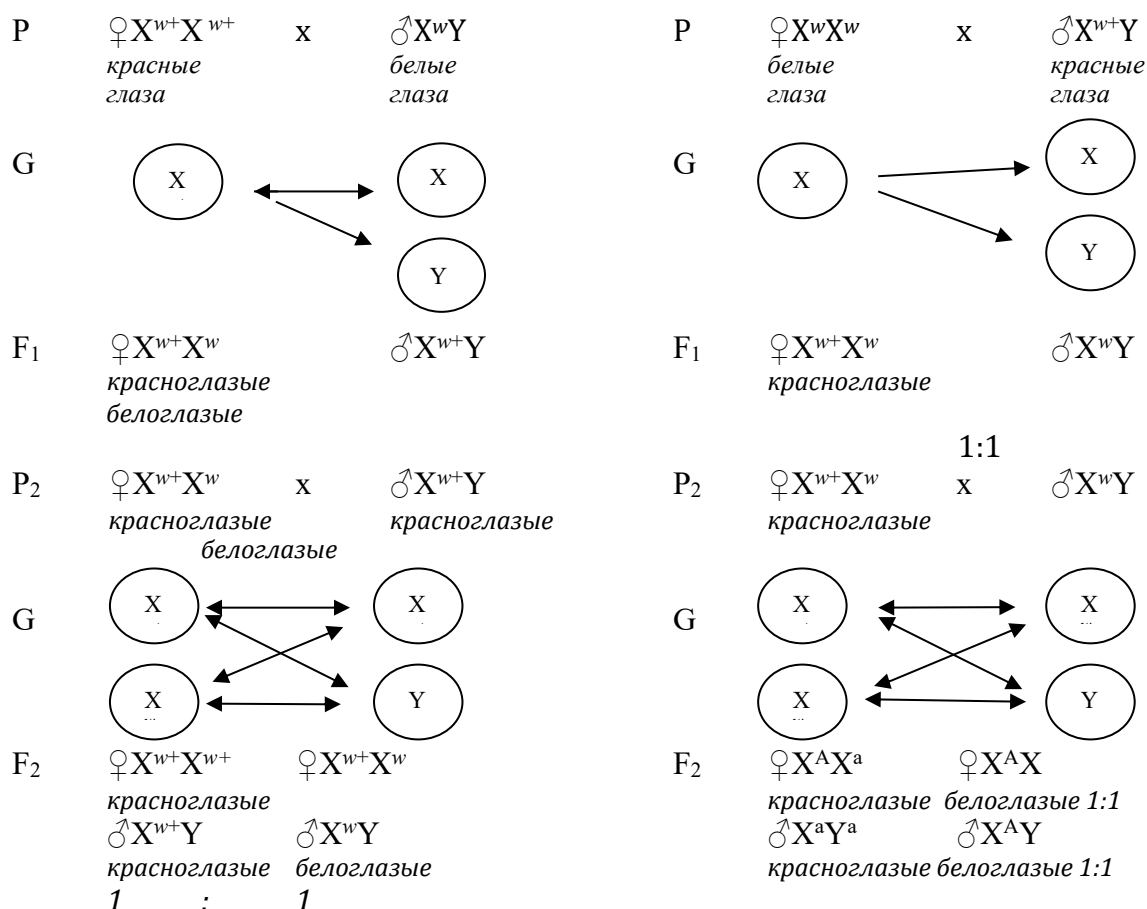


Рис. Хромосомный набор самки и самца *Drosophila melanogaster*

Самка имеет одинаковые половые хромосомы в кариотипе (XX) и, следовательно, образует один тип гамет X (она гомогаметна). Самец содержит разные половые хромосомы (XY) и образует различные по половым хромосомам гаметы (X) и (Y) (он гетерогаметен) (рис.).

Для обозначения особей мужского пола принят значок ♂ (щит и копье) – символ железа и бог войны Марса, для особей женского пола – значок ♀ (зеркало с ручкой) – символом меди и богини Венеры

Доминантный аллель красной окраски глаз обозначают как w^+ , а рецессивный ген белой окраски – w .



Различные соотношения фенотипов в первом и втором поколениях обусловлены тем, что в первом случае родители – самки – красноглазые, а во втором скрещивании – белоглазые.

Гетерогаметные самцы (XY) свою единственную X-хромосому получают от матери (от отца они наследуют Y-хромосому). Следовательно, если мать гомозиготна все сыновья наследуют ее признак. Гомогаметные самки (XX) одну X-хромосому получают от матери, другую - от отца. Если отцовская хромосома несет доминантный аллель, то все они, как отец, будут иметь доминантный признак независимо от того, какой ген они получили от матери. Признак в этих случаях наследуется перекрестно: от матери к сыновьям, от отца к дочерям (крест – накрест или крисс-кросс наследование).

Признаки, определяемые генами, локализованными в половых хромосомах, называют сцепленными с полом.

Особенности локализации генов в половых хромосомах.

Анализ локализации генов в половых хромосомах показал, что X и Y-хромосомы отличаются друг от друга по генетическому составу и по большинству генов они не гомологичны друг другу (рис, 1). Лишь небольшие участки Y-хромосом, называемые псевдоаутосомными районами (ПАР) являются гомологичными участкам X-хромосомы и. В этих участках расположены аллельные гены и их наследование осуществляется в соответствии с менделевскими закономерностями наследования. Значительная часть генов более крупной X- хромосомы не имеет аллельных генов в

Y-хромосоме, Негомологичные участки Y-хромосомы, называют нерекombинирующими районами Y-хромосомы (НРУ), в них содержится небольшая группа генов, отсутствующих в X-хромосоме. Гены, локализованные в негомологичных участках половых хромосом, наследуются сцеплено с полом: сцеплено с X- хромосомой или сцеплено с Y-хромосомой. Для генов, сцепленных только с Y- хромосомой характерно наследование только по мужской линии (от отца к сыновьям, затем к внукам и т.д.) - такое наследование называется голландрическим наследованием, а для генов, сцепленных с X-хромосомой, характер наследования зависит от того, является ли данный аллель доминантным или рецессивным. X-сцепленный доминантный аллель значительно чаще проявляется у особей женского пола, так как они гомогаметны (XX) и могут получить его с X-хромосомой отца и матери. X-сцепленный рецессивный аллель чаще проявляется у представителей гетерогаметного пола, так как Y-хромосома соответствующего локуса не имеет и рецессивный аллель X-хромосомы проявляется, будучи в единственном числе. Состояние генотипа, при котором вследствие негомологичности половых хромосом за развитие признака отвечает один аллель, называется гемизиготным. Следовательно, особи мужского пола гемизиготны по генам, локализованным в негомологичных участках X- и Y-хромосомы, и развитие соответствующих признаков зависит у них от того, какие аллели несут их X- и Y-хромосомы.

- Наследование признаков, сцепленных с полом, у человека.

Известно, что у человека сцепленно с X-хромосомой наследуются многие признаки (табл.)

X-сцепленные признаки	
Цветовая слепота, дейтанопия	Невосприятие зеленого цвета
Цветовая слепота, протанопия	Невосприятие красного цвета
Болезнь Фабри	Нехватка α-галактозидазы, поражение сердца и почек, ранняя смерть
Нехватка Г-6-ФДГ	Нехватка глюкозо-6 фосфатдегидрогеназы, приводит к тяжелой анемии в ответ на приемprimaхина в составе некоторых лекарств или на некоторые продукты, например, бобы
Гемофилия А	Классическая форма несвертываемости крови, связанная с нехваткой фактора свертываемости VIII
Гемофилия В	Болезнь Кристмаса, обусловлена нехваткой фактора свертываемости крови IX
Синдром Хантера	Болезнь накопления мукополисахаридов, вызванная нехваткой фермента идуронатсульфатазы, что приводит к низкорослости, клешнеобразной форме пальцев, грубым чертам лица, медленно прогрессирующему слабоумию и глухоте
Ихтиоз	Нехватка фермента стероидной сульфатазы приводит к сухости и шелушению кожи, особенно на конечностях
Синдром Леша-Нихена	Нехватка гипоксантин-гуанинфосфорибозил – 1-трансферазы (HGPRT) приводит к задержке умственного развития и моторики, и к ранней смерти

Мышечная Дюшена	дистрофия	Нехватка белка дистрофина приводит к прогрессирующей дегенерации мышечной ткани и мышечной слабости, а также уменьшению срока жизни больных, иногда связана с умственной отсталостью
----------------------------	------------------	---

Признаки с Х-рецессивным типом наследования у мужчин встречаются гораздо чаще, чем у женщин. Мужчины гемизиготны по данным локусам, поэтому при наличии аллеля дальтонизма или гемофилии в их единственной Х-хромосоме, соответствующие заболевания проявляются. У женщин дальтонизм или гемофилия могут проявиться только в гомозиготном состоянии: при наличии рецессивных аллелей в обеих Х-хромосомах. Сыновья наследуют эти признаки от матерей (100% сыновей, если мать гомозиготна, и 50% сыновей, если она гетерозиготна). Для проявления дальтонизма или гемофилии у дочерей необходимо наличие соответствующего признака у отца, в то время как мать может быть гомозиготной или гетерозиготной по данному признаку.

Лекция № 12. Тема: Биология и генетика пола.

План.

1. Пол как биологический признак. Первичные и вторичные половые признаки. Ограниченное полом и зависящее от пола наследование признаков.
2. Эксперименты К. Бриджеса. (1916 г.). Нерасхождение хромосом в мейозе и митозе. Сверхсамки и сверхсамцы. Интерсексы. Теория генного баланса Бриджеса.
3. Хромосомная теория пола. Гинандроморфы и мозаики. Соотношение полов. Синдром Клайфельтера и Тернера. Синдром 47, XXX. Синдром 47, XYY. Y-хромосома и мужской тип развития.
4. X- хромосома и дозовая компенсация. Половой хроматин. Гипотеза М. Лайон о женском мозаицизме по половым хромосомам.
5. Определение пола у *C. elegans*. Определение пола у рептилий.
6. Определение, дифференцировка и переопределение пола в онтогенезе.
7. Особенности детерминации пола у человека: физикальные, промежуточная и социально-психологические детерминанты. Синдром Морриса. Истинный и ложный гермафродитизм у человека. Нарушение полового самосознания.

Пол – комплекс морфологических, физиологических, биохимических и поведенческих признаков организма, которые обеспечивают процесс воспроизведения себе подобных и передачу генетической информации из поколения в поколение. Признаки пола делятся на первичные и вторичные половые признаки. Первичные половые признаки – наружные и внутренние половые органы. Они непосредственно участвуют в процессе размножения, закладываются в эмбриогенезе и сформированы к моменту рождения. Вторичные половые признаки появляются в период полового созревания, когда в кровь начинают поступать половые гормоны (у человека – в 10-15 лет). Непосредственно в воспроизведении они не участвуют, но способствуют привлечению и встрече особей разного пола. К вторичным половым признакам относятся: особенности костно-мышечной системы, распределение подкожной жировой клетчатки и волосяного покрова, тембр голоса,

особенности нервной системы и поведения и другие признаки. Среди соматических признаков, связанных с полом, выделяют признаки, ограниченные и контролируемые полом, и признаки, сцепленные с половыми хромосомами. Гены признаков, *ограниченных полом*, имеются у особей обоих полов, но проявляются только у одного пола (например, гены молочности у крупного рогатого скота; ген подагры проявляется только у мужчин). Гены признаков, *контролируемых полом*, также имеются у особей обоих полов, но степень проявления их различна (ген облысения по-разному проявляется у мужчин и женщин). Признаки, *сцепленные с половыми хромосомами*, делятся на признаки, сцепленные с X-хромосомой и голандрические. Гены, расположенные в негомологичном участке X-хромосомы, определяют признаки *сцепленные с X-хромосомой (сцепленные с полом)*. Их описано около 200 (примеры: ген гемофилии, ген дальтонизма) Гены, расположенные в негомологичном участке Y-хромосомы, определяют *голандрические признаки*; их описано 6 (примеры: ген ихтиоза, ген перепонки между пальцами ног). Они передаются по мужской линии и проявляются только у мужчин.

Теории определения пола

У большинства животных пол определяется в момент оплодотворения сочетанием половых хромосом (гетерохромосом) – X и Y.

XX – женский *гомогаметный пол*, образует один тип гамет. XY – мужской *гетерогаметный пол*, образует два типа гамет. Так определяется пол у человека и всех млекопитающих. У птиц, рыб, бабочек гомогаметный мужской пол, гетерогаметный женский пол. ♀ ZW ♂ ZZ. У кузнечиков и саранчи женский пол XX, мужской пол XO.

Эта теория определения пола получила название хромосомной теории. Она была предложена в 1907 году К.Корренсом.

Изучая наследование пола у мухи дрозофилы, К.Бриджес в 1922 году установил, что самцы могут иметь наборы хромосом XY и XO. Самцы с набором XO будут стерильными. Был сделан вывод, что Y-хромосома у дрозофилы не имеет существенного значения для определения мужского пола. Пол у дрозофилы определяется соотношением числа X-хромосом и набора аутосом (1A, 2A, 3A). И теория получила название балансовой теории пола.

2X : 2A нормальные самки

1X : 2A нормальные самцы

3X : 2A сверхсамка

1X : 3A сверхсамец бесплоден

2X : 3A интерсекс

Чем больше в кариотипе самки дрозофилы X-хромосом, тем более выражены признаки женского пола. Чем больше у самца дрозофилы наборов аутосом, тем сильнее выражены признаки мужского пола.

Дифференцировка и переопределение пола

У человека *формирование закладок половой железы*, внутренних и наружных половых органов происходит до 4-й недели эмбриогенеза. На начальном этапе его обеспечивает одна X-хромосома. Поэтому оно идет одинаково у эмбрионов с хромосомными наборами 46, XX; 46, XY; 45, XO; все эмбрионы анатомически нейтральны. Первичные зародышевые клетки у человека можно обнаружить на 3-й неделе эмбрионального развития в эктодерме желточного мешка. Позже под влиянием хемотаксиса они мигрируют в половую складку, где участвуют в образовании недифференцированной гонады, которая впоследствии развивается в яичники или яички.

Дифференцировка закладок в половые железы и половые органы у эмбриона и плода происходит с 4-й по 12-ю недели внутриутробного развития и на этом этапе полностью зависит от второй половой хромосомы. Если это будет X-хромосома, первичные половые клетки развиваются в овогонии и вся половая система развивается по женскому типу. Развитие первичных половых закладок по мужскому типу определяется наличием в наборе Y-хромосомы. Первичные половые клетки дифференцируются в сперматогонии, образуются яички и наружные половые органы.

Половая дифференцировка гонад происходит между 7-й и 10-й неделями эмбриогенеза. К 10-й неделе можно определить пол эмбриона. *Физикальные (морфофизиологические) детерминанты пола* – общие для человека и большинства животных.

Социально-психологические детерминанты имеют большое значение в формировании у человека полового сознания и представлений о половой роли. В зависимости от этого происходит выбор полового партнера. В большинстве случаев это противоположный пол (*гетеросексуализм*), редко – *гомосексуализм* (одинаковый пол).

Значительна роль социально-психологических детерминант в явлениях транссексуализма и транссвестизма. *Транссексуализм* – стойкое осознание своей принадлежности к противоположному полу, несмотря на правильное формирование гонад и вторичных половых признаков. *Транссвестизм* – половое извращение, при котором достигается возбуждение и удовлетворение при переодевании в одежду противоположного пола.

У крупного рогатого скота при одновременном развитии двух разнополых близнецов бычки обычно нормальные, а телочки (женские особи) часто *интерсексуальны*. Объясняется это тем, что раньше выделяется мужской половой гормон, который влияет на определение пола второго близнеца. У человека встречается *синдром Мориса* – проявление мужского фенотипа при генотипе XX и проявление женского фенотипа при генотипе XY (*тестикулярная феминизация*). При синдроме Мориса после закладки яичек выделяются мужские половые гормоны, но у зародышей не образуется белок-рецептор, который делает клетки чувствительными к этим гормонам.

Развитие по мужскому типу прекращается и развивается женский фенотип.

Половой хроматин и гипотеза Мари Лайон

В 1949 г. М.Барр и Ч.Бертрам обнаружили в ядрах нервных клеток кошки крупную *глыбку хроматина*. Она выявлялась у самок и отсутствовала у самцов. Позже было установлено, что это спирализованная X-хромосома. Эту глыбку хроматина назвали *тельцем Барра*. Тельце Барра может быть прикреплено к ядрышку, к ядерной оболочке,

В 1962 году Мари Лайон высказала гипотезу об инактивации одной X-хромосомы у женских особей млекопитающих. Каждая клетка женского зародыша содержит две X-хромосомы – одну материнскую (Xм), вторую – отцовскую (Xо). До 16-го дня эмбриогенеза при дроблении в каждую клетку попадают две активные X-хромосомы. На 16-й день происходит инактивация одной из X-хромосом – с одинаковой вероятностью – отцовской или материнской. Процесс инактивации случайный, поэтому в половине клеток остается активной отцовская X-хромосома, в другой половине клеток активной будет материнская X-хромосома. Материнская и отцовская X-хромосомы содержат аллельные гены (доминантные и рецессивные). В клетках могут синтезироваться два варианта ферментов, которые различаются по сродству к субстрату или по pH-показателям. Это обеспечивает женским организмам более широкие возможности адаптации к условиям окружающей среды. Суть

женского мозаицизма по половым хромосомам – содержание в разных клетках разных активных X-хромосом – от отца и от матери. Теоретически соотношение мужских и женских гамет (соотношение полов) в момент оплодотворения составляет примерно 1 : 1. *Первичное соотношение полов в момент зачатия*: на 100 женских зигот 140-150 мужских зигот. Объяснить это можно тем, что сперматозоиды с Y-хромосомой легче, подвижнее, имеют отрицательный заряд (у яйцеклетки он положительный) и обладают положительным хемотаксисом на вещества, выделяемые яйцеклеткой. Сперматозоиды, содержащие Y-хромосому, чаще оплодотворяют яйцеклетку.

Вторичное соотношение полов (в момент рождения): 100 ♀ : 106 ♂ Такое соотношение можно объяснить большей жизнестойкостью женских зигот (по гипотезе М.Лайон), гемизиготностью мужских зигот (у них проявляются все рецессивные гены) и чужеродностью (по белкам) для материнского организма мужской зиготы.

Вторичное соотношение полов может зависеть от ряда факторов:

- 1) от возраста матери (при беременности) - при возрасте 18-20 лет на 100♀ - 120♂; при возрасте 32-40 лет на 100♀ - 90♂ ;
- 2) при первых родах чаще бывают мальчики;
- 3) при токсикозах беременности и стрессовых воздействиях – больше рождается девочек.

Третичное соотношение (постнатальный период):

к 20-ти годам – на 100 ♀ : 100 ♂ ;

к 50-ти годам – на 100 ♀ : 85 ♂ ;

к 80-ти годам – на 100 ♀ : 50 ♂ .

Это соотношение также можно объяснить большей жизнестойкостью женского организма и большей гибелью мужчин в постнатальный период (от болезней, в войнах, при выполнении тяжелого физического труда, от вредных привычек, в автокатастрофах).

Хромосомные болезни пола

Нарушения сочетания половых хромосом возможны при нарушениях течения митоза и мейоза. У дрозофил возможно образование особей, которые называются гинандроморфами. У них в разных клетках содержится разное число половых хромосом: X и X, или только X. Соответственно разные части тела могут иметь признаки мужского или женского пола. У некоторых организмов встречается *гермафродитизм* (обоеполость).

Если *гермафродитизм истинный*, то половые железы образуют мужские и женские гаметы (например, ленточные черви). В случае *ложного гермафродитизма* (встречается у человека) наблюдается несоответствие первичных и вторичных половых признаков. Ложные гермафродиты чаще бесплодны.

При нарушении расхождения половых хромосом в процессе мейоза у человека могут развиваться хромосомные болезни пола.

XX и XY – нормальные мужской и женский организмы.

XX*- нормальный женский организм, получивший обе половые хромосомы от матери.

XY*- нормальный мужской организм, получивший обе половые хромосомы от отца.

Y0v, 0v – нежизнеспособные особи.

XXX – *синдром трисомии X*. Кариотип – 47,XXX. Фенотип женский. Частота встречаемости 1 : 800 – 1 : 1000. Ядра соматических клеток имеют 2 тельца Барра. Специфических признаков этот синдром не имеет. В 75% случаев отмечается умственная отсталость, они вспыльчивы, раздражительны; быстро деградируют. Повышен риск заболеваемости шизофренией. Могут иметь высокий рост. Нарушена

функция яичников, бесплодны. Но иногда могут иметь детей. Чем больше в генотипе содержится X-хромосом, тем тяжелее нарушения функций головного мозга.

X0 – синдром Шерешевского-Тернера. Кариотип – 45,X0. Фенотип женский. Частота встречаемости 1:2000 – 1:3000. Ядра соматических клеток не имеют тельца Барра. Младенцы при рождении имеют малый вес и рост. Рост взрослых 135-145 см. К 7-ми годам появляются соматические признаки: короткая шея; кожная складка идет от затылка к плечам, низкое расположение ушных раковин и линии волос на затылке, измененные суставы пальцев рук и ног, у 25% врожденные пороки сердца и аномалии работы почек. Тип телосложения мужской. Рано стареют. Резко выражен половой инфантилизм, недоразвиты яичники, отсутствуют вторичные половые признаки. Такие больные бесплодны. При данном синдроме интеллект страдает редко. Лечение: гормонотерапия, стимуляция роста тела.

XXY, XXXY – синдром Клайнфельтера. Кариотип – 47,XXY, 48, XXY. Фенотип мужской. Частота встречаемости 1:400 – 1:500. Ядра соматических клеток содержат тельце Барра. Высокий рост. Женский тип телосложения. Гинекомастия (увеличены молочные железы). Слабо развит волосяной покров. Недоразвиты яички, отсутствует процесс сперматогенеза (особи бесплодны), но половые рефлексы сохранены. Иногда интеллект нормальный, чаще – задержка умственного развития. У больных ослаблены процессы торможения, они легко внушаемы. Рано стареют из-за недостатка гормонов. Чем больше в генотипе X-хромосом, тем сильнее страдает интеллект.

Вопросы для самостоятельной работы:

Искусственное воспроизводство человека (искусственное осеменение, оплодотворение яйцеклетки *in vitro*, пересадка эмбриона, донорство яйцеклеток и сперматозоидов, «суррогатное материнство», исследования на человеческих эмбрионах).

Лекция № 13.

Тема: Изменчивость

План лекции

1. Изменчивость и ее формы.
2. Мутагенные факторы и мутагенез.
3. Репарация наследственного материала.
4. Биологические основы канцерогенеза.

Изменчивость и ее формы

Изменчивость – это свойство живых организмов приобретать в процессе онтогенеза признаки, отличающие их от родителей. Полученная от родителей генетическая информация определяет потенции (возможности) развития признаков. Реализация их зависит от определенных условий среды. Одинаковая генетическая информация в разных условиях может проявляться по-разному (пример: монозиготные близнецы, которые живут в разных условиях). Наследуется тип реакции на воздействия внешней среды, а не конкретный признак. Степень фенотипического проявления данного гена называется *экспрессивностью*, а частота его проявления называется *пенетрантностью*. Пенетрантность выражается в процентах: отношение числа особей, имеющих данный признак, к числу особей, имеющих данный ген.

С изменчивостью связаны явления фенокопий и генокопий. *Генокопии* – это одинаковые фенотипические проявления мутаций разных генов (пример: различные виды гемофилии, связанные с недостаточностью VIII-го и IX-го факторов свертывающей системы). При *фенокопиях* измененный под действием внешних факторов признак копирует признаки другого генотипа (пример: прием алкоголя во время беременности приводит к комплексу нарушений, которые могут копировать симптомы болезни Дауна).

Модификационная изменчивость (или модификация) связана с изменением фенотипа, без изменения структуры генотипа. Поэтому она *ненаследственная*. Модификации происходят под действием факторов окружающей среды, изменения можно предсказать для целой группы особей. Как правило, модификации имеют *адаптивный (приспособительный) характер*.

Формы изменчивости

Фенотипическая (ненаследственная групповая или определенная):
модификационная

Генотипическая (наследственная, индивидуальная или неопределенная):
комбинативная мутационная

Границы модификационной изменчивости определяет *норма реакции*. Она контролируется генотипом и наследуется. Если признак имеет *узкую норму реакции*, он изменяется незначительно (например, жирность молока у крупного рогатого скота). Признак с *широкой нормой реакции* изменяется в широких пределах (например, масса тела).

Комбинативная изменчивость – это перекомбинация генов родителей у потомков без изменения структуры генетического материала. *Механизмы комбинативной изменчивости*:

1. Свободное комбинирование хромосом и хроматид при расхождении их в мейозе:

2. Кроссинговер при мейозе (рекомбинация генов):

3. Случайная встреча гамет разного типа при оплодотворении.

Мутагенные факторы и мутагенез

Мутационная изменчивость, или мутации, – внезапное изменение генетического материала под влиянием факторов среды. Мутации наследуются, их нельзя предсказать, они индивидуальны и являются материалом для естественного отбора. Мутагены – факторы, вызывающие мутации: экзомутагены – факторы внешней среды, эндомутагены – метаболиты организма человека. Мутагенные факторы подразделяют на физические, химические и биологические.

Физические мутагены – различные виды излучений, температура, влажность и другие. Они вызывают:

- нарушения структуры генов и хромосом;
- образование свободных радикалов, взаимодействующих с ДНК;
- разрывы нитей веретена деления;
- образования димеров соседних пиримидиновых оснований одной цепи ДНК (Т-Т, Т-Ц) и другие.

Химические мутагены:

- природные органические и неорганические соединения (алкалоиды, нитриты, нитраты);
- продукты промышленной переработки угля и нефти;
- синтетические вещества, не встречавшиеся ранее в природе (бытовая химия, химические соединения для сельского хозяйства, пищевые консерванты);

- различные лекарства (некоторые антибиотики, наркотические вещества, гормональные препараты), способные вызывать у человека врожденные пороки развития.

Супермутагены (иприт, этиленмин) – вещества химической природы, которые действуют сильнее проникающей радиации.

Химические мутагены действуют в период репликации ДНК и обычно являются причиной генных мутаций. Они вызывают дезаминирование и алкилирование нуклеотидов, замену азотистых оснований их аналогами, ингибируют синтез предшественников нуклеиновых кислот.

Биологические мутагены – это продукты метаболизма различных паразитических агентов:

- паразиты невирусной природы (риккетсии, микоплазмы, бактерии);
- вирусы краснухи, гриппа, кори, оспы;
- метаболиты протистов (токсоплазма) или многоклеточных (кошачий

сосальщик) паразитов.

Невирусные и вирусные агенты являются причиной инфекционного мутагенеза. Они вызывают нарушения синтеза ДНК, процесса кроссинговера, расхождения хромосом и хроматид в анафазе мейоза и митоза. Продукты жизнедеятельности паразитов действуют как химические мутагены. Они разрушают теломеры хромосом, нарушают процесс кроссинговера. Процесс образования мутаций называется *мутагенезом*. Мутагенез может быть спонтанным и индуцированным. *Спонтанный*, или самопроизвольный, мутагенез возникает при ошибках репликации и репарации ДНК и под действием метаболитов организма (например, перекиси и альдегиды). *Индукцированный*, или направленно вызванный, мутагенез происходит под действием определенного мутагена – ультрафиолетового или ионизирующего излучения.

Классификация мутаций

По мутировавшим клеткам мутации могут быть *соматические* (например, разный цвет глаз у одного человека) и *генеративные* (или гаметические). Генеративные мутации передаются потомству, соматические проявляются у самой особи. Они передаются по наследству только при вегетативном размножении.

По исходу (значению) для организма выделяют мутации положительные, нейтральные и отрицательные. *Положительные мутации* появляются редко. Они повышают жизнеспособность организма и имеют значение для эволюции (например, мутации, приводящие к появлению четырехкамерного сердца в процессе эволюции хордовых). *Нейтральные мутации* практически не влияют на процессы жизнедеятельности (например, мутации, приводящие к наличию веснушек).

Отрицательные мутации делят на полулетальные и летальные. *Полулетальные* мутации снижают жизнеспособность организма, сокращают срок его жизни (например, мутации, приводящие к болезни Дауна). *Летальные* мутации вызывают смерть организма до рождения или в момент рождения (например, мутации, приводящие к отсутствию головного мозга).

По изменению фенотипа мутации бывают *морфологические* (например, уменьшенные глазные яблоки, шесть пальцев на руке) и *биохимические* (например, альбинизм, гемофилия).

По изменению генотипа выделяют мутации геномные, хромосомные и генные.

Геномные мутации – это изменение числа хромосом под действием факторов среды. *Гаплоидия* – набор хромосом 1n. В природе она встречается у трутней (самцов) пчел. Жизнеспособность таких организмов снижена, так как у них проявляются все рецессивные гены.

Полиплоидия – увеличение гаплоидного набора хромосом ($3n$, $4n$, $5n$). Полиплоидия используется в растениеводстве. Она приводит к повышению урожайности. Для человека гаплоидия и полиплоидия это летальные мутации.

Анеуплоидия – это изменение числа хромосом в отдельных парах ($2n \pm 1$, $2n \pm 2$ и так далее).

Трисомия: например, если к паре половых хромосом женского организма добавляется X-хромосома, развивается синдром трисомии X (47, XXX), если она добавляется к половым хромосомам мужского организма, развивается синдром Клайнфельтера (47, XXY). **Моносомия**: отсутствие одной хромосомы в паре – ♀ 45, XO – синдром Шерешевского-Тернера. **Нулисомия**: отсутствие пары гомологичных хромосом (для человека – летальная мутация).

Хромосомные мутации (или хромосомные aberrации) – это изменения структуры хромосом (межхромосомные или внутрихромосомные). Перестройки внутри одной хромосомы называются инверсии, нехватки (дефиценсы и делеции), дупликации. Межхромосомные перестройки называются транслокации.

Примеры: *делеция* – синдром кошачьего крика у человека; *дупликация* – появление полосковидных глаз у дрозофилы; *инверсия* – изменение порядка расположения генов.

Транслокации могут быть: *реципрокные* – две хромосомы обмениваются сегментами; *нереципрокные* – сегменты одной хромосомы переносятся на другую; *робертсоновские* – две акроцентрические хромосомы соединяются своими центромерными участками.

Нехватки и дупликации всегда проявляются фенотипически, так как изменяется набор генов. Не всегда проявляются инверсии и транслокации. В этих случаях затрудняется конъюгация гомологичных хромосом и нарушается распределение генетического материала между дочерними клетками.

Генные мутации называются точковые, или трансгенации. Они связаны с изменениями структуры генов и вызывают развитие болезней обмена веществ (их частота 2-4%).

Изменения структурных генов.

1. *Сдвиг рамки считывания* происходит в случае выпадения или вставки одной или нескольких пар нуклеотидов в молекулу ДНК.

2. *Транзиция* – мутация, при которой происходит замена пуринового основания на пуриновое или пиримидинового на пиримидиновое ($A \leftrightarrow G$ или $C \leftrightarrow T$). Такая замена приводит к изменению кодонов.

3. *Трансверсия* – замена пуринового основания на пиримидиновое или пиримидинового на пуриновое ($A \leftrightarrow C$; $G \leftrightarrow T$) – приводит к изменению кодонов. Изменение смысла кодонов приводит к *миссенс-мутациям*. Если образуются бессмысленные кодоны (УАА, УАГ, УГА), они вызывают *нонсенс-мутации*. Эти кодоны не определяют аминокислоты, а являются терминаторами – они определяют конец считывания информации.

Изменения функциональных генов

1. Изменен белок-репрессор, он не подходит к гену-оператору. В этом случае структурные гены не выключаются и работают постоянно.

2. Белок-репрессор плотно присоединяется к гену-оператору и не «снимается» индуктором. Структурные гены постоянно не работают.

3. Нарушение чередования процессов репрессии и индукции. Если индуктор отсутствует, специфический белок синтезируется, в присутствии индуктора он не синтезируется. Такие нарушения работы транскриптов наблюдаются при мутациях гена-регулятора или гена-оператора.

В настоящее время описано около 5 000 болезней обмена веществ, причиной которых являются генные мутации. Примерами их могут быть фенилкетонурия, альбинизм, галактоземия, различные гемофилии, серповидно-клеточная анемия, ахондроплазия и др.

В большинстве случаев генные мутации проявляются фенотипически.

Репарация наследственного материала

Антимутагенез – это, воздействие на клетку и организм, которое блокирует или уменьшает вероятность возникновения мутаций.

Устойчивость генетического материала обеспечивают антимутационные механизмы.

1. Естественные барьеры: диплоидный набор хромосом (парность хромосом), двойная спираль ДНК, избыточность (вырожденность) генетического кода, повтор некоторых генов.

2. Репарация структуры ДНК- это внутриклеточный процесс восстановления поврежденной молекулы ДНК. Повреждениями могут быть разрывы нитей ДНК, сшивание (соединение) нитей ДНК или ДНК – гистон, нарушения структуры азотистых оснований. Репарация может происходить: а) до удвоения молекулы ДНК (*дорепликативная*); б) в процессе удвоения молекулы (*репликативная*) и в) после удвоения молекулы ДНК (*пострепликативная*).

В 1962г. К.Руперт описал фотореактивацию, или световую репарацию. Он установил, что при облучении ультрафиолетом фагов, бактерий и протистов резко снижается их жизнеспособность. Но если на них действовать видимым светом, жизнеспособность восстанавливается. При действии ультрафиолета в молекуле ДНК образуются *димеры* (химические связи между основаниями Т-Т одной цепочки). Это тормозит считывание информации. Видимый свет активирует ферменты, которые разрушают связи димеров. Чаще встречается репарация темновая, или эксцизионная (описана А.Герреном в 50-е годы XX века). Она заключается в том, что ферменты находят и «вырезают» поврежденный участок нити ДНК и на его место вставляют синтезированный неизмененный участок. В этих процессах участвуют четыре группы ферментов:

а) *эндонуклеаза* «узнает» поврежденный участок и рядом с ним разрывает нить ДНК;

б) *экзонуклеаза* удаляет поврежденный участок;

в) *ДНК-полимераза* по принципу комплементарности синтезирует фрагмент ДНК на месте разрушенного;

г) *лигаза* соединяет концы вставленного участка с основной нитью ДНК.

Нарушение процесса репарации может привести к развитию болезней, примерами которых являются пигментная ксеродерма и анемия Фанкони. При *пигментной ксеродерме* под действием солнечных лучей на коже появляются ожоги, развиваются язвы, ороговение эпидермиса, поражения глаз и появление раковых опухолей. *Анемия Фанкони* связана с нарушением функций красного костного мозга, что приводит к снижению содержания форменных элементов крови и развитию гиперпигментации.

3. Наличие антимутагенов. Это вещества различной природы, которые в небольших концентрациях способны стабилизировать мутационный процесс. Примерами могут быть биологически активные соединения гистамин и серотонин, антиоксиданты, сульфаниламидные препараты, свежие овощные соки и некоторые другие. Наиболее эффективным антимутагеном является α -токоферол, который снижает число как генных, так и хромосомных мутаций. Чем больше токоферолов содержалось в растениях, тем больше была устойчивость их генетического аппарата к действию мутагенных факторов.

Биологические основы канцерогенеза (генетические концепции)

Канцерогенез – процесс образования и развития опухолей. Изменения происходят на молекулярно-генетическом уровне. В их основе лежат механизмы, которые контролируют рост, размножение и дифференцировку клеток. В 1901г. впервые Г.де Фриз высказал предположение, что опухоль образуется в результате мутации в соматических клетках. Это – *мутационная концепция канцерогенеза*. Основы *вирусо-генетической концепции* представлены в работах А.Борреля и Ф.Боска (1903г.). Они считали, что вирусы являются причиной лейкозов и саркомы кур. Л.А.Зильбер (1945г.) называл вирусы универсальной причиной злокачественного роста.

Мутагены и канцерогены активируют вирусы, их геном включается в ДНК клетки и изменяет ее свойства. Ю.М.Оленов (1967г.) и А.Ю.Броновицкий (1972г.) предложили *эпигеномную концепцию*. Они считали, что в основе превращения нормальной клетки в опухолевую лежат нарушения структуры функциональных генов. Последней по времени является генная концепция – *концепция протоонкогенов* (Р.Хьюбнер, 1969г.; Г.И.Абелев, 1975г.). В составе ДНК любой клетки содержатся неактивные участки – протоонкогены. Они могут быть получены от родителей или внесены в клетку вирусом. Активируются протоонкогены при мутациях или при попадании в клетку промотора вируса и переходят в активную форму – онкогены. Нормальная клетка преобразуется в опухолевую клетку.

Лекция №14

Тема: Изменчивость. Генные мутации. Последствия мутаций. Методы выявления генных мутаций

Генные мутации выражаются в изменении структуры отдельных участков ДНК. По своим последствиям генные мутации делятся на две группы: *мутации без сдвига рамки считывания* и *мутации со сдвигом рамки считывания*.

Мутации без сдвига рамки считывания происходят в результате замены нуклеотидных пар, при этом общая длина ДНК не изменяется. В результате возможна замена аминокислот, однако из-за вырожденности генетического кода возможно и сохранение структуры белка.

Пример 1. Замена аминокислотного остатка в составе полипептида (миссенс-мутации). В состав молекулы гемоглобина человека входят две α-цепи (α-цепь закодирована в 16-ой хромосоме) и две β-цепи (β-цепь закодирована в 11-ой хромосоме). В состав β-цепи входит 146 аминокислотных остатков, при этом в нормальной β-цепи шестым аминокислотным остатком является глутаминовая кислота. С участием нормальной β-цепи образуется нормальный гемоглобин – HbA. В нетранскрибируемой нити участка ДНК, кодирующего β-цепь, глутаминовая кислота закодирована триплетом ГАА. Если же в результате мутации в ДНК произойдет замена триплета ГАА на триплет ГТА, то на месте глутаминовой кислоты в молекуле гемоглобина в соответствии с генетическим кодом появится валин. В итоге вместо гемоглобина HbA появится новый гемоглобин – HbS. Такая замена всего лишь одного нуклеотида и одной аминокислоты приводит к развитию тяжелого заболевания – *серповидноклеточной анемии*.

На клеточном уровне серповидноклеточная анемия проявляется в том, что при гипоксии (недостатке кислорода) эритроциты приобретают форму серпа и теряют способность к нормальному транспорту кислорода. Гомозиготы HbS/HbS умирают в

раннем детстве. Зато гетерозиготы HbA/HbS характеризуются слабо измененными эритроцитами. При этом изменение формы эритроцитов значительно повышает устойчивость гетерозигот к малярии. Поэтому в тех регионах Земли, где свирепствует малярия (например, в Африке), отбор действовал в пользу гетерозигот. Таким образом, серповидноклеточная анемия – это пример относительности «полезности» и «вредности» мутаций.

Пример 2. Мутация без замены аминокислотного остатка в составе полипептида (сеймсенс-мутации). Если в нетранскрибируемой нити участка ДНК кодирующего β -цепь гемоглобина, произойдет замена триплета ГАА на триплет ГАГ, то из-за избыточности генетического кода замены глутаминовой кислоты не произойдет. В итоге структура β -цепи гемоглобина не изменится, и в эритроцитах будет обнаруживаться только нормальный гемоглобин HbA. Таким образом, вовсе не любая генная мутация проявляется в фенотипе.

Особую группу образуют *ликовые мутации*, в результате которых происходит незначительное изменение характеристик конечного продукта. Это связано с заменой аминокислотных остатков в пассивной части белка: такие замены не оказывают существенного влияния на структуру и функции белка.

Мутации со сдвигом рамки считывания (фреймишфты) происходят в результате вставки или потери нуклеотидных пар, при этом общая длина ДНК изменяется. В результате происходит полное изменение структуры белка.

Однако если после вставки пары нуклеотидов происходит потеря пары нуклеотидов (или наоборот), то аминокислотный состав белков может восстановиться. Тогда две мутации хотя бы частично компенсируют друг друга. Это явление называется *внутригенной супрессией*. Мутации со сдвигом рамки считывания составляют ~ 80% от всех генных мутаций. Вставки иначе называются *инсерциями*, а потери – *эксцизиями*. Процесс образования вставок называется *инсерционным мутагенезом*. Инсерционный мутагенез необходимо учитывать в генной инженерии.

Нонсенс-мутации. Особую группу генных мутаций составляют *нонсенс-мутации* с появлением стоп-кодона (замена смыслового кодона на стоп-кодон). Нонсенс-мутации могут возникать как вследствие замен нуклеотидных пар, так и с потерями или вставками. С появлением стоп-кодона синтез полипептида вообще обрывается. В результате могут возникать *нуль-аллели*, которым не соответствует ни один белок. Соответственно, возможно и обратное явление: замена нонсенс-кодона на смысловой кодон. Тогда длина полипептида может увеличиваться.

Дополнение 1. Существуют особые мутации, влияющие на экспрессию генов у зукариот

1. Мутации, изменяющие степень компактизации ДНК. В гигантских политенных хромосомах и в хромосомах типа ламповых щеток описаны мутации, инактивирующие ген, расположенный в каком-либо одном участке ДНК, т.е. блокирующие декомпактизацию хроматина. Скрещивание гетерозигот по таким регуляторным мутациям в F_2 дает расщепление 3:1, указывая на то, что они затрагивают единичные менделирующие факторы.

2. Гомеозисные мутации. Изменяют порядок экспрессии генов. Фенотипический эффект гомеозисных мутаций заключается в превращении одних органов в другие. Например, у мушки дрозофилы мутация группы *bithorax*, контролирующей развитие грудных и брюшных сегментов у дрозофилы, может приводить к появлению крылоподобных образований вместо галтеров; мутации группы *antennapedia* выражаются в том, что у насекомых на месте антенн вырастают ножки; мутации *ophthalmoptera* – развитие крыла из имажинального диска глаза; мутации *proboscipedia* – развитие ноги или части

антенны (в зависимости от температуры) вместо хоботка; у мутантов *tumorous head* ткани головы замещаются другими типами тканей, включая структуры, характерные для гениталий.

Дополнение 2. Некоторые мутации обладают плейотропным действием, т.е. приводят к изменению сразу нескольких признаков.

Пример 1. Ароматические аминокислоты – триптофан, фенилаланин, тирозин – образуются из хоризмовой кислоты. Если некоторая мутация заблокирует хотя бы один этап синтеза хоризмовой кислоты, то клетка (организм) утрачивает способность к синтезу сразу трех аминокислот.

Пример 2. Один и тот же фермент (трансаминаза) контролирует синтез валина (из α -кетоглутаровой кислоты) и изолейцина (из α -кетоглутаровой кислоты). Если некоторая мутация нарушит функции этого фермента, то клетка (организм) утрачивает способность к синтезу сразу двух аминокислот.

Пример 3. Один и тот же полипептид (продукт экспрессии одного гена) может входить в состав разных ферментов. Например, белок-апофермент липоатдегидрогеназы кишечной палочки в качестве субъединицы входит в состав других ферментов: пируватдегидрогеназы, 2-оксоглутаратдегидрогеназы, глицинового расщепляющего комплекса. Тогда мутация в гене LDH скажется на активности всех перечисленных ферментов.

Дополнение 3. Мутация в одном гене может подавлять мутации, происходящие в других (неаллельных) генах. Это явление называется *межгенной супрессией*.

Методы выявления генных мутаций

Сложность выявления генных мутаций связана, во-первых, с рецессивностью большинства мутаций (вероятность их фенотипического проявления ничтожно мала), а во вторых с летальностью многих из них (мутанты не выживают).

Все множество методов выявления генных мутаций можно разделить на две группы: методы генетического анализа и биохимические методы.

1. Методы генетического анализа основаны на скрещивании возможных носителей мутации с тестерными линиями (линиями-анализаторами). Самый простой метод – это скрещивание носителей предполагаемой мутации с соответствующей рецессивно-гомозиготной линией, т.е. обычное анализирующее скрещивание.

Однако этот метод не позволяет выявить неизвестные мутации, а также летальные мутации. Поэтому создаются специальные тестерные линии для учета летальных мутаций.

Например, у мушки дрозофилы синтезирована тестерная линия *M-5* (Мёллер-5), которая характеризуется особой структурой *X*-хромосом у самок. В этих хромосомах имеются аллели с определенным фенотипическим проявлением (доминантный аллель *B* – полосковидные глаза; рецессивный аллель *w^a* – абрикосовые глаза; кроме того, имеется еще один аллель – *sc*, контролирующий отсутствие щетинок, но он в анализе обычно не учитывается). В хромосомах *M-5* изменен порядок генов: имеется одна большая инверсия и одна малая, расположенная внутри большой (инверсии будут рассмотрены ниже); такое строение хромосом исключает появление кроссоверных особей при скрещивании мушек *M-5* с другими линиями.

Для выявления мутаций используются самцы дикого типа – с нормальными *X*-хромосомами (аллели *B⁺* и *w⁺* – нормальные красные глаза, *sc⁺* – нормальные щетинки; нормальный порядок генов). Эти самцы подвергаются обработке мутагенами (факторами, повышающими частоту мутаций). В результате в их половых клетках часть *X*-хромосом

мутирует, т.е. в них возникают мутации. Обработанные самцы скрещиваются с самками $M-5$. В первом поколении (F_1) все самки имеют полосковидные темно-красные глаза, а самцы – абрикосовые полосковидные глаза. Кроме того, часть самок получает от отцов по нормальный X -хромосоме, а часть – по мутантной X -хромосоме. Все самцы получают от матерей $M-5$ только немутантные хромосомы с аллелями B и w^a . В F_1 рецессивные мутации у самок, даже если они есть, не дают летального эффекта, поскольку они находятся в гетерозиготном состоянии: мутантная X -хромосома дикого типа от отца сочетается с немутантной $M-5$ -хромосомой от матери.

Затем гибриды первого поколения скрещиваются между собой, и потомство каждой самки выращивается отдельно. Часть самок несет немутантную X -хромосому дикого типа, и в их потомстве обнаруживаются немутантные самцы дикого типа. Однако некоторая часть самок несет мутантную X -хромосому дикого типа с летальной мутацией; соответственно их сыновья, получившие такие хромосомы, не выживают, и самцы дикого типа в потомстве самок-носительниц не обнаруживаются.

Ниже приведены схемы скрещивания, иллюстрирующие принцип использования метода Мёллер-5 (символом l обозначены летальные мутации).

$P:$	♀ $w^a B // w^a B$	× ♂ $w^+ B^+ // Y$	– обработка самцов
	абрикосовые полосковидные	красные нормальные	– окраска и форма глаз
$G_P:$	$w^a B$	$w^+ B^+$	– немутантная X -хромосома
		$w^+ B^+ l$	– мутантная X -хромосома
		Y	– Y -хромосома
$F_1:$	♀ $w^+ B^+ // w^a B$	♀ $w^+ B^+ l // w^a B$	♂ $w^a B // Y$
	красные полосковидные глаза; без летальных мутаций	красные полосковидные глаза; носители летальных мутаций	абрикосовые полосковидные глаза

1 вариант скрещивания – без летальных мутаций

$F_1:$	♀ $w^+ B^+ // w^a B$	× ♂ $w^a B // Y$	
	красные полосковидные глаза	Абрикосовые полосковидные глаза	
G_1	$w^+ B^+$	$w^a B$	
:	$w^a B$	Y	
$F_2:$	♀ $w^+ B^+ // w^a B$	♀ $w^a B // w^a B$	♂ $w^+ B^+ // Y$ ♂ $w^a B // Y$
	Красные полосковидные глаза	абрикосовые полосковидные глаза	красные нормальные глаза абрикосовые полосковидные глаза

2 вариант скрещивания – при наличии летальных мутаций

F_1 :	♀ $w^+ B^+ l // w^a B$ красные полосковидные глаза	×	♂ $w^a B // Y$ абрикосовые полосковидные глаза
G_1 :	$w^+ B^+ l$ $w^a B$		$w^a B$ Y
F_2 :	♀ $w^+ B^+ l // w^a B$ красные полосковидные глаза	♀ $w^a B // w^a B$ абрикосовые полосковидные глаза	♂ $w^+ B^+ l // Y$ самцы обнаруживаются (летали)
			♂ $w^a B // Y$ не абрикосовые полосковидные глаза

В настоящее время, кроме тестерной линии *M-5* используются и другие тестерные линии мушек дрозофил и других модельных объектов. Например, существуют тест-системы, позволяющие выявлять мутации *X*-хромосомах самцов в первом же поколении, а также мутации в аутосомах. Применение этих линий позволяет изучать закономерности мутационного процесса, однако классический генетический анализ далеко не всегда можно использовать для выявления мутаций в популяциях человека и многих других организмов.

2. Биохимические методы выявления мутаций исключительно разнообразны и основаны на применении различных методик.

а). Методики, основанные на выявлении определенных биохимических продуктов мутантных генов. Легче всего выявлять мутации по изменению активности ферментов или по утрате какого-либо биохимического признака. Например, у микроорганизмов на селективных питательных средах выявляются ауксотрофные формы, не способные синтезировать определенные вещества (по сравнению с нормальными, прототрофными формами).

б). Методики, основанные на непосредственном выявлении измененных нуклеиновых кислот и белков с помощью гель-электрофореза в сочетании с другими методиками (блот-гибридизации, автордиографии).

4. Общие закономерности мутационного процесса. Механизмы возникновения генных мутаций

Причины возникновения мутаций

По причинам возникновения различают спонтанные и индуцированные мутации.

Спонтанные (самопроизвольные) мутации возникают без видимых причин. Эти мутации иногда рассматривают как *ошибки трех Р*: процессов **репликации, репарации и рекомбинации ДНК**. Это означает, что процесс возникновения новых мутаций находится под генетическим контролем организма. Например, известны мутации, которые повышают или понижают частоту других мутаций; следовательно, существуют гены-мутаторы и гены-антимутаторы.

В то же время, частота спонтанных мутаций зависит и от состояния клетки (организма). Например, в условиях стресса частота мутаций может повышаться.

Индукцированные мутации возникают под действием **мутагенов**.

Мутагены – это разнообразные факторы, которые повышают частоту мутаций.

Впервые индуцированные мутации были получены отечественными генетиками Г.А. Надсоном и Г.С. Филипповым в 1925 г. при облучении дрожжей излучением радия.

Различают несколько классов мутагенов:

- **Физические мутагены:** ионизирующие излучения, тепловое излучение, ультрафиолетовое излучение.

- **Химические мутагены:** аналоги азотистых оснований (например, 5-бромурацил), альдегиды, нитриты, метилирующие агенты, гидроксилламин, ионы тяжелых металлов, некоторые лекарственные препараты и средства защиты растений.

- **Биологические мутагены:** чистая ДНК, вирусы, антивирусные вакцины.

- **Аутомутагены** – промежуточные продукты обмена веществ (интермедиаты). Например, этиловый спирт сам по себе мутагеном не является. Однако в организме человека он окисляется до ацетальдегида, а это вещество уже является мутагеном.

Общие закономерности мутагенеза

Мутации возникают не мгновенно. Вначале под воздействием мутагенов возникает предмутационное состояние клетки. Различные репарационные системы стремятся устранить это состояние, и тогда мутация не реализуется. Основу репарационных систем составляют различные ферменты, закодированные в геноме клетки (организма). Таким образом, мутагенез находится под генетическим контролем клетки; это – не физико-химический, а биологический процесс.

Например, ферментные системы репарации вырезают поврежденный участок ДНК, если повреждена только одна нить (эту операцию выполняют ферменты эндонуклеазы), затем вновь достраивается участок ДНК, комплементарный по отношению к сохранившейся нити (эту операцию выполняют ДНК-полимеразы), затем восстановленный участок сшивается с концами нити, оставшимися после вырезания поврежденного участка (эту операцию выполняют лигазы).

Существуют и более тонкие механизмы репарации. Например, при утрате азотистого основания в нуклеотиде происходит его прямое встраивание (это касается аденина и гуанина); метильная группа может просто отщепляться; односторонние разрывы сшиваются. В некоторых случаях действуют более сложные, малоизученные системы репарации, например, при повреждении обеих нитей ДНК.

Однако при большом числе повреждений ДНК они могут стать необратимыми. Это связано с тем, что: во-первых, репарационные системы могут просто не успевать исправлять повреждения, а во-вторых, могут повреждаться сами ферменты систем репарации, необратимые повреждения ДНК приводят к появлению мутаций – стойких изменений наследственной информации.

Физические мутагены

К физическим мутагенам относятся: ионизирующее излучение (альфа-, бета-, гамма-, нейтронное и рентгеновское излучение), коротковолновое ультрафиолетовое излучение, СВЧ-излучение, действие экстремальных температур.

Действие ионизирующего излучения основано на ионизации компонентов цитоплазмы и ядерного матрикса. При ионизации возникают высокоактивные химические вещества (например, свободные радикалы), которые различным образом действуют на клеточные структуры. Рассмотрим наиболее изученные механизмы мутагенного воздействия ионизирующего излучения.

1. Непосредственное воздействие частиц с высокой энергией на ДНК, которое приводит к ее разрывам: одиночным (под воздействием гамма-квантов, рентгеновских лучей) или множественных (под воздействием альфа-частиц, нейтронного излучения). Это универсальный механизм возникновения хромосомных перестроек на всех стадиях

клеточного цикла, но он действует очень грубо – обычно клетки теряют способность к нормальному делению и погибают. К разрывам ДНК приводит и ультрафиолетовое облучение.

2. Опосредованное воздействие ионизирующих факторов связано с нарушением структуры ферментов, контролирующих репликацию, репарацию и рекомбинацию ДНК. Этот механизм наиболее эффективно действует на синтетической стадии интерфазы. При больших дозах мутагенов клетки погибают. (Поскольку раковые клетки делятся непрерывно, то облучение является универсальным средством подавления развития метастазов при онкологических заболеваниях – непрерывно делящиеся раковые клетки более уязвимы, чем медленно пролиферирующие или непролиферирующие нормальные клетки.)

Опосредованное воздействие ионизирующих факторов индуцирует самые разнообразные генные и хромосомные мутации. При опосредованном действии ионизирующих факторов их мутагенный эффект может быть снижен с помощью специальных веществ – радиопротекторов. К радиопротекторам относятся различные антиоксиданты, взаимодействующие с продуктами ионизации. В то же время, мутагенный эффект может быть усилен, например, высокая температура повышает мутагенный эффект радиации.

3. Особенности мутагенного действия ультрафиолетовых лучей. ДНК интенсивно поглощает жесткий ультрафиолет с длиной волны ≈ 254 нм. Основным продуктом является образование нуклеотидных димеров: два нуклеотида, расположенных рядом в одной цепи ДНК, «замыкаются» сами на себя, образуя пары «тимин–тимин» или «тимин–цитозин». При репликации ДНК напротив такой пары в достраиваемой цепи могут стать два любых нуклеотида, т.е. принцип комплементарности не выполняется. Ультрафиолетовый свет – это сравнительно мягкий мутаген, поэтому его широко используют в селекции растений, облучая проростки.

4. Особенности мутагенного действия экстремальных температур. Собственный мутагенный эффект экстремальных температур не доказан. Однако очень низкие или очень высокие температуры нарушают деление клетки (возникают геномные мутации). Экстремальные температуры усиливают действие других мутагенов, поскольку снижают ферментативную активность репарационных систем.

Химические мутагены

К химическим мутагенам относятся самые разнообразные вещества. Рассмотрим мутагенное действие некоторых из них.

Алкилирующие агенты. Вызывают алкилирование ДНК (например, метилирование, этилирование и т.д.). В результате при репликации ДНК нарушается принцип комплементарности, и происходит замена нуклеотидных пар: ГЦ \rightarrow АТ; ГЦ \rightarrow ЦГ; ГЦ \rightarrow ТА

Некоторые из алкилирующих агентов в природе не встречаются, их не распознают ферменты защитных систем. Такие вещества называются супермутагенами (например, N-метил-N-нитрозомочевина). Супермутагены применяются в селекции растений для получения индуцированных мутаций; их используют также как стимуляторы роста (в сверхмалых концентрациях).

Гидроксиламин. Избирательно аминирует цитозин, что также нарушает принцип комплементарности при репликации ДНК. В результате происходит замена ГЦ \rightarrow АТ.

Нитриты. Осуществляют окислительное дезаминирование гуанина, аденина, цитозина. Также нарушается принцип комплементарности при репликации ДНК. В результате происходит замена АТ \rightarrow ГЦ.

Аналоги оснований. Это вещества, сходные с «обычными» азотистыми основаниями. Однако они способны образовывать комплементарные пары с разными «нормальными» основаниями. Например, при репликации ДНК напротив гуанина вместо

цитозина достраивается 5-бромурацил (аналог тимина). В дальнейшем напротив 5-бромурацила достраивается аденин, а напротив аденина – обычный тимин. Этот же процесс может идти и в противоположную сторону. В результате происходят замены: ГЦ → АТ или АТ → ГЦ.

Существует множество иных химических факторов, обладающих мутагенным, канцерогенным и тератогенным действием. Например, ионы тяжелых металлов, связываясь с ферментами репликации, репарации и рекомбинации, снижают их ферментативную активность. Таким образом, не являясь собственно мутагенами, ионы тяжелых металлов способствуют появлению мутаций. Кроме того, нужно учесть, что воздействие совершенно разных мутагенов может приводить к сходным результатам.

Опасность загрязнения окружающей среды мутагенами Проблемы генетической безопасности

Во второй половине XX века над биосферой нависла угроза загрязнения мутагенами. Любая популяция способна выдержать лишь определенный груз мутаций. Увеличение частоты мутаций может привести к снижению устойчивости популяций из-за нарушения генетического гомеостаза.

Необходимо дальнейшее усиление эколого-генетического мониторинга – контроля за состоянием окружающей среды на популяционно-генетическом уровне.

В качестве профилактических мер следует использовать развитие «безотходных» технологий, ограничение производства веществ с мутагенным действием, усиление всех видов контроля за состоянием потенциально опасных предприятий: АЭС, химические и микробиологические производства, научно-промышленные установки биотехнологического характера.

Существуют факторы, которые снижают частоту мутаций – **антимутагены**. К антимутагенам относятся некоторые витамины–антиоксиданты (например, витамин Е, ненасыщенные жирные кислоты), серосодержащие аминокислоты, а также различные биологически активные вещества, которые повышают активность репарационных систем.

Установлено, что **мутагены при определенных условиях оказывают канцерогенное и тератогенное действие**. Канцерогены – это факторы, провоцирующие развитие онкологических заболеваний; тератогены – это факторы, провоцирующие развитие различных аномалий, уродств. Тератогенный эффект дают многие лекарственные препараты. Например, в 1960-е гг. на Западе широко использовалось снотворное *талидомид*, применение которого привело к рождению большого числа детей с недоразвитыми конечностями.

Наряду с *тератами* – уродствами – часто встречаются *морфозы* – изменения, которые не ведут к утрате органом его функций. Отличить мутагенное действие от тератогенного сравнительно легко: тераты (уродства) являются ненаследственными модификациями, они предсказуемы (направлены) и не сохраняются в последующих поколениях. Например, серая окраска тела у дрозофилы – это нормальный признак. В то же время известна мутация *yellow* – желтое тело (эту мутацию легко получить искусственно, обрабатывая родительских особей различными мутагенами; при этом разные мутагены могут давать одинаковый фенотипический эффект). Если же личинкам дрозофилы добавлять в корм азотнокислое серебро, то все эти личинки разовьются в мух с желтым телом. Но, если от этих желтых мух получить потомство и выращивать его на обычной питательной среде, то все потомки вновь станут серыми. Таким образом, в данном случае «пожелтение» тела мух – это не мутация, а модификация, или фенокония (модификация, по фенотипу копирующая мутацию); азотнокислое серебро в данном случае является не мутагеном, а тератогеном.

Лекция 15.

Тема: Генетика популяций

План лекции

1. Вид и его критерии. Популяционная структура вида.
2. Генетические процессы в больших и малых популяциях.
3. Синтетическая теория эволюции.
4. Элементарные эволюционные факторы.

Вид и его критерии

Термин «вид» ввел в биологию английский ботаник Д.Рэй. **Вид** – это группа особей, имеющих общее происхождение, занимающих одну территорию (ареал), имеющих сходство морфологических, функциональных, генетических, поведенческих признаков, скрещивающихся между собой и дающих плодовитое потомство. Вид является основной категорией биологической классификации.

Критерии вида:

- 1) *репродуктивная изоляция*, и как следствие, – изоляция генетическая: особи одного вида скрещиваются только между собой;
- 2) *морфологический*: сходство строения особей одного вида;
- 3) *физиологический*: сходство физиологических процессов у особей одного вида;
- 4) *биохимический*: специфика белков, ферментов и процессов обмена веществ у особей одного вида;
- 5) *этологический*: сходство поведенческих реакций у особей одного вида;
- 6) *экологический*: сходные условия существования особей одного вида;
- 7) *географический*: одинаковое расселение особей одного вида на определенной территории.

Ни один из критериев не определяет вид в отдельности. Они определяют вид только в комплексе.

Популяционная структура вида

При расселении на занимаемой территории вид распадается на более мелкие группы, которые относительно изолированы друг от друга. Эти группы называются популяциями. Термин «популяция» введен в биологию в 1903 году В.Иогансенем.

Популяция – это группа особей одного вида, имеющих общий генофонд, способных к свободному скрещиванию, длительно населяющих одну территорию и относительно изолированных от других особей вида.

Генофонд – это совокупность генов популяции. Между популяциями вида идет обмен генов. Сумма генофондов популяций представляет *генофонд вида*. Особи популяции характеризуются *генетическим полиморфизмом*: в их состав входят гомозиготы доминантные (AA), гомозиготы рецессивные (aa) и гетерозиготы (Aa). Такой генетический полиморфизм является следствием *панмиксии* – свободного скрещивания животных или свободы выбора партнера для брака в популяциях человека.

По количеству особей популяции бывают большие и малые. *Большие популяции человека* содержат более 4 тысяч особей. Демы и изоляты – это *субпопуляции* человека. Численность особей в *демах* составляет 1500-4000 человек, внутригрупповые браки в них – 80-90%, приток генов из других групп – 1-2%. Демы – относительно кратковременные и нестойкие объединения особей. *Изоляты* – малые популяции – содержат до 1500 человек, внутригрупповые браки – свыше 90%, приток генов из других групп – менее 1%. Популяции человека характеризуются

демографическими показателями: рождаемостью и смертностью (разница между ними составляет прирост населения), возрастной структурой, родом занятий, экономическим положением общества, экологическим состоянием среды. Популяции человека имеют возрастающую численность, в них снижено действие естественного отбора, происходит разрушение изолятов, наблюдается сходство условий жизни людей в разных климатических зонах.

Генетические процессы в больших и малых популяциях Большие популяции называются *панмиксными*, или случайными, так как в них происходит ничем не ограниченное скрещивание особей или выбор партнера для брака. Малые популяции называются *непанмиксными*, или неслучайными. В них имеются определенные ограничения скрещивания особей или выбора партнера для брака.

Большая по численности популяция приближается к *идеальной*, которая характеризуется:

- бесконечно большой численностью;
- изоляцией от других популяций вида;
- полной панмиксией;
- отсутствием мутаций и естественного отбора.

В природе такие популяции не встречаются, но большие по численности популяции человека по своим характеристикам близки к идеальным.

В больших (идеальных) популяциях действует **закон Харди-Вайнберга**: в идеальной популяции частоты генов и генотипов (гетерозигот, доминантных и рецессивных гомозигот) находятся в равновесии и не изменяются в ряду поколений.

Большие популяции характеризуются генетическим полиморфизмом (AA, Aa, aa по определенному признаку) и неограниченной панмиксией. При таких условиях возможны 9 вариантов браков (с учетом генотипов).

Если обозначить частоты генов A – p, a – q, генотипов AA – p², 2Aa – 2pq, aa – q², то запись будет следующая: $p + q = 1$ (100%) $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ (100%)

В малых популяциях проявляется *дрейф генов*. Это накопление гомозигот, или гомозиготизация особей. В первом поколении (AA+2Aa+aa) гетерозиготы составляют 50%, в F₂ их число будет 25%, в F₃ – 12,5% и так далее. При наличии летальных генов в результате гомозиготизации популяция вымирает. Эволюция в малых популяциях невозможна, нет генетического разнообразия. Положение о генетико-автоматических процессах (дрейф генов) представлено в 1930-е годы в работах Н.П.Дубинина, Д.Д.Ромашова, С.Райта и Р.Фишера. Дрейф генов, по определению Т.Добжанского (1951) – случайные, не вызванные действием отбора колебания частот аллелей генов.

Синтетическая теория эволюции. Элементарные эволюционные факторы Современная (синтетическая) теория эволюции создана работами С.С.Четверикова и Т.Добжанского. Они объединили основные положения эволюционной теории Ч.Дарвина с положениями популяционной генетики, молекулярной биологии, математического анализа и теории информации.

Основные положения синтетической теории эволюции

1. Наименьшая единица эволюции – популяция.
2. Вид состоит из множества подвидов и популяций. Обмен аллелями возможен только внутри вида; вид – генетически целостная система.
3. Эволюция имеет постепенный и длительный характер.
4. Материал для отбора дает мутационная изменчивость, которая имеет случайный характер.
5. Основной движущий фактор эволюции – естественный отбор; он отбирает случайные и мелкие мутации.

6. Элементарными эволюционными факторами являются: мутации, популяционные волны, изоляция. Все они изменяют частоты генов в популяциях.

Реализация эволюционного процесса идет через преобразование генетической программы организмов, частоту генов в популяции изменяют различного типа мутации.

Мутационный процесс – процесс случайный и ненаправленный. Как эволюционный фактор он поддерживает высокую степень гетерогенности природных популяций. Мутации непредсказуемы и независимы одна от другой. Они могут быть нейтральными, отрицательными или положительными для организма. При изменении условий среды нейтральные мутации могут стать положительными или отрицательными. Частота мутирования гена составляет 10^{-5} – 10^{-7} на поколение. С учетом большого количества генов у человека до 10% его гамет имеют мутантные гены. Доминантные мутации проявляются в первом поколении и сразу подвергаются действию естественного отбора. Рецессивные мутации проявляются фенотипически только после появления рецессивных гомозигот; тогда на них действует естественный отбор. Насыщенность популяции рецессивными мутациями, которые снижают приспособленность отдельных особей к среде обитания, называется генетическим грузом популяции. Степень его фенотипического проявления неодинакова при различных наследственных болезнях (например, гемофилия и дальтонизм). Мутации служат элементарным эволюционным материалом в природных популяциях.

Популяционные волны, или волны жизни, по С.С.Четверикову (1905г.) – это периодические колебания численности природных популяций в связи с колебаниями факторов внешней среды (например, урожайные и неурожайные годы). Популяционные волны изменяют генетическую структуру популяций, удаляя из них менее приспособленные особи.

Изоляция – это ограничение свободы скрещивания. Она приводит к дивергенции – разделению популяции на группы, отличающиеся друг от друга, и к изменению частот генотипов.

Типы изоляции:

1. Географическая или территориально-механическая (горные хребты, реки).
2. Биологическая:
 - генетическая, или неполноценность гибридов (летальный эффект; стерильность потомства);
 - эколого-этологическая (снижение вероятности встречи партнеров; смещение репродуктивных периодов);
 - морфофизиологическая, или снижение вероятности удачного скрещивания (морфологические различия половых органов; различие брачных периодов).

Этологическая изоляция в популяциях человека заключается в религиозных и морально-этических ограничениях браков. В демах и изолятах наблюдаются *родственные браки* – инбридинг и инбредная депрессия (наследственная патология как результат гомозиготизации по рецессивным генам). Родственные браки делят на инцестные и кровнородственные. *Браки инцестные*, или запретные, – между родственниками первой степени родства (родные брат и сестра, отец и дочь, мать и сын). Они запрещены религией и законодательствами многих стран. Вторая разновидность браков – *кровнородственные* – между родственниками второй и третьей степени родства (двоюродные братья и сестры, дядя – племянница, тетя – племянник). Так как у родственников высока вероятность гетерозиготности по одному и тому же патологическому гену, возможно проявление инбредной депрессии.

Аутбридинг – это неродственные браки. Они поддерживают высокий уровень гетерозиготности. При аутбридинге значительно реже проявляется наследственная патология.

Болезни

Частота встречаемости больных в потомстве

неродственные браки родственные браки

Фенилкетонурия

1 : 15000 1 : 7000

Альбинизм

1 : 40000 1 : 3000

Микроцефалия 1 : 77000 1 : 4200

Степень гетерозиготности в популяциях человека значительно может изменять *миграция населения*. *Иммиграция* «вносит» в популяцию новые аллели или новые комбинации генотипов. *Эмиграция* изменяет соотношение различных генотипов в популяции за счет «выноса» из нее какой-то их части.

Важнейшим эволюционным фактором является **естественный отбор**. Он проходит в пределах популяций, сохраняет генотипы дифференцировано, так как удаляет из популяции менее удачные комбинации генов. Значение имеет разнообразие форм естественного отбора – стабилизирующий, движущий, дизруптивный.

И.И.Шмальгаузен описал *стабилизирующий отбор*, который сохраняет в популяции средние варианты фенотипа или признака, закрепляет более узкую норму реакции. Например: во время бури погибают птицы с длинными и с короткими крыльями; выживают птицы, имеющие средние размеры крыльев. Стабилизирующий отбор удаляет из популяций все отклонения от адаптивной нормы. Он проявляется при относительно стабильных внешних условиях.

И.И.Шмальгаузен создал теорию *движущего отбора*. При изменении условий окружающей среды происходит смена нормы реакции или ее расширение. Пример: окраска крыльев бабочек (особенно в городской среде) изменяется в зависимости от цвета стволов деревьев, на которые они садятся. От загрязнения атмосферного воздуха темнеют стволы деревьев и более темными становятся крылья бабочек.

Третья форма отбора – *дизруптивный*, или *разрывающий*, – описана Дж.Симпсоном. Он противоположен стабилизирующему отбору и протекает при резких изменениях условий существования. Дизруптивный отбор направлен против среднего значения признака и сохраняет крайние варианты нормы реакции. Пример: на открытых океанических островах сохраняются или бескрылые насекомые, или насекомые с сильно развитыми крыльями, которые могут выдерживать сильные порывы ветра.

В эволюционном учении можно выделить три направления – микроэволюцию, макроэволюцию и мегэволюцию.

Микроэволюция – ядро синтетической теории эволюции. Это организменный уровень изменений, непосредственный процесс видообразования.

Макроэволюция исследует закономерности исторического развития на популяционно-видовом уровне. Она протекает на больших пространствах в течение значительных промежутков времени и приводит к формированию надвидовых таксономических единиц. Мегаэволюция – наиболее молодое по времени направление. Оно рассматривает закономерности эволюции биосферы. Мегэволюция – это уровень экосистем. Одно из главных ее положений в том, что эволюционные преобразования органического мира не прекращаются.

Биологическое разнообразие. Генетический полиморфизм популяций как основа биологического разнообразия. Проблема сохранения биоразнообразия

Под биологическим разнообразием понимается все «множество различных живых организмов, изменчивость среди них и экологических комплексов, частью которых они являются, что включает разнообразие внутри видов, между видами и экосистемами»; при этом следует различать глобальное и локальное разнообразие. Биологическое разнообразие представляет собой один из важнейших биологических ресурсов (биологическим ресурсом считается «генетический материал, организмы или их части, либо экосистемы, используемые или потенциально полезные для человечества, включая природное равновесие внутри экосистем и между ними»).

Различают следующие типы биологического разнообразия: альфа, бета, гамма и генетическое разнообразие. Под α -разнообразием понимают видовое разнообразие, под β -разнообразием – разнообразие сообществ на определенной территории; γ -разнообразие – это интегральный показатель, включающий α - и β -разнообразие. Однако в основе перечисленных типов биоразнообразия лежит генетическое (внутривидовое, внутривидовое) разнообразие.

Наличие двух и более аллелей (а, соответственно, и генотипов) в популяции называется *генетическим полиморфизмом*. Условно принято, что частота наиболее редкого аллеля при полиморфизме должна быть не менее 1% (0,01). Существование генетического полиморфизма – обязательное условие сохранения биоразнообразия.

Представления о необходимости сохранения генетического полиморфизма в природных популяциях были сформулированы еще в 1920-ых гг. нашими выдающимися соотечественниками. Николай Иванович Вавилов создал учение об исходном материале, обосновал необходимость создания хранилищ мирового генофонда культурных растений. Александр Сергеевич Серебровский создал само учение о генофонде. В понятие «генофонд» вкладывалось то генетическое разнообразие вида, которое сложилось в ходе его эволюции или селекции и обеспечило его адаптивные и продукционные возможности. Сергей Сергеевич Четвериков заложил основы учения и методов оценки генетической гетерогенности популяций диких видов растений и животных.

Глобальные экологические проблемы обострились после Второй мировой войны. Для их решения в 1948 г. был образован *Международный союз охраны природы и природных ресурсов* (МСОП). Первоочередной задачей МСОП являлось составление *Красных книг* – списков редких и находящихся под угрозой исчезновения видов. В 1963-1966 гг. была издана первая *Международная Красная книга*. В 1980 г. вышло ее четвертое издание. В 1978-1984 гг. издается Красная книга СССР, а в 1985 г. – Красная книга Российской Федерации.

Однако человечество осознало всю серьезность этой проблемы лишь в последней четверти XX века. Чуть более тридцати лет назад (1972 г.) в Стокгольме состоялась первая конференция ООН по окружающей человека природной среде. На этом форуме были намечены общие принципы международного сотрудничества в области охраны природы. На основе решений Стокгольмской конференции были сформулированы современные принципы сохранения среды жизни.

Первый принцип – это ***принцип всеобщей связи в живой природе: выпадение одного звена в сложной цепи трофических и иных связей в природе может привести к непредвиденным результатам***. Этот принцип основан на классических представлениях о существовании причинно-следственных связей между элементами надорганизменных биологических систем, причем, множество этих связей приводит к образованию различных цепей, сетей и пирамид.

Отсюда вытекает ***принцип потенциальной полезности каждого компонента живой природы: невозможно предвидеть, какое значение для человечества будет***

иметь тот или иной вид в будущем. В общественном сознании утрачивает значение разграничение видов на «полезные» и «вредные», утверждается представление о том, что «вредный или сорный вид – это всего лишь организм не на своем месте».

На основании принципов всеобщей связи и потенциальной полезности каждого компонента живой природы формируется концепция невмешательства в процессы, протекающие в природных экосистемах: «Мы не знаем, к чему *это* приведет, поэтому лучше оставить все как есть». Идеальным способом сохранить *status quo* считалось создание охраняемых территорий с абсолютным заповедным режимом. Однако практика заповедного дела показала, что современные экосистемы уже утратили способность к естественному самовосстановлению, и для их сохранения требуется активное вмешательство человека.

В результате стал неизбежным переход от концепции невмешательства и консервации существующего положения к **концепции устойчивого развития** общества и биосферы. Концепция устойчивого развития подразумевает повышение экологического и ресурсного потенциала природных экосистем, создание устойчивых контролируемых экосистем, удовлетворение потребностей общества в природных ресурсах на основе научно обоснованного рационального, неистощительного и многоцелевого природопользования, охраны, защиты и воспроизводства всех компонентов экосистем.

Дальнейшее развитие концепции устойчивого развития неизбежно привело к **принципу необходимости сохранения биологического разнообразия: только многообразная и разнообразная живая природа оказывается устойчивой и высокопродуктивной.** Принцип необходимости сохранения биологического разнообразия в полной мере согласуется с основными принципами биоэтики: «каждая форма жизни уникальна и неповторима», «каждая форма жизни имеет право на существование», «что не нами создано, не должно быть нами разрушено». При этом ценность генотипа определяется не его полезностью для человека, а его уникальностью. Таким образом, было признано, что «сохранение генофонда есть ответственность перед дальнейшей эволюцией» (Франкель, XIII Международный генетический прогресс в Беркли, 1974). Сваминатан (Индия) выделил три уровня ответственности за сохранение генофонда: профессиональный, политический и общественный.

В 1980 г. Международным союзом охраны природы и природных ресурсов была разработана «Всемирная стратегия охраны природы». В материалах Всемирной стратегии отмечается, что одной из глобальных экологических проблем является проблема питания: 500 млн. человек систематически недоедают. Труднее учесть число людей, не получающих полноценного питания, сбалансированного по белкам, витаминам и микроэлементам.

Всемирная стратегия сформулировала первоочередные задачи охраны природы:

Поддержание главных экологических процессов в экосистемах.

Сохранение генетического разнообразия.

Долгосрочное рациональное использование видов и экосистем.

В 1992 г. в Рио-де-Жанейро на конференции Организации Объединенных Наций по окружающей среде и развитию (UNCED) был принят ряд документов, подписанных представителями 179 государств:

Программа действий: Повестка дня на XXI век.

Заявление о принципах в отношении лесов.

Конвенция ООН об изменении климата.

Конвенция о биологическом разнообразии.

В материалах Конвенции о биологическом разнообразии отмечается, что «...разнообразие важно для эволюции и сохранения систем жизнеобеспечения биосферы». Для сохранения систем жизнеобеспечения биосферы необходимо сохранение всех форм биологического разнообразия: «Страны, которые присоединяются к Конвенции, должны определять компоненты биологического разнообразия, ...осуществлять контроль за

видами деятельности, которые могут оказать вредное воздействие на биологическое разнообразие».

На конференции UNCED было признано, что снижение уровня биологического разнообразия является одной из основных причин прогрессирующей деградации природных экосистем. Не вызывает сомнения, что только при условии сохранения оптимального уровня разнообразия возможно создание экосистем, устойчивых к экстремальным воздействиям физико-химических факторов, вредителей и болезней.

В 1995 г. в Софии на конференции министров окружающей среды европейских стран была принята Общеввропейская стратегия сохранения биологического и ландшафтного разнообразия. Перечислим принципы Общеввропейской стратегии сохранения биологического и ландшафтного разнообразия природы:

Охрана наиболее уязвимых экосистем.

Охрана и восстановление нарушенных экосистем.

Охрана территорий с наибольшим видовым разнообразием.

Сохранение эталонных природных комплексов.

Прекращение роста продуктивности искусственных экосистем также связывается с низким уровнем биоразнообразия: в настоящее время возделывается всего 150 видов культурных растений и разводится 20 видов домашних животных. При этом низкий уровень глобального разнообразия сочетается и с низким уровнем локального разнообразия, с господством монокультуры или культурооборотов с коротким сроком ротации. Погоня за однородностью сортов растений и пород животных привела к резкому сужению генетического разнообразия. Следствием снижения разнообразия является снижение устойчивости к экстремальным физико-химическим факторам среды и, в еще большей степени, к вредителям и болезням.

Многочисленными исследованиями доказано, что единственный надежный путь к повышению устойчивости и продуктивности природных экосистем – это повышение уровня их гетерогенности, поскольку в генетически неоднородных системах возникают компенсаторные взаимодействия особей с различными особенностями роста и развития, чувствительности к динамике факторов среды, болезням, вредителям. Именно гетерогенные насаждения обеспечивают возможность непрерывного и неистощительного природопользования.

Следовательно, назрела необходимость более широкого использования видового и внутривидового (генетического) потенциала возможно большего числа видов, пригодных для культивирования в контролируемых условиях. Все разнообразие материала, подлежащего сохранению, включает следующие категории организмов: сорта и породы, возделываемые и разводимые в настоящее время; сорта и породы, вышедшие из производства, но представляющие большую генетическую и селекционную ценность по отдельным параметрам; местные сорта и аборигенные породы; дикие сородичи культурных растений и домашних животных; дикие виды растений и животных, перспективные для введения в культуру и domestikации; экспериментально созданные генетические линии.

Естественно, что для решения комплекса задач, связанных с проблемами биологического разнообразия, требуется вначале выработать критерии для оценки биоразнообразия, выявить и оценить уровень разнообразия в конкретных экосистемах (природно-территориальных комплексах), разработать рекомендации по сохранению и приумножению выявленного разнообразия, апробировать и внедрить эти рекомендации в агропромышленное производство.

Лекция 16.

Тема: Основы генетики человека

План лекции

1. Генетика человека: предмет и задачи.

2. Специфика генетики человека.
3. Методы изучения генетики человека.
4. Генные, хромосомные и геномные мутации как причина наследственной патологии человека.
5. Медико-генетическое консультирование.

Генетика человека: предмет и задачи

Генетика человека, или **антропогенетика** (от греческого «*antropos*» – человек) изучает явления наследственности и изменчивости, закономерности наследования признаков, их изменения под действием условий окружающей среды. В настоящее время генетика человека имеет ряд самостоятельных разделов: цитогенетика, биохимическая и молекулярная генетика, радиационная генетика, иммуногенетика, фармакогенетика, популяционная генетика.

Одним из наиболее важных, является раздел медицинской генетики, который стал самостоятельной наукой. Предметом этой науки является изучение наследственной патологии, разработка методов диагностики, лечения и профилактики наследственных болезней. У человека встречается около 5 000 наследственных болезней обмена веществ. На 1000 родившихся детей у 30-40 обнаруживаются различные нарушения развития. Наследственных нарушений скелета известно около 100 форм. Частота врожденных пороков развития после Чернобыльской аварии увеличилась в Беларуси на 40%. 10% всех *врожденных пороков развития (ВПР)* являются следствием хромосомных aberrаций. Примеры ВПР: *агенезия* – отсутствие органа (например, конечности); *гипогенезия* – недоразвитие органа (например, гонад); *гипергенезия* – усиленное развитие органа (например, полидактилия); *атрезия* – заращение естественных отверстий и каналов (например, пищевода); *эктопия* – необычное расположение органа (например, сердце с правой стороны) и др.

Задачами генетики человека являются:

1. Совершенствование методов ранней диагностики наследственной патологии.
2. Изучение патогенеза, лечения и профилактики наследственных болезней человека.
3. Широкое использование медико-генетического консультирования.
4. Разработка генетических аспектов иммунитета, трансплантологии, аллергии, канцерогенеза.
5. Создание банка генов, разработка методов генной терапии на основе генной инженерии.
6. Разработка методов защиты генофонда человека.

Специфика генетики человека

Человек как объект генетических исследований имеет свою специфику и представляет ряд трудностей.

Специфика генетики человека.

- 1) Невозможность применения гибридологического анализа у человека и экспериментирования.
- 2) Сложный кариотип – много хромосом и групп сцепления.
- 3) Позднее половое созревание, малое число потомков в семье, медленная смена поколений.
- 4) Большое разнообразие экологических и социальных условий; невозможность создания одинаковых условий жизни.

Преимущества человека как генетического объекта:

1. Большое количество особей в человеческих популяциях.

2. Международное сотрудничество генетиков и обмен полученной информацией.

3. Клинически человек изучен лучше других объектов.

4. Разработка специальных методов для преодоления трудностей изучения генетики человека.

Методы изучения генетики человека

Ф.Гальтон в 1875 году предложил **близнецовый метод исследования**. Метод позволяет определить соотносительную роль наследственности и среды в проявлении признака. Частота рождения близнецов-двоен составляет 1%. Близнецы могут быть *монозиготные (однойяйцевые)*. Они развиваются из одной зиготы, имеют одинаковый генотип. Их обозначают МБ. Если близнецы *дизиготные (разнойяйцевые)*, они развиваются из разных одновременно оплодотворенных яйцеклеток. Генотип у них разный, как у родных братьев и сестер. Их обозначение ДБ.

Критерии зиготности близнецов: у МБ всегда одинаковы пол, группы крови, рисунок кожных узоров; у ДБ эти показатели различны; в редких случаях они могут совпадать (кроме кожных узоров). Сходство близнецов по изучаемому признаку называется *конкордантностью*, различия по этому признаку – *дискордантностью*.

Для определения доли наследственности и среды в развитии определенного признака используют формулу Хольцингера:

$$H = \frac{KMБ\% - KДБ\%}{100\% - KДБ\%}$$

H – доля наследственности, КМБ – конкордантность у монозиготных близнецов, КДБ – конкордантность у дизиготных близнецов.

Если H=1,0 – за развитие признака отвечает только наследственность; если значение H приближается к 0 – за развитие признака отвечает преимущественно среда.

Генеалогический анализ был предложен Ф.Гальтоном в 1876 году. На его основе разработан **клинико-генеалогический метод** – построение родословных и анализ передачи признака в ряду поколений.

Метод позволяет установить:

- степень родства;
- является ли признак наследственным (наличие семейного характера заболевания);
- тип наследования (доминантный, рецессивный, аутосомный, сцепленный с полом, голландрический);
- зиготность членов родословной (гомозиготы или гетерозиготы);
- пенетрантность гена;
- вероятность проявления признака в потомстве.

Этапы генеалогического анализа:

- сбор данных о родственниках пробанда;
- построение и анализ родословной;
- выводы.

Аутосомно-доминантный тип наследования:

- болеют и мужчины, и женщины;
- больные в каждом поколении;
- у больных родителей больной ребенок;
- вероятность наследования признака 100%, если один из родителей гомозиготен, 75% – если оба родителя гетерозиготны при полном доминировании и пенетрантности гена 100% и 50%, если один родитель гетерозиготен, а второй гомозиготен по рецессивному гену.

Аутосомно-рецессивный тип наследования:

- болеют и мужчины, и женщины;
- больные не в каждом поколении;
- у здоровых родителей больной ребенок;
- вероятность наследования признака 25%, если оба родителя гетерозиготны, 50%, если один родитель гетерозиготен, второй гомозиготен по рецессивному признаку и 100%, если оба родителя гомозиготны по рецессивному признаку.

Сцепленный с X-хромосомой доминантный тип наследования сходен с аутосомно-доминантным, за исключением того, что мужчина передает этот признак (с X-хромосомой) только дочерям.

Сцепленный с X-хромосомой рецессивный тип наследования:

- болеют преимущественно мужчины;
- больные не в каждом поколении;
- больной ребенок у здоровых родителей;
- вероятность наследования признака 25% у мальчиков и 0% у девочек от всех детей, если оба родителя здоровы.

Известно более 200 X-сцепленных рецессивных заболеваний, когда поражаются мужчины, а женщины – носительницы.

Голандрический тип наследования:

- болеют только мужчины;
- у больного отца больны все сыновья.

Популяционно-статистический метод генетики человека основан на *законе Харди-Вайнберга*. Метод был предложен в 1908г. английским математиком Дж.Харди и немецким врачом-генетиком Г.Вайнбергом. Метод позволяет изучать структуру популяций человека, определять частоту встречаемости генов и генотипов в популяции и частоту гетерозиготного носительства гена. С помощью этого метода возможно изучать геногеографию болезней. Частота наследственных болезней сильно варьирует в разных популяциях и в разных географических зонах. Частота встречаемости шизофрении в обычной популяции – 1%, в популяции родственников 7-16%.

Этапы метода:

- выбор популяции;
- сбор материала;
- статистический анализ.

Цитогенетический метод основан на микроскопическом *изучении кариотипа* и определении в ядрах соматических клеток телец Барра. Получают и культивируют клетки костного мозга, лимфоцитов, опухолей. Стимулируют митотическое деление клеток, останавливают его на стадии метафазы, обрабатывают клетки гипотоническим раствором NaCl, окрашивают хромосомы. После их фотографирования составляют и анализируют идиограммы. Для идентификации хромосом используют метод автордиографии. Для уточнения кариотипа и картирования хромосом применяют флуоресцентный анализ.

Метод выявляет геномные и хромосомные мутации. Приняты специальные обозначения для записей этих мутаций: *q* – длинное плечо хромосомы, *p* – короткое плечо хромосомы, « + » – избышек генетического материала, « - » – недостаток генетического материала. Мужчина с синдромом Дауна – 47, XY+21. Женщина с моносомией 21-й пары – 45, XX-21. Транслокация (t) – 45, XXt (13q, 21q). Наличие кольцевой (r) X-хромосомы – 46, Xr (X).

Биохимические методы применяются для выявления наследственных болезней обмена веществ по активности фермента или по количеству конечного продукта реакции, которую катализирует данный фермент. Выявлять генные мутации

(причины болезней обмена веществ) помогают методы хроматографические, флуорометрические, радиоиммунологические и другие. Например, фенилкетонурия – нарушение обмена фенилаланина (ФА). Частота встречаемости болезни 1:10000.

Методы генетики соматических клеток. Метод разработан Г.Барским в 1960 году. Исследование проводят на культуре фибробластов или лейкоцитов человека.

Клетки клонируют (*клон* – клетки с одинаковым генотипом). Далее можно проводить *селекцию* – отбор клеток с заданными (определенными) свойствами. Возможна *гибридизация клеток* как организмов одного, так и разных видов. Метод гибридизации клеток дает возможность изучать группы сцепления и строить карты хромосом, определять первичные продукты активности генов, механизм взаимодействия генов и регуляцию их активности. На культуре клеток можно также изучать мутагенное действие различных химических веществ.

Молекулярно-генетические методы. Они разработаны для выявления вариаций в структуре исследуемого участка ДНК и расшифровки первичной последовательности нуклеотидов. В большинстве случаев этого достаточно для диагностики болезни или гетерозиготного состояния. Для анализа необходимо получить (амплифицировать, умножить) достаточное количество фрагментов ДНК. Это возможно с помощью *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) – в течение нескольких часов можно получить любое количество фрагментов. Цикл процесса амплификации включает *3 стадии*: температурная денатурация ДНК (разделение двухцепочечной молекулы на одноцепочечные) → присоединение к комплементарным участкам одноцепочечных молекул → синтез с помощью полимеразы полинуклеотидных цепей на одноцепочечных молекулах. С помощью рестриктаз получают фрагменты ДНК (по 4-6 пар оснований). Разделяют фрагменты с помощью электрофореза на поверхности полиакриламидного геля и проводят их идентификацию.

Моделирование

- биологическое: изучение наследственных аномалий человека на животных.

Например, гемофилия у собак, сахарный диабет у крыс, незаращение губы и неба у мышей. Теоретическая основа перенесения результатов, полученных на животных, на человека – *закон гомологичных рядов Н.И.Вавилова* (генетически близкие виды и роды имеют сходные ряды наследственной изменчивости). Метод биологического моделирования применяется для изучения мутагенного и тератогенного действия новых лекарственных препаратов.

- математическое: используют в популяционной генетике при определении частот генов и генотипов в популяциях при различных условиях окружающей среды.

Экспресс-методы – быстрые (скрининг-тесты), предварительные методы.

Например, обследование новорожденных на фенилкетонурию. Эти методы должны быть экономичными, надежными, диагностически значимыми; материал для исследования должен быть в малых количествах и легкодоступен (кровь, моча). Биохимические и химические (цветные реакции) методы используются для быстрой предварительной диагностики болезней обмена веществ.

Определение Х- и Y-полового хроматина. Микробиологический тест Гатри. Каплю крови из пятки новорожденного наносят на фильтровальную бумагу и помещают на агаровую культуру бактерий, содержащих определенный антиметаболит фенилаланина. Антиметаболит тормозит рост бактерий. Но если в крови содержится много фенилаланина, антиметаболит разрушается, и микробы начинают расти. Меняя антиметаболиты можно определить в крови определенные аминокислоты и углеводы.

Дерматоглифический анализ – это изучение папиллярных узоров (рисунок кожи) пальцев, ладоней и стоп. Дерматоглифические узоры строго индивидуальны и не

изменяются в течение жизни. На подушечках пальцев имеются узоры трех типов: *дуга* (A), *петля* (L) и *завиток* (W). Узоры бывают и комбинированные, сложные.

Для большинства узоров характерна *дельта* (трирадиус) – участок схождения трех разнонаправленных папиллярных линий. В межпальцевых промежутках имеются трирадиусы a, b, c, d. Вблизи браслетной складки расположен ладонный трирадиус t. Если соединить трирадиусы a, d, t, получим главный ладонный угол; в норме он не более 57° . Трудности применения дерматоглифического анализа в медицине заключаются в отсутствии специфики изменений при наследственных заболеваниях. Некоторые связи имеют место например: распределение в популяции человека основных узоров – L – 62%, W – 32%, A – 6%. При трисомии 18 дуги встречаются на всех пальцах. Главный ладонный угол при синдроме Дауна составляет 81° . Поперечная борозда (на ладони) в норме 1% случаев, при синдроме Дауна – в 40%.

Методы пренатальной диагностики наследственных болезней – это постановка диагноза болезни или пороков развития до рождения. В случае неподдающемся лечению ставят вопрос о предупреждении рождения такого ребенка (прерывание беременности с согласия женщины). Современный уровень развития пренатальной диагностики позволяет поставить диагноз всех хромосомных болезней, большинства врожденных пороков развития и болезней с нарушением функций ферментов, если известен биохимический дефект.

Методы пренатальной диагностики могут быть

непрямые (обследование беременной женщины – акушерско-гинекологическое, генеалогическое, биохимическое) и *прямые* (обследование плода). Одним из непрямых методов является *определение α -фетопroteина* (АФП) в сыворотке крови беременной женщины. Концентрация АФП снижена при хромосомных болезнях. Она может быть повышена на 13- 15-й неделях при: угрожающем выкидыше, внутриутробной гибели плода, многоплодной беременности, дефектах нервной трубки, врожденном нефрозе.

Прямые неинвазивные методы (без повреждения тканей) включают *ультрасонографию*, которую проводят всем беременным женщинам. Ультрасонография – это использование ультразвука для получения изображения плода и его оболочек. Метод не представляет опасности для плода и возможно его повторное использование. Ультразвуковая диагностика в разные сроки беременности выявляет жизнеспособность плода, близнецовую беременность, дефекты развития головного мозга (анэнцефалию, гидроцефалию, микроцефалию), черепно-мозговые и спинномозговые грыжи, гидронефроз, поликистоз, гипоплазию или аплазию почек, атрезию пищевода, нарушения развития костной системы. Полагают, что до 90% врожденных пороков развития могут быть выявлены с помощью ультразвуковых исследований.

Прямые инвазивные методы (с повреждением тканей): биопсия хориона, амниоцентез. Хорионбиопсия – взятие ворсинок хориона через канал шейки матки (транскервикально) для цитогенетических и биохимических исследований и анализа ДНК. Проводится под контролем аппарата УЗИ на 8-13 неделях беременности. Метод *позволяет выявить все виды мутаций* – генные, хромосомные и геномные. Наилучшие результаты дает амниоцентез. На 15-17-й неделях под контролем аппарата УЗИ через брюшную стенку делают прокол плодного пузыря и с помощью шприца берут 15-20 мл амниотической жидкости с клетками плода. Жидкость используют для биохимических исследований. В клетках плода можно определить геномные и хромосомные мутации, X- и Y-хроматин. По анализу ДНК определяют генные мутации. Осложнения при использовании метода амниоцентеза

не превышают 1 %. Показания для диагностики с помощью *прямых инвазивных методов*:

- наличие в семье наследственного заболевания;
- возраст матери старше 37 лет; (средняя величина риска иметь плод с хромосомной аномалией для женщин этого возраста составляет 2,3%, 45 лет и старше – 5-10%);
- наличие у матери гена X-сцепленного рецессивного заболевания;
- наличие у женщин спонтанных аборт в ранние сроки беременности, мертворождений, рождений детей с множественными пороками развития и с хромосомной патологией;
- гетерозиготность обоих родителей по одной паре генов с аутосомно-рецессивным типом наследования;
- беременные женщины из зоны с повышенным фоном радиации.

Генные мутации фенотипически проявляются у человека как наследственные болезни обмена веществ – *ферментопатии*. Описано примерно 5 000 таких болезней. Их частота в популяциях человека составляет от 2 до 4%.

Генные болезни проявляются при двух видах изменений белков. Если происходит мутация структурных генов, наблюдаются качественные изменения белков. Образуются *аномальные белки* (например, молекулы гемоглобина). В случае мутации функциональных генов повышается или понижается содержание нормального белка в клетке – происходят *количественные его изменения*, вызванные нарушением регуляции работы генов. Вещества, которые накапливаются при нарушении активности ферментов, могут оказывать токсическое действие или вызывать определенные нарушения структуры и функции клеток.

Генные болезни классифицируют по характеру метаболического дефекта.

Нарушения обмена аминокислот

Наиболее часто встречаются фенилкетонурия и альбинизм.

В норме: фенилаланин фермент тирозин фермент меланин. При отсутствии фермента *фенилаланингидроксилазы* тирозин не образуется. В сыворотке крови происходит накопление фенилпировиноградной кислоты и развивается болезнь фенилкетонурия. Частота встречаемости в популяциях – 1:6000 – 1:10000. Наследование аутосомно-рецессивное. Симптомы болезни: «мышиный» запах (фенилпировиноградная кислота выделяется с мочой и потом), повышенная возбудимость и тонус мышц, тремор, судорожные эпилептиформные припадки, микроцефалия, умственная отсталость. Фенилпировиноградная кислота является нейротропным ядом. Диагностика: биохимические методы (определение фенилпировиноградной кислоты в моче, фенилаланина – в крови – норма 1-2 мг%, при болезни – 50-60 мг%). При рождении ребенка проводят экспресс-метод с FeCl₃, микробиологический тест Гатри.

Лечение: диетотерапия - пища, лишенная фенилаланина с первых недель жизни до 7-10 лет.

Альбинизм развивается при отсутствии фермента *тирозины*. Не образуется пигмент меланин. Частота встречаемости альбинизма 1:5000 – 1:25000. Аутосомно-рецессивный тип наследования. Клинические проявления альбинизма: молочно-белый цвет кожи, отсутствие пигментных пятен, светлые волосы, светло-серая радужная оболочка глаз, красный зрачок, снижена острота зрения, повышена чувствительность к ультрафиолетовому облучению (развиваются воспалительные процессы на коже). Диагностика заболевания: клинический осмотр. Лечение не разработано.

Нарушение обмена углеводов

Галактоземия. Частота встречаемости 1:100000. Аутосомно-рецессивный тип наследования. Заболевание вызывается недостаточностью фермента, который превращает галактозо-1-фосфат в уридин-дифосфогалактозу. Галактоза поступает в организм младенца с молоком матери и накапливается в крови и в разных тканях. Выделение галактозы происходит с мочой. Наблюдается нарушение обмена глюкозы в печени, почках, головном мозге. Содержание глюкозы в крови снижено. Основные признаки заболевания: желтуха новорожденных, рвота, понос, увеличение печени и селезенки, развитие умственной отсталости, общая дистрофия, катаракта. При лабораторном исследовании в моче обнаруживают галактозу и белок. Без лечения больные погибают в первые месяцы жизни. Эффективна ранняя диетотерапия – исключение из пищи новорожденных лактозы.

Нарушение обмена липидов

Гиперлиппротеинемии вызываются нарушением обмена липидов плазмы крови (жирные кислоты, триглицериды, холестерин) из-за дефекта ферментов или клеточных рецепторов. Частота встречаемости заболевания 1:500. Тип наследования аутосомно-доминантный. Повышенный уровень холестерина приводит к развитию атеросклероза, ишемической болезни сердца, ранним инфарктам миокарда (33-45 лет). Диагностика: определение липопротеинов в сыворотке крови.

Нарушение обмена пуринов

Синдром Леша-Нихана. Частота встречаемости 1:300000. Рецессивный, сцепленный с X-хромосомой признак. Болезнь вызывается недостаточностью фермента, который катализирует присоединение пуриновых оснований к нуклеотидам, и они разлагаются до мочевой кислоты. Признаки заболевания: мышечный гипертонус, отложение мочевой кислоты в суставах, образование камней в мочеточниках, развитие олигофрении. Диагностика: определение содержания мочевой кислоты и ее солей в крови.

Нарушение минерального обмена (обмена меди)

Болезнь Вильсона-Коновалова: частота встречаемости 2:100000. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Причина болезни – недостаток белка церуллоплазмина, который обеспечивает транспорт меди в организме. Повышается концентрация меди в крови, в ткани мозга и печени. Болезнь чаще проявляется в школьном возрасте. Признаки болезни: увеличение печени и селезенки, желтуха, рвота, нарушение глотания и моторного развития у детей, иногда – снижение интеллекта. Диагностика: определение содержания церуллоплазмина в сыворотке крови.

Нарушение механизмов свертывания крови

Гемофилия А: частота встречаемости 1: 6500 новорожденных мальчиков. Тип наследования рецессивный сцепленный с X-хромосомой. Причина болезни – снижение активности VIII-го фактора свертывания крови. Заболевание выявляется на 2-3 году жизни, иногда – при рождении (по кровотечению из пупочного канатика и внутрисуставным кровоизлияниям). Для болезни характерны множественные гематомы, кровоизлияния в крупные суставы конечностей (коленные, локтевые), внутримышечные гематомы, кровотечения при травмах, наличие крови в моче. Диагностика: определение фактора свертывания крови.

Нарушение структуры молекулы гемоглобина (гемоглобинопатии)

Серповидно-клеточная анемия (HbS): в 6-м положении β-цепи гемоглобина валин замещается глутаминовой кислотой. Эритроциты имеют серповидную форму. Растворимость гемоглобина снижена, он не связывает и не переносит кислород. Гетерозиготные носители гена HbS в обычных условиях клинически здоровы. Гомозиготы по этому гену с детства имеют хроническую гипоксию и анемию с

нарушением кровообращения и тромбозами. У таких больных отмечаются гемолиз и распад эритроцитов. Гемоглобин HbS чаще встречается у жителей регионов, где есть очаги малярии, так как измененные эритроциты не поражаются плазмодиями, а гетерозиготы по гену HbS устойчивы к малярии.

Хромосомные болезни

Хромосомные болезни являются результатом хромосомных и геномных мутаций. Частота встречаемости – 0,24 – 0,4%. Около 90% хромосомных болезней – это аутосомные трисомии. Для человека летальны полиплоидии, гаплоидии, трисомии и моносомии по крупным хромосомам. Диагноз хромосомных болезней ставят по изучению кариотипа цитогенетическими методами. Наиболее часто у человека встречаются трисомии по 13-й, 18-й и 21-й парам хромосом.

Синдром Патау (трисомия 13): может быть форма трисомная и транслокационная. Фенотипически они одинаковы. Частота встречаемости – 1: 6000. Средняя масса детей при рождении – 2500г. Фенотипические признаки: аномалии черепа и лица (умеренная микроцефалия, низкий скошенный лоб, узкие глазные щели, широкое основание носа и запавшее переносье, низко расположенные и деформированные ушные раковины, расщелина верхней губы и неба. Полидактилия и синдактилия. Двусторонняя микрофтальмия и помутнение роговицы. Пороки головного мозга (аплазия и гипоплазия зрительных нервов и мозолистого тела, червя мозжечка). В 80% случаев врожденные пороки сердца. Более чем в 60% случаев – пороки мочевыделительной системы (увеличенные почки, кисты). В 50% случаев – пороки развития органов пищеварения. У $\frac{3}{4}$ мальчиков – крипторхизм, гипоплазия полового члена, у девочек – удвоение матки и влагалища, двурогая матка. 98% детей умирают до 1 года (первые дни или недели).

Синдром Эдвардса (трисомия 18). Для женщин старше 45 лет риск рождения больного ребенка 0,7%. Девочки поражаются чаще мальчиков. У младенцев при рождении сниженный вес. Фенотипические признаки: аномалии мозгового черепа и лица («нависающий» затылок, маленькие нижняя челюсть и отверстие рта, узкие и короткие глазные щели, деформированы ушные раковины, часто отсутствуют мочка и козелок, иногда отсутствует наружный слуховой проход). Грудина короткая, межреберные промежутки уменьшены. Аномалии стопы («стопа-качалка», первый палец стоп укорочен). Пороки сердца и крупных сосудов. Спинномозговые грыжи и расщелины губы; микрофтальмия. Пороки органов пищеварения. У половины больных – пороки развития мочевыделительной системы (подковообразная почка, удвоение мочеточников и др.). 60% детей с синдромом Эдвардса умирают в возрасте до 3-х месяцев; до 1 года доживает 1 ребенок из 10.

Синдром Дауна (трисомия 21). Самая частая форма хромосомной патологии человека (1 : 750). Выделена в 1866г. английским врачом Langdon Down под названием «монголоидная идиотия». За фенотипические проявления синдрома отвечает небольшой участок длинного плеча – 21q+. Вероятность рождения больного ребенка до 4%, если возраст родителей 41- 46 лет и старше. Средняя масса детей при рождении меньше нормы. Рост взрослых больных примерно на 20 см ниже среднего. Средняя продолжительность их жизни – 36 лет. Фенотипические признаки: уплощенный затылок, узкий лоб, широкое и плоское лицо, монголоидный разрез глаз, наличие эпиканта и светлых пятен на радужной оболочке глаза, толстые губы, язык, выступающий изо рта. Деформация грудины, укорочение и расширение кистей и стоп. Низко расположенные маленькие ушные раковины, короткая шея. В 60% случаев – пороки сердца, в 20% – случаев пороки мочевой системы, в 15% случаев – пороки желудочно-кишечного тракта. Более 90% пациентов характеризуются глубокой умственной отсталостью. Резко нарушено

абстрактное мышление, эстетические чувства отсутствуют. С возрастом недостаточность интеллекта становится более выраженной.

Частичные моносомии

Синдром «кошачьего крика» (5p-) – делеция короткого плеча 5-й хромосомы или транслокация части 5-й хромосомы на 15-ю хромосому. Частота встречаемости 1 : 45000 (чаще у девочек). Длительность жизни таких детей 5-10 лет. Наиболее постоянный признак синдрома – «кошачий крик» вместо детского плача – вызван нарушением строения гортани (сужением, мягкостью хрящей, отечностью или складчатостью слизистой, уменьшением надгортанника). Другие фенотипические проявления: микроцефалия, задержка развития, косоглазие, антимонголоидный разрез глаз (опущены наружные углы глазных щелей), расщепление губы и неба, низко расположенные деформированные ушные раковины, короткая шея. Наблюдается атрофия зрительного нерва.

Болезни с наследственной предрасположенностью

Болезни с наследственной предрасположенностью имеют двойственную природу. Для их проявления необходимо *сочетание наследственных факторов и комплекса факторов внешней среды*. По генетической природе они составляют две группы болезней. Болезни первой группы – *моногенные*, предрасположенность определяется одним геном. Они относительно немногочисленны, к ним применимы методы менделевского генетического анализа. Их рассматривают как наследственно обусловленные патологические реакции на действие внешних факторов: извращенная реакция на загрязнение атмосферы, на лекарства, на пищевые вещества и добавки, на физические и биологические факторы (вакцины, аллергены). Ко второй группе относятся *полигенные*, или мультифакториальные болезни. Наследственная предрасположенность к ним определяется многими генами. Относительная роль генетических и средовых факторов различна не только для данной болезни, но и для каждого индивидуального случая заболевания. Разнообразие реакций на внешние факторы объясняется генетическим полиморфизмом.

Мультифакториальные заболевания составляют 90% хронических неинфекционных болезней различных систем и органов человека. Такими болезнями являются: атеросклероз, гипертоническая болезнь, эпилепсия, шизофрения, подагра, глаукома, экзема, псориаз, нейродермит и многие другие. В последние годы установлено, что треть всех генных локусов содержит полиморфные аллели, различные у разных людей. Такая вариация генов создает основу для различной степени наследственной предрасположенности к заболеваниям, на которую накладывается действие факторов внешней среды.

Медико-генетическое консультирование

Основное направление решения проблем врожденных и наследственных заболеваний – профилактика, так как в большинстве случаев патологические изменения к моменту рождения уже сформированы, и лечебные мероприятия могут быть эффективны в редких случаях. Для предупреждения рождения детей с наследственной патологией используются *методы пренатальной диагностики*. Медико-генетическое консультирование – обязательная составная часть пренатальной профилактики врожденных и наследственных заболеваний. Создание сети медико-генетических консультаций – наиболее эффективный способ уменьшения генетического груза в популяциях человека.

Цель медико-генетической консультации – установление степени генетического риска в обследуемой семье и разъяснение супругам результатов медико-генетического заключения.

Генетический риск – это вероятность появления в потомстве наследственной патологии. Различают низкую степень риска – до 5%, среднюю степень – до 10%, повышенную – до 20% и высокую степень риска – больше 20%. В зависимости от тяжести медицинских и социальных последствий данной патологии (например, синдром Дауна и синдром Патау) средняя, повышенная и высокая степени риска являются показаниями для прерывания беременности. Решение о прерывании беременности принимают супруги. Врач дает только рекомендации.

В задачи медико-генетических консультаций также входят:

- консультирование семей и больных с наследственной патологией;
 - пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний;
 - помощь врачам других специальностей в постановке диагноза, если необходимы генетические методы исследования;
 - ведение территориального регистра семей с наследственной и врожденной патологией и их диспансерное наблюдение;
 - постоянная пропаганда медико-генетических знаний среди населения.
- Показания для направления семьи в медико-генетическую консультацию:*
- наличие наследственной патологии у нескольких членов семьи;
 - первичное невынашивание беременности;
 - отставание ребенка в физическом и умственном развитии;
 - рождение первого ребенка с пороками развития;
 - первичная аменорея (отсутствие месячных) при недоразвитии вторичных половых признаков;
 - кровное родство супругов.

Принципы терапии наследственных болезней человека

В настоящее время выделяют следующие подходы к терапии наследственных болезней и болезней с наследственной предрасположенностью.

1. Лечение симптоматическое. При всех наследственных болезнях воздействуют лекарствами на отдельные признаки (симптомы): антибиотики – при воспалительных процессах, обезболивающие – при болях, при возбужденном состоянии – успокаивающие. Хирургическое лечение часто применяют при врожденных пороках: при стенозах сосудов и атрезиях, при полидактилии, пороках сердца, при дефектах лицевой части черепа.

2. Лечение патогенетическое (при болезнях обмена веществ):

- *коррекция обмена* (диетотерапия при фенилкетонурии и галактоземии, гемосорбция);
- *метаболическая ингибция* – подавление синтеза продукта, который не выводится из организма (мочевой кислоты при синдроме Леша-Нихана);
- *заместительная терапия* – введение продукта, который в организме не вырабатывается (гормон роста при карликовости, инсулин при сахарном диабете).

3. Лечение этиологическое – устранение причины заболевания. Метод наиболее перспективный – возможность замены мутантных генов нормальными, используя методы генной инженерии.

Направления профилактики наследственной патологии:

- 1) охрана чистоты окружающей среды, исключение из нее мутагенов, тератогенов, канцерогенов;
- 2) планирование семьи с учетом оптимальных сроков для рождения детей;
- 3) совершенствование методов пренатальной диагностики наследственных болезней и врожденных пороков развития;
- 4) управление работой генов с использованием методов генной инженерии.

Основы экологической паразитологии. Паразитизм как экологический феномен

Паразитизм – это универсальное, широко распространенное в живой природе явление, состоящее в использовании одного организма другим в качестве источника питания. При этом паразит причиняет хозяину вред вплоть до гибели.

Пути возникновения паразитизма.

1. Переход свободноживущих форм (хищников) к эктопаразитизму при увеличении времени возможного существования без пищи и времени контакта с жертвой.
2. Переход от комменсализма (сотрапезничества, нахлебничества, ситуации, когда хозяин служит лишь средой обитания) к эндопаразитизму в случае использования комменсалами не только отходов, но части пищевого рациона хозяина и даже его тканей.
3. Первичный эндопаразитизм в результате случайного, часто неоднократного заноса в пищеварительную систему хозяина яиц и цист паразитов.

Особенности среды обитания паразитов.

1. Постоянный и благоприятный уровень температуры и влажности.
2. Обилие пищи.
3. Защита от неблагоприятных факторов.
4. Агрессивный химический состав среды обитания (пищеварительные соки).

Особенности паразитов.

1. Наличие двух сред обитания: среда первого порядка – организм хозяина, среда второго порядка – внешняя среда.
2. Паразит имеет меньшие размеры тела и меньшую продолжительность жизни по сравнению с хозяином.
3. Паразиты отличаются высокой способностью к размножению, обусловленной обилием пищи.
4. Количество паразитов в организме хозяина может быть очень велико.
5. Паразитический образ жизни является их видовой особенностью.

Медицинская паразитология изучает паразитов человека, разрабатывает научные основы борьбы с ними, а также методы диагностики, лечения и предупреждения заболеваний, вызываемых или распространяемых паразитами. Медицинская паразитология подразделяется на 3 раздела: медицинскую протозоологию, изучающую паразитов человека из типа простейших; медицинскую гельминтологию, изучающую гельминтов, паразитирующих у человека, из типа плоских и круглых червей; медицинскую арахноэнтомологию, изучающую представителей типа членистоногих (клещей и насекомых), являющихся переносчиками, природными резервуарами и возбудителями заболеваний человека.

Паразитизм широко распространен в природе. Паразитические виды принадлежат к различным систематическим группам всех царств организмов. Хозяевами паразитов являются все виды организмов, исключая вирусы. Причем паразитические виды также могут быть хозяевами паразитов других систематических групп.

Подобно свободноживущим организмам, у которых одни виды способны эффективно существовать в широком диапазоне факторов среды, а другие требуют для своего оптимального развития более узкого диапазона условий, паразитические виды разнообразны. Некоторые из них могут найти благоприятные условия для своей жизни у хозяев разных биологических видов, далеких в эволюционном отношении, другие способны паразитировать только у близкородственных видов, третьи – у одного вида хозяев.

Совокупность всех паразитов, одновременно живущих в хозяине, называют паразитоценозом. Для каждого вида хозяев специфичен свой набор паразитов–возбудителей болезней.

Многие паразитические виды способны причинять вред своим хозяевам, вызывая заболевание или смерть организмов, в которых они паразитируют. Это свойство паразитов называется патогенностью, а их самих в этом случае – возбудителями болезней.

Действие паразита на хозяина (патогенное действие) заключается в следующем:

- механическое воздействие (разрушение клеток, повреждение тканей, закупорка просветов сосудов и др.)
- токсическое действие (влияние продуктов жизнедеятельности на метаболизм хозяина)
- питание паразита за счет хозяина (поглощение клеток, тканевой жидкости, крови, пищи в кишечнике хозяина и др.)
- влияние паразита на иммунную систему хозяина (выработка антител, аллергия).

Хозяин также оказывает на паразита определенное воздействие. Например, могут возникать тканевые реакции (образование соединительнотканых капсул вокруг паразита), иммунологические реакции (выработка антител, фагоцитарный механизм разрушения тканей паразита), клеточные реакции.

Формы паразитизма в природе чрезвычайно разнообразны.

I. По степени необходимости для вида вести паразитический образ жизни паразитизм может быть *ложным (случайным), факультативным и облигатным*.

Ложный паразитизм состоит в том, что отдельные особи свободноживущего вида случайно попадают в организм особи другого вида, где сохраняют некоторое время жизнеспособность и вызывают нарушения нормальной жизнедеятельности хозяина. Ложные паразиты могут жить в организме хозяина короткое время, после чего или погибают, или выбрасываются во внешнюю среду. Примером может служить попадание личинок комнатной или падальных мух в кишечник человека, что может причинить вред случайному хозяину. Копрофильные амёбы питаются и размножаются во внешней среде в фекалиях. При подсыхании фекалий они инцистируются. Попадая в кишечник человека, амёбы обычно не выходят из цист и выделяются во внешнюю среду вместе с фекалиями. В некоторых случаях амёбы в кишечнике человека выходят из цист, и на непродолжительный период времени переходят к паразитическому образу жизни.

Некоторые виды животных способны существовать и как свободноживущие организмы, и как паразиты. Оказавшись в силу различных причин внутри или на поверхности тела животного другого вида, они временно используют его как среду обитания и источник питания. Подобные ситуации называют *факультативным паразитизмом*, а виды, ведущие такой двойной образ жизни, - *факультативными паразитами*. В природе можно обнаружить много примеров факультативного паразитизма в разных систематических группах. Свободноживущие амёбы рода *Naegleria* обычно обитают в водоемах, в которые поступают сточные воды. Попадая в организм человека через рот или ранки на коже, они способны мигрировать в различные ткани и органы и вызывать патологический процесс, иногда с летальным исходом.

Облигатные (истинные) паразиты - это виды, в жизненном цикле которых паразитический образ жизни является обязательным хотя бы для одной из стадий развития. Паразитический образ жизни в данном случае обусловлен филогенетически и служит специфическим признаком вида.

II. По локализации паразитов в хозяевах их подразделяют на две большие группы: *эктопаразитов* и *эндопаразитов*.

Эктопаразиты обитают на поверхности тела хозяина, питаются либо его кровью (гематофаги), либо роговым слоем и его производными (кератофаги). Эктопаразиты встречаются в большинстве типов животного царства, однако паразитами человека являются, как правило, представители типа *Arthropoda*: насекомые и клещи. Нанося ущерб

хозяину тем, что питаются его тканями, эктопаразиты значительно больший вред приносят ему в качестве переносчиков возбудителей болезней – эндопаразитов любой природы.

Паразитов, средой обитания которых являются клетки, ткани и полости тела хозяина, называют *эндопаразитами*. Соответственно локализации различают внутриклеточных, тканевых и полостных паразитов. Эндопаразиты могут поражать любой орган. Известны паразиты кишечника (ленточные и круглые черви, простейшие), паразиты печени (сосальщики), паразиты легких (легочный сосальщик), мочеполовой системы (шистосомы, простейшие) и т.д. В большинстве случаев локализация тех или иных видов паразитов строго определена. В то же время многие паразиты могут паразитировать в разных органах хозяина. Например, возбудитель висцерального лейшманиоза живет в печени, селезенке, костном мозгу и лимфатических узлах. Личинки свиного цепня могут развиваться в мышцах, глазах, мозгу.

Один и тот же паразит может на разных стадиях развития поражать разные органы. Так, малярийный плазмодий сначала развивается в печени, а затем в эритроцитах человека.

Эндопаразиты животных относятся к разным систематическим группам, однако в человеке паразитируют как правило, представители типов Protozoa, Plathelminthes, Nematelminthes и иногда Acantocephalia и Arthropoda.

III. По времени контакта паразитического вида с хозяином различают *временный и стационарный* паразитизм. Временные паразиты обычно паразитируют на наружных покровах хозяина (эктопаразиты). Они связаны с организмом хозяина только цепями питания (например, гематофаги), и время их контакта с хозяином значительно короче, чем период свободной жизни. Как правило, временные паразиты полиспецифичны.

Стационарные паразиты проводят в (на) хозяине длительное время, иногда всю жизнь. Адаптация в системе паразит – хозяин в этом случае обусловлена не только цепями питания паразита, но и той средой, которую предоставляет хозяин для его жизни. Стационарными паразитами являются почти все эндопаразиты и многие эктопаразиты. Причем большинство видов обладает или олигоспецифичностью, или моноспецифичностью. Стационарный паразитизм включает две формы паразитизма: периодический (паразит проводит часть своей жизни во внешней среде) и постоянный (паразит не покидает своих хозяев). Периодический паразитизм встречается в природе чаще, чем постоянный.

IV. По специфичности паразитов делят на *моноспецифичных и полиспецифичных*.

Паразитов, приспособленных к жизни у хозяев многих видов называют *полиспецифичными* паразитами. Вариантом полиспецифичности является *полифагия* – способность кровососущих паразитов питаться кровью хозяев разных видов. Например, половозрелые стадии печеночного сосальщика (*Fasciola hepatica*) паразитируют у различных травоядных животных; многие виды комаров (сем. Culicidae) питаются кровью хозяев, принадлежащих к различным видам млекопитающих.

В тех случаях, когда паразит приспособлен к жизни у определенного вида хозяев, говорят о *моноспецифичности* паразита. Вариант моноспецифичности – *монофагия* – питание кровососущих паразитов за счет хозяев одного вида. Примером моноспецифичности может служить паразитирование на человеке вшей вида *Pediculus humanus*. Оказавшись на поверхности тела любого другого вида, эти вши гибнут. Аскариды человеческие (*Ascaris lumbricoides*) тоже моноспецифичные паразиты. Попад в организм других хозяев, они гибнут, не достигнув половой зрелости.

Механизмы передачи паразита: фекально-оральный, воздушно-капельный, трансмиссивный, контактный.

Наиболее часто встречающимися у человека паразитами являются разнообразные черви – гельминты, вызывающие заболевания группы гельминтозов. Различают био-, геогельминтозы и контактные гельминтозы.

Биогельминтозы – это заболевания, передача которых человеку происходит с участием животных, в чьем организме развивается возбудитель (эхинококкоз, альвеококкоз, тениоз, тениаринхоз, дифиллоботриоз, описторхоз, трихинеллез).

Геогельминтозы – это болезни, передача которых человеку происходит через элементы внешней среды, где развиваются личиночные стадии паразита (аскаридоз, трихоцефалез, некатороз).

Контактные гельминтозы характеризуются передачей паразита непосредственно от больного или через окружающие его предметы (энтеробиоз, гименолепидоз).

Понятие о хозяине.

Хозяином паразита называют живой организм, используемый паразитом как источник питания и место обитания. Ряд паразитических форм в разные периоды жизненного цикла переходят от хозяина одного вида к другому. Это явление получило название смены хозяина. Например, личиночные формы бычьего цепня развиваются в организме крупного рогатого скота, а половозрелые формы только у человека.

Хозяева паразитов подразделяются на *промежуточных, окончательных, резервуарных*.

Окончательным (основным или дефинитивным) хозяином называют организм, в котором паразит находится в половозрелой форме или размножается половым путем.

Промежуточным хозяином называют организм, в котором паразит находится в личиночной стадии или размножается бесполом путем.

Резервуарным хозяином называют организм, в котором паразит сохраняет жизнеспособность, происходит его накопление, что повышает выживаемость вида, но дальнейшее развитие его не происходит.

Для возбудителей одних заболеваний резервуаром служит человек (малярия, эпидемический сыпной и возвратный вшивый тиф), для других – животные. Диких животных называют природным резервуаром. Например, грызуны служат природным резервуаром лейшманиоза, чумы, туляремии. Некоторые виды клещей могут длительное время (до 20 лет) хранить возбудителей возвратного клещевого тифа, клещевого энцефалита, туляремии.

Переносчики возбудителей болезней.

Кроме резервуаров, для циркуляции многих возбудителей необходимы *переносчики*, роль которых выполняют кровососущие членистоногие (насекомые и клещи). В результате активных перемещений переносчиков возбудители заболеваний могут распространяться на значительные расстояния.

Специфическими переносчиками называют тех членистоногих, в организме которых происходит развитие и (или) размножение паразита. Специфический переносчик, как правило, необходимый компонент в жизненном цикле данного паразита.

Механическими переносчиками называют такого переносчика, в организме которого не происходит развитие и размножение. Попадание паразита в переносчика (или на поверхность его тела) случайно и обусловлено тем, что паразит и механический переносчик – члены одного биоценоза. С помощью механического переносчика паразит перемещается в пространстве. Примером могут служить комнатные мухи, на наружных покровах, лапках, в кишечнике которой переносятся возбудители разных заболеваний.

Один и тот же переносчик может быть специфическим для одного вида паразита и механическим для другого. Например, комары рода *Anopheles* являются специфическими переносчиками возбудителей малярии и механическими переносчиками возбудителей туляремии. Специфические переносчики всегда кровососущие животные, а механические могут быть как кровососущими, так и иметь другой способ питания.

Некоторые переносчики могут быть и природными резервуарами. Блоха может длительное время сохранять возбудителей чумы, аргазовые клещи – возбудителей возвратного типа.

Классификация заболеваний человека, этиологическим фактором которых являются паразитические виды организмов.

В основе классификаций заболеваний человека, вызываемых паразитическими видами организмов, лежат различные критерии: систематическая группа, к которой относится паразит, резервуары возбудителей болезней, пути передачи возбудителя к человеку и т.п.

В зависимости от систематического положения, различают две группы заразных заболеваний: *инфекционные* (возбудители – вирусы, бактерии, грибы, риккетсии) и *инвазионные* (возбудители – зоопаразиты). Инвазионные заболевания включают протозойные болезни (протозоозы), болезни, вызываемые паразитическими червями (гельминтозы) и паразитическими членистоногими.

По критерию резервуаров различают *антропонозы* и *антропозоозы*. В группы антропонозов относят заболевания, для возбудителей которых человек является единственным резервуаром (например, малярия, филяриатозы, трихомонадоз, амебиаз и др.). Антропозоозы – заболевания человека, возбудители которых способны поражать как животных, так и человека. В этом случае переносчик может передавать возбудителя от животных к человеку и обратно (таежный энцефалит, лейшманиоз, чума)

В свою очередь, антропозоозы включают *синантропозы* и *природноочаговые заболевания*. Типичным примером синантропоза (возбудители болезней человека циркулируют среди синантропных животных) является гамбийская форма африканского трипаносомоза. Возбудитель этой болезни *Trypanosoma gambiense* циркулирует между домашними животными (свиньи, козы и др.) и может быть передан при помощи специфического переносчика человеку. Территорию, на которой обитают дикие животные, служащие резервуаром возбудителя и существование которых не связано с деятельностью человека, а так же переносчики называют природным очагом заболевания. Природноочаговыми заболеваниями человека является большая группа заболеваний (желтая лихорадка, чума, родезийская форма африканского трипаносомоза и американский трипаносомоз, дифиллоботриоз и др.), возбудители которых циркулируют в природе среди диких животных, часто не принося им никакого вреда, и человек может стать хозяином паразита либо оказавшись на территории природного очага, либо при появлении пути передачи возбудителя из природного очага в места обитания человека.

Заболевания, возбудители которых передаются при участии кровососущих механических и специфических переносчиков – насекомых и некоторых клещей, называются трансмиссивными. Выделяют облигатно-трансмиссивные (трансмиссивный путь передачи возбудителя – единственный путь передачи) и факультативно-трансмиссивные заболевания (трансмиссивный путь – один из возможных путей передачи возбудителя). Облигатно-трансмиссивными заболеваниями являются например, малярия, филяриатозы и др. заболевания человека. В группу факультативно-трансмиссивных относят чуму, туляремию, болезнь Чагаса и ряд других.

Циркуляция паразитов в природе.

Наряду с преимуществами, которые предоставляет организмам паразитический образ жизни (постоянные условия среды, наличие пищи в достаточном количестве, возможность использования некоторых биохимических систем хозяев для обеспечения своих потребностей), паразитические виды испытывают в своем развитии и определенные трудности, отсутствующие у свободноживущих организмов. Прежде всего, паразитам значительно сложнее расселяться в их специфической среде обитания, т.е. обрести восприимчивых хозяев. Для этого им приходится менять среду обитания (мигрировать в разные части тела в пределах одного хозяина, выходить во внешнюю среду и жить в организмах других биологических видов). Благодаря этому, в процессе эволюции

у паразитических видов возникли различные морфологические формы (стадии онтогенеза), признаки которых обеспечивают защиту от факторов, действующих на них как в организмах хозяев, так и при расселении. Кроме того, высокая смертность паразитов на всех этапах онтогенеза способствовала развитию у них эффективных механизмов полового и бесполого размножения (в некоторых случаях и на личиночных стадиях), что также обусловило увеличение числа морфологических форм.

Вследствие этого, индивидуальное развитие паразитических видов, как правило, более сложное, чем у свободноживущих организмов той же систематической группы.

Совокупность всех морфологических стадий развития паразита (стадий онтогенеза) с указанием среды обитания каждой стадии и путей передачи от одного хозяина к другому называют циклом развития или жизненным циклом паразита.

Вне зависимости от эволюционного уровня паразитических видов можно выделить несколько вариантов циркуляции паразита в природе:

1. Циркуляция паразитического вида происходит без смены хозяев, и человек – единственный резервуар паразита (возбудители вирусного гепатита, амёбной дизентерии, аскаридоза и др.)

2. Циркуляция паразитического вида связана со сменой хозяев, причем человек является необходимым компонентом для развития определенных стадий паразита:

а) оба хозяина в цикле развития паразита являются резервуаром (в цикле развития *Taeniarhynchus saginatus* дефинитивный хозяин – человек и промежуточный хозяин – крупный рогатый скот служат паразиту резервуаром);

б) резервуаром паразита является только человек (в циркуляциях возбудителей малярии, филяриатозов и др. паразитов кроме человека участвуют также специфические переносчики).

Территорию, где среди людей циркулирует паразит – возбудитель болезни человека называют *антропонозным очагом возбудителя болезни*.

3. Человек – один из возможных резервуаров для паразитического вида. Циркуляция паразита в природе возможна без участия человека:

а) резервуаром паразита являются синантропные животные (резервуаром *Balantidium coli* служат свиньи).

Синантропных животных, которые способны служить резервуаром возбудителю болезни человека, называют *синантропным резервуаром*, а территорию, на которой происходит циркуляция паразита среди восприимчивых синантропных животных и людей, – *синантропным очагом возбудителя болезни человека*.

б) резервуаром паразита являются дикие животные (в циклах развития *Leishmania donovani*, *Schistosoma japonicum* и многих других паразитов – возбудителей болезней человека).

Диких животных, способных быть резервуаром паразитов, называют *природным резервуаром*.

Возникновение и эволюция паразитизма.

Появление паразитизма – один из путей реализации общей тенденции эволюции видов: наиболее рационального использования пространственных и пищевых ресурсов природы.

Наиболее изучен переход свободноживущих форм к эктопаразитизму. Большинство эктопаразитов перешло к паразитизму от хищничества путем постепенного удлинения сроков питания и контакта с хозяином. Второй путь перехода к паразитизму возникает на основе комменсализма. Например, птичьи клещи-пухоеды были комменсалами птиц, обитавшими в гнезде, где они питались органическими остатками, скапливающимися на дне гнезда. Постепенно клещи стали переходить с подстилки на хозяев гнезда и питаться ороговевшими остатками кожи и в конечном счете превратились в эктопаразитов.

Объяснить превращение свободноживущих форм в эндопаразитов значительно труднее.

В ряде случаев, возможно происхождение эндопаразитизма, например кишечного паразитизма, из комменсализма. Кишечная среда выгодна для многих форм, поскольку она богата пищевыми веществами. Иногда комменсалы используют на отходы пищи, а часть рациона хозяина и таким образом причиняя ему ущерб. С увеличением количества потребляемой пищи, например, за счет увеличения поверхности тела ленточных, комменсальная форма начинает приносить вред и переходит в паразитическую.

Однако считается, что основная масса случаев внутреннего паразитизма, особенно кишечного, представляет собой первичное явление, возникшее благодаря случайному в пищеварительную систему яиц или покоящихся стадий различных свободноживущих организмов.

Морфофизиологические адаптации к паразитическому образу жизни.

Переход к паразитическому образу жизни сопровождается появлением ряда приспособлений паразита к новым условиям существования.

Как правило, у паразитов развиваются органы прикрепления или фиксации, так как большинство паразитов, выйдя из организма хозяина, не может попасть к другому хозяину и погибает. Примером органов фиксации могут служить коготки вшей, присоски гельминтов, ротовой аппарат клещей и т.д.

У кровососущих характерно увеличение вместимости пищеварительной системы за счет появления слепых выростов кишечной трубки (пиявка, клещи). Кишечные паразиты обладают антиферментными свойствами, защищающими их от переваривания в кишечнике. Для паразитов характерна высокая плодовитость, поскольку в процессе цикла развития огромное количество личиночных форм погибает, не достигая половой зрелости. Для компенсации гибели личиночных форм у паразитов наблюдается мощное развитие половой системы и образование огромного числа половых продуктов. У сосальщиков, кроме того, гибель зародышей компенсируется размножением личиночных форм путем партеногенеза. В результате из одного яйца может образоваться множество инвазионных стадий.

Развитие одних органов сочетается у паразитов с исчезновением других, не играющих существенной роли в новых условиях существования. Так, постоянство внутренней среды обитания приводит к редукции органов чувств (глаза и др.), исчезновению органов передвижения, у ленточных червей отсутствует пищеварительная система (всасывание всей поверхностью тела).

Знание медицинской паразитологии необходимо врачу любой специальности, так как паразиты могут поражать любой орган человека. К врачам – терапевтам обращаются больные с поражением кишечника и желчных путей (аскариды, лямблии), печени (трематоды, эхинококк и альвеококк), легких (легочный сосальщик), а также страдающие висцеральным лейшманиозом, малярией, кишечными гельминтозами и их последствиями в виде интоксикации, злокачественным малокровием (анкилостомоз, дифиллоботриоз и др.).

Врачи – хирурги осуществляют оперативное лечение целого ряда паразитарных заболеваний: эхинококкоза и альвеококкоза печени и легких, кишечной непроходимости, вызванной аскаридами, закупорки желчного протока аскаридами или сосальщиками, дракункулеза и т.д.

Наиболее часто с паразитарными заболеваниями приходится иметь дело педиатрам, поскольку дети в связи с недостаточно сформированной иммунологической системой чаще страдают этими заболеваниями. Наиболее частым паразитарным заболеванием у детей является энтеробиоз.

Нейрохирурги оперативным путем удаляют финны свиного цепня или эхинококка, поражающие мозг.

Таким образом, врачу любой специальности следует помнить о возможности паразитарных заболеваний, уметь осуществлять диагностику, профилактику и лечение этих заболеваний.

Лекция № 18. Тема: Биосфера и человек

Предмет экологии. Экология (от греч. *oikos* — дом, жилище, местообитание и *logos* — учение) — наука о взаимоотношениях живых организмов между собой и со средой их обитания. Термин «экология» впервые ввел немецкий биолог Эрнст Геккель в 1866 г. в книге «Всеобщая морфология организмов».

Экология возникла как часть биологии. Но в настоящее время экология распалась на ряд научных дисциплин, часто далеких от первоначального ее понимания. Отмечается разнообразное толкование содержания термина «экология». Но в любом случае в основе всех современных направлений экологии лежат фундаментальные идеи биоэкологии.

В последнее время экологию часто делят на биоэкологию и геоэкологию. *Биоэкология* — одна из биологических наук, изучающая отношения организмов (особей, популяций, сообществ) между собой и окружающей средой. Предметом изучения биоэкологии (общей экологии) являются объекты организменного, популяционно-видового, биоценотического, био-геоценотического и биосферного уровней организации в их взаимодействии с окружающей средой. В связи с этим выделяют следующие разделы биоэкологии: *экология особей (аут-экология, факториальная экология)*, *экология популяций (дем-экология, популяционная экология)*, *экология сообществ (синэ-экология)*. С биоэкологией тесно связано учение о биосфере (*глобальная экология*). Задачи биоэкологии — изучение двусторонних связей в системах организм — среда, популяция — среда, сообщество — среда, а также связей между особями в популяции и популяциями в сообществе.

В составе биоэкологии выделяют экологию систем ниже организменного уровня (*эндоэкологию*): *молекулярную экологию*; экологию клеток и тканей, в частности экологию канцерогенеза.

По отношению к систематическим группам живых организмов в составе биоэкологии выделяют *экологию прокариот, грибов, растений, животных*.

Геоэкология (*географическая, или ландшафтная, экология*) — раздел экологии, основанный на приложении экологических закономерностей к географическим процессам, применительно к экосистемам высоких уровней иерархии. Предметом изучения геоэкологии являются крупные экосистемы — биогеоценозы, биосфера.

В составе геоэкологии можно выделить ряд разделов. По отношению к типу ландшафта выделяют *экологию тундры, степи, пустыни* и др. ландшафтов. По отношению к средам выделяют *экологию суши, моря, пресных водоемов* и др. По отношению к особым географическим подразделениям выделяют *экологию Крайнего Севера, высокогорий, островов* и т.п.

Таким образом, по размерам объектов изучения выделяют следующие разделы экологии: *молекулярная экология* изучает взаимодействие биомолекул с окружающей средой; *экология клеток и тканей* изучает взаимодействие клеток и тканей с окружающей средой; *экология особей (аутоэкология, факториальная экология)* изучает взаимодействие организма с окружающей средой; *экология популяций (демэкология)* изучает взаимодействие между особями в популяции и популяций с окружающей средой; *экология сообществ (синэкология)* изучает взаимодействие между популяциями в сообществе и сообществ с окружающей средой; *биогеоценология* изучает биогеоценозы; *учение о биосфере (глобальная экология)* изучает биосферу Земли.

Прикладная экология разрабатывает принципы рационального использования природных ресурсов и сохранения среды жизни. Задача прикладной экологии — оптимизация взаимодействия природы и общества. Ее решение возможно только на основе знания и соблюдения законов, правил и принципов экологии и природопользования. Прикладная экология включает *промышленную (инженерную), сельскохозяйственную, промысловую, медицинскую, рекреационную, урбоэкологию* и т.д.

Тесно связаны между собой **экология человека** и **социальная экология**. Предметом их изучения является взаимодействие человека и человеческого сообщества со средой, только в первом случае подчеркивается биологическая составляющая человека, а во втором — социальная. Выделяют *экологию индивида (личности), социальных групп, человеческих популяций, человечества*.

Таким образом, в широком смысле современная **экология** - комплексная (междисциплинарная) наука, синтезирующая данные естественных и общественных наук о природе и взаимодействии природы и общества. Ее задача — изучение законов взаимодействия природы и общества и оптимизация этого взаимодействия.

Задачи экологии: изучение двусторонних связей между биологическими объектами разных уровней организации и средой; изучение механизмов адаптаций к среде; изучение механизмов устойчивости экосистем; изучение механизмов поддержания биоразнообразия; исследование продукционных процессов; моделирование экологических систем и процессов; изучение законов взаимодействия человеческого общества и природы, прогноз и оптимизация этого взаимодействия и др.

Методы экологических исследований. Современная экология располагает широким набором методов исследования. Основными являются следующие методы. *Метод наблюдения и описания* заключается в сборе и описании фактов. *Сравнительный метод* основан на анализе сходства и различий изучаемых объектов. *Исторический метод* изучает ход развития исследуемого объекта. *Метод эксперимента* дает возможность изучать явления природы в заданных условиях. *Метод моделирования* позволяет описывать сложные природные явления относительно простыми моделями.

Связь экологии с другими науками. Экология тесно связана с фундаментальными науками (математикой, физикой, химией), естественными (биологией, географией, геологией, почвоведением), общественными (экономикой, социологией, политологией, психологией), прикладными (охраной природы, биотехнологией, растениеводством).

Значение экологии. Экология является теоретическим фундаментом рационального природопользования и охраны природы. Экологические знания используются в сельском, лесном и промысловом хозяйстве, экономике, медицине, социологии и т.д. Достижения экологии применяются при решении глобальных проблем современности: взаимоотношения общества с окружающей средой, рационального природопользования и охраны природы, продовольственного обеспечения. Экология человека – комплексная наука, изучающая закономерности взаимоотношений человека с окружающей средой, вопросы народонаселения, сохранения и развития здоровья, совершенствование физических и психических возможностей человека.

Можно выделить экологию млекопитающих, экологию приматов и экологию человеческого вида.

Выделяют несколько основных уровней организации живого: популяционный, биоценотический, биогеоценотический и биосферный. В зависимости от объекта исследования, различают следующие разделы экологических наук:

экология популяций (демэкология), изучает процессы в популяциях, динамику их численности и т.п.;

экология биоценозов (биоценология или синэкология) изучает взаимодействия особей и популяций разных видов в сообществе (биоценозе);

экология биогеоценозов или экосистем (биогеоценология, или экосистемология) изучает структуру и функционирование экосистем (биогеоценозов);

экология биосферы (глобальная экология) изучает функционирование глобальной экосистемы - биосферы планеты Земля.

Первые ботанико-географические сообщения экологического характера связаны с такими центрами древней культуры, как Китай, Египет, Индия, Греция. Уже в работах Гиппократ (460 - 356 гг. до н.э.), Аристотеля (384 - 322 гг. до н.э.), Плиния Старшего (23 - 79 гг.) и других содержатся сведения экологического характера. Аристотель описал 500 известных ему видов животных.

В эпоху Возрождения продолжалось накопление данных о растительном и животном мире. Первые систематики в своих трудах приводят сведения экологического характера.

Объектами экологии являются экосистемы или их элементы. Главная цель - изучение особенностей и развития взаимосвязей между организмами. Исследование влияния природных и антропогенных факторов на функционирование экосистем и биосферы в целом.

Основные задачи общей экологии:

изучение с позиций системного подхода состояния современной биосферы планеты
прогноз динамики состояния биосферы во времени и пространстве

разработка путей гармонизации взаимоотношений общества и природы, сохранение способности биосферы к самовосстановлению

Одно из наиболее ранних направлений - ландшафтная экология - изучает приспособления организмов к разной географической среде.

Физиологическая экология исследует конкретные механизмы, с помощью которых осуществляется приспособление биологических систем разного уровня к условиям среды.

Важно направление эволюционной экологии, основной задачей которой служит выявление экологических закономерностей эволюционного процесса.

В основе экологии лежит концепция экосистемы. Экосистема - основная функциональная единица в экологии. Экосистема - сообщество живых организмов и среда их обитания, которые функционируют совместно.

Термин "экосистема" впервые был предложен в 1935 г. английским экологом А. Тэнсли.

Системный подход к изучению экосистем заключается в определении образующих ее составных частей и взаимодействия с ними объектов окружающей среды.

В современной экологии для анализа экосистем используют три группы методов исследований - полевые наблюдения, эксперименты в поле и лаборатории, моделирование.

В экосистеме следует видеть две компоненты: живую (биотическую) и неживую (абиотическую). Обе компоненты тесно связаны и взаимодействуют друг с другом. Абиотические компоненты лимитируют и регулируют жизнедеятельность и само существование живых организмов.

Пространственная структура биоценоза обуславливает образование так называемых топических связей. Биотоп представляет собой определенно-трехмерное пространство в экосистеме. В наземных экосистемах вертикальная структура хорошо прослеживается в лесных фитоценозах в виде ярусности. Горизонтальная структура биоценоза отражается в неравномерном распределении популяций по площади.

Экосистема - основная функциональная единица в экологии. Согласно общей теории систем экосистема обладает общими свойствами. К таким свойствам относятся: эмерджентность, принцип необходимого разнообразия элементов, устойчивость, принцип неравновесности, вид обмена веществ или энергии, эволюция.

Отличительной чертой любой системы является наличие у нее входа и выхода. Одно из свойств системы - иерархическая соподчиненность элементов. Главным критерием принадлежности к современной экологии является исследование надорганизменного уровня, имеющее целью найти место исследуемого явления в экосистеме. Любая экосистема является открытой системой, т. е. она должна получать и отдавать энергию.

Любая природная система может развиваться только за счет использования материально-энергетических и информационных возможностей окружающей среды. Абсолютно изолированное развитие невозможно.

Вещество, энергия, информация и качество отдельных природных систем взаимосвязаны настолько, что любое изменение одного из этих факторов вызывает функциональные, структурные, качественные и количественные изменения всех систем и их иерархии.

Принцип Ле-Шателье - Брауна: При внешнем воздействии, выводящем систему из состояния устойчивого равновесия, это равновесие смещается в сторону процесса, ослабляющего внешний эффект.

Принцип экономии энергии (Л.Онзагера): при вероятности развития процесса в некотором множестве направлений, допускаемых началами термодинамики, реализуется то, которое обеспечивает минимум рассеивания энергии.

Принцип сохранения упорядоченности (И.Пригожина): в открытых системах энтропия не возрастает, а уменьшается до тех пор, пока не достигается постоянная величина, всегда большая нуля.

Правило Шредингера: упорядоченность организма выше, чем у окружающей среды, и организм отдает в эту среду больше неупорядоченности, чем получает.

Закон максимализации биогенной энергии (энтропии) В.И.Вернадского - Э.С.Бауэра: Любая биологическая система, находясь в равновесии с окружающей средой и эволюционно развиваясь, увеличивает свое воздействие на среду, если этому не препятствуют внешние факторы.

Закон максимализации энергии экосистем: среди конкурирующих экосистем, возможных в данной среде, побеждает та, что наиболее эффективно использует энергию и информацию.

Закон оптимальности: состав и размер частей экосистем не могут быть произвольными, а должны обеспечивать оптимальное функционирование всей системы в данных условиях среды.

Закон необходимого разнообразия: ни одну эффективную и устойчивую экосистему невозможно построить из тождественных элементов.

Экосистема, потерявшая часть своих элементов, не может вернуться в первоначальное состояние.

Слабые воздействия могут и не вызывать ответных реакций природной системы, но, накопившись, они приведут к развитию бурного, непредсказуемого динамического процесса (Х.Боумен).

В биосфере выделяют четыре среды обитания живых организмов: водная, наземно-воздушная, почвенная, тело другого организма.

В понятие гидросферы включают все типы водоёмов. В ней выделяют Мировой океан, континентальные воды и подземные воды. Основная масса воды сосредоточена в водоемах океанического типа (71% поверхности Земли занимает Мировой океан, 5% - внутренние водоёмы).

Современная атмосфера по химическому составу относится к азотно-кислородному типу (азота 78,09%, кислорода 20,95%, аргона 0,93%, углекислого газа 0,03%, неона 0,0018%, гелия 0,00052%, метана 0,00015%). Свойства газовой оболочки Земли неодинаковы по вертикали.

Воздух как среда жизни обладает особенностями, направляющими эволюционное развитие обитателей этой среды. Так, высокое содержание кислорода определяет возможность формирования высокого уровня энергетического метаболизма

Литосфера - верхняя часть земной коры. Поверхностную часть литосферы называют почвой. Почва служит источником вещества для образования минералов, горных пород, полезных ископаемых и способствует переносу аккумулированной солнечной энергии в глубокие слои литосферы. В почве, как и в гидросфере наблюдается вертикальная

структурированность. В почве возможно обитание организмов, дышащих как по водному, так и по воздушному типу. Микроорганизмы встречаются по всей её толщине, растения связаны лишь с наружными горизонтами. Беспозвоночные животные обитают главным образом в верхних горизонтах почвы.

Таким образом, общая толщина биосферы составляет не более 30 км.

Постоянство внутренних параметров организма (гомеостаз) позволяет использование его другими организмами в качестве среды постоянного или временного обитания. Группа живых организмов, наиболее полно освоивших эту среду обитания - вирусы.

Помимо паразитов, различные симбионты обитают в(на) теле живых организмов (кишечные бактерии, микроорганизмы кожи и т.п.), что приносит взаимную или одностороннюю выгоду взаимодействующим видам.

По отношению к экосистеме экологические факторы делят на внешние (экзогенные, или энтопические) и внутренние (эндогенные). К внешним относят солнечную радиацию, атмосферные осадки, атмосферное давление, скорость ветра и течений и т. д. К внутренним факторам относятся численность и биомасса популяций, количество химических веществ и т. п.

Важным классификационным показателем является временная динамика экологических факторов.

По критерию "жизни", экологические факторы делят на биотические и абиотические.

В последние десятилетия все чаще употребляется термин антропогенные факторы (вызванные человеком) их противопоставляют природным (естественным) факторам.

Не все экологические факторы: свет, температура, влажность, наличие солей, обеспеченность биогенными элементами и т. д. - одинаково важны для успешного выживания организма. Взаимоотношения организма со средой представляют собой сложный процесс.

Идея о том, что выносливость организма определяется самым слабым звеном среди всех его потребностей, впервые была высказана К. Либихом в 1840 г.

Современная формулировка закона Ю.Либиха: Жизненные возможности экосистемы лимитируются теми из экологических факторов среды, количество и качество которых близки к необходимому экосистеме минимуму, снижение их ведет к гибели организма или разрушению экосистемы.

Представления о лимитирующем влиянии максимума наравне с минимумом называют закон толерантности.

Закон толерантности, сформулированный В. Шелфордом, был дополнен рядом положений:

организмы могут иметь широкий диапазон толерантности в отношении одного фактора и узкий - в отношении другого;

наиболее широко распространены организмы с большим диапазоном толерантности;

диапазон толерантности для одного экологического фактора может зависеть от других экологических факторов;

если условия по одному экологическому фактору не оптимальны для вида, то это сказывается и на диапазоне толерантности для других экологических факторов;

пределы толерантности существенно зависят от состояния организма; так, пределы толерантности для организмов в период размножения или на стадии личинки обычно уже, чем для взрослых особей;

в природных популяциях существенное влияние на диапазон толерантности могут оказывать межпопуляционные отношения (конкуренция, хищничество, паразиты и т. п.).

Солнечная радиация относится к числу факторов, сыгравших ключевую историческую роль в эволюции биосферы.

Солнечный свет представляет собой электромагнитное излучение с различными длинами волн.

Энергия радиации, поступающая в экосистему, претерпев ряд промежуточных превращений, расходуется в экосистеме на нагревание, турбулентную теплопередачу в атмосферу, фотосинтез, транспирацию.

Пределы обитания живых существ на Земле значительно уже зарегистрированных во Вселенной: чаще всего от -200°C до $+100^{\circ}\text{C}$.

Изменчивость температуры, временная и пространственная, является мощным экологическим фактором среды. Живые организмы приспосабливаются к различным температурным условиям; одни могут жить при постоянной или относительно постоянной температуре, другие лучше адаптированы к колебаниям температуры.

Воздействие температурного фактора на организмы сводится к его влиянию на скорость обмена веществ.

Реакция конкретного вида на температуру не постоянна и может изменяться в зависимости от времени воздействия температуры окружающей среды и ряда других условий.

При низких температурах обмен замедляется или даже приостанавливается, происходит образование кристаллов льда внутри клеток, что приводит к их разрушению.

Морозоустойчивые растения выдерживают полное зимнее промерзание благодаря ультраструктурным перестройкам, направленным на обезвоживание клеток. Семена выдерживают температуры, близкие к абсолютному нулю.

Количество осадков зависит в основном от перемещения воздушных масс.

Влажные ветры, дующие с океана, оставляют большую часть своей влаги на обращённых к океану склонах, в результате за горами создаётся "дождевая тень", способствующая формированию пустыни.

Влажность характеризует содержание водяного пара в воздухе. Количество пара в воздухе зависит от температуры и давления.

Наземным организмам приходится экономить воду, но их способности в этом отношении сильно варьируют. Животные теряют влагу с испарениями, а также путём выделения конечных продуктов обмена веществ.

Совершенно по-другому сложились адаптации у растений, поскольку они лишены способности передвигаться. Вода, поступающая из почвы в растения, почти полностью испаряется через поверхность листьев. Это явление называется транспирацией.

В природных условиях влажность меняется в течение суток: она повышается ночью и снижается днем.

Водный обмен теснейшим образом связан с солевым. Он приобретает особое значение для водных организмов.

У большинства морских организмов внутриклеточная концентрация солей близка к таковой в морской воде.

Наземные организмы имеют в той или иной мере специализированные структурно-функциональные образования, обеспечивающие водно-солевой обмен. Известны многочисленные варианты приспособлений к солевому составу среды и его изменениям у обитателей суши.

Эти приспособления становятся решающими в тех случаях, когда вода является лимитирующим фактором жизни.

Распространение и численность популяций существенно зависит от реакции почвы или водной среды.

Снижение рН ниже 3, также как повышение выше 9, приводит к повреждению протоплазмы корней большинства сосудистых растений.

Изменение рН в почве вызывает ухудшение условий питания.

Для многих видов организмов, как бактерий, так и высших животных и растений, концентрация кислорода и двуокиси углерода являются лимитирующими факторами.

В водных экосистемах количество и состав газов, растворенных в воде, сильно варьирует.

В целом для всех живых существ кислород и углекислый газ, несомненно, являются лимитирующими факторами существования. Диапазоны величин этих факторов, сложившиеся в ходе эволюции, довольно узки. Концентрации кислорода, необходимые для дыхания, достаточно постоянны и закрепились в ходе эволюции.

В наземных и водных экосистемах важнейшую роль в их продуктивности играет энергия Солнца, т.е. количество поступающей солнечной радиации - основа фотосинтеза, в результате которого автотрофами образуется первичная продукция.

Значительную роль играет сезонность, поскольку вклад перечисленных факторов в разное время года различен.

Большую роль играют сезонные различия освещённости и температуры. В большинстве озёр и морей умеренных широт за сезон отмечается два пика биомассы водорослей, достигающих часто уровня "цветения".

Положение каждого вида и популяции в биоценозе зависит от наличия необходимых для их жизнедеятельности условий среды, прежде всего абиотических факторов, а также от взаимоотношений с другими видами и популяциями. Таким образом, каждый вид занимает определённое положение (экологическую нишу).

Впервые представления об экологических нишах как месте обитания и некоторых биологических потребностях были сформулированы американским зоологом Дж. Гриннелом.

Сосуществование различных видов и популяций в экосистеме приводит к образованию связей, в основе которых лежит питание и местообитание. Соответственно их называют трофическими и топическими. На этой основе возникают различные типы отношений между видами. Они могут быть прямыми или косвенными.

Такие связи могут быть выгодными или невыгодными для участников.

У высших животных конкурентное вытеснение с территории обычно осуществляется с помощью агрессии, маркировки участков, демонстративного поведения.

Отсутствие более или менее значимых биологических влияний между видами в пределах экологической ниши называют нейтрализмом. Чаще всего нейтрализм свойственен видам, относящимся к разным трофическим уровням.

Прежде всего делят население на флору и фауну.

Группы организмов в пределах биоценоза, которые выделяют на основе трофических и топических взаимосвязей, составляют так называемые консорции, а на основе функциональных связей - гильдии.

Используя другие критерии, например, химические круговороты веществ, можно выделить такие структурные компоненты экосистемы, как неорганические и органические вещества.

Антропогенным фактором называют совокупность экологических факторов и воздействий, обусловленных человеческой деятельностью в экосистемах и биосфере в целом.

Преобразования ландшафтов в города и иные поселения человека, в сельскохозяйственные угодья и промышленные комплексы охватило уже более 20 % территории суши. Количество перемещаемого в процессе производственной деятельности вещества в наше время на порядок выше величин естественных рельефообразующих процессов. Расход кислорода в промышленности и транспорте составляет в масштабе всей биосферы порядка 10 % планетарной продукции фотосинтеза.

В наши дни воздействие человека на природные системы становится направляющей силой дальнейшей эволюции экосистем.

Эксплуатация природных ресурсов может иметь разные экологические последствия в зависимости от количества ресурсов.

Различного рода загрязнения атмосферы, почвы и гидросферы определяются выбросом отходов, содержащих вещества, не имеющие природных разрушителей и обладающие токсическим действием на живые организмы.

Промышленное влияние на атмосферу включает изменение её естественного газового состава

Промышленная деятельность человека приводит и к загрязнению почв. Загрязнение почвы происходит и в результате сельскохозяйственной деятельности.

Одной из острейших проблем современности стало загрязнение пресных вод. Особенно широко распространено и весьма опасно загрязнение морских вод нефтепродуктами.

В современных условиях антропогенное изменение ландшафтов представляет собой наиболее мощный и постоянный фактор, оказывающий влияние на видовой состав, структуру и экологические связи в экосистемах.

Одна из наиболее обычных форм антропогенного изменения ландшафта - его упрощение, создание "ландшафтной монотонности" и на этой основе - разрушение сложных экосистем с заменой их более простыми.

Несомненно, на изменении экосистем сказываются не только вносимые в них новые элементы, но и преобразование самих исходных сообществ под действием хозяйственной деятельности.

Популяцией называют наименьшую экологическую единицу вида - совокупность особей одного вида, живущих на одной территории длительное время и свободно скрещивающихся.

Кривыми выживания называются зависимости количества выживших особей популяции от их возраста.

Межвидовые отношения в конкретных биоценозах реализуются через сложные формы взаимодействия популяций разных видов.

В основе их лежат трофические связи.

Антибиоз - крайнее выражение конкурентных отношений, при котором какой-либо вид полностью препятствует возможности поселения особей других видов в пределах определённой зоны влияния.

Нейтрализм - тип отношений между видами, при котором они не формируют значимых форм прямых взаимодействий.

Симбиоз - система отношений, при которой формируются тесные функциональные взаимодействия, выгодные для обоих видов.

Элементарной структурной единицей биосферы является биогеоценоз. Это понятие было введено В.Н. Сукачевым в 1940 г. По его определению, биогеоценоз - это совокупность на известном протяжении земной поверхности однородных природных явлений.

Биогеоценоз состоит из ряда компонентов, взаимообуславливающих существование друг друга:

Сообщества растительных организмов, обеспечивающего органическим веществом и энергией все живущее здесь население - продуцентов, т.е. фитоценоза.

Биокомплексы животных организмов (беспозвоночных и позвоночных), обитающих в почве и надпочвенной среде и живущих за счет питательных веществ, созданных продуцентами - консументов, т.е. зооценоза.

Микроорганизмов (бактерий, грибов, актиномицетов и т.д.), живущих в почве, в воздушной и водной среде и разлагающих органические соединения до минимального состояния - редуцентов, т.е. микробиоценоза.

Эти три, связанные между собой, биологических компонента биогеоценоза образуют единство более высокого ранга - биоценоз.

В зависимости от выполняемых функций в отношении питания, все популяции разделяют на три основные группы: продуценты, консументы и редуценты.

Первый трофический уровень образуют автотрофные организмы (автотрофы). Они создают уровень первичной продукции и являются первичными продуцентами. Именно они утилизируют внешнюю энергию солнца, создают массу органического вещества

К числу первичных продуцентов относятся растения, фотоавтотрофные бактерии, а также некоторые хемосинтезирующие бактерии. В отличие от растений, бактерии, грибы и животные не способны строить своё тело из простых химических веществ.

Они получают энергию, питаясь растениями или другими организмами. Таким образом, они строят своё тело за счёт автотрофных организмов.

Количество биомассы, создаваемой на этом уровне, называют вторичной продукцией.

Эту группу организмов объединяют во второй трофический уровень, который представлен так называемыми консументами.

Гетеротрофы в основном представлены животными, бактериями и грибами, получающими энергию путём усвоения органических веществ, разложения мёртвых тканей. В этой группе выделяют несколько порядков: консументы первого порядка, второго порядка и т. д.

Взаимоотношения между видами разных трофических уровней образуют систему трофических цепей. Их рассматривают как особую структурную единицу экосистемы - её пастбищные цепи.

Процессы деструкции и минерализации органических веществ образуют так называемые цепи разложения.

Совокупность трофических цепей формирует трофическую структуру экосистемы (биоценоза).

Изменение видовой структуры и биоценотических процессов в экосистеме называют сукцессией экосистемы. Сукцессия завершается формированием нового сообщества, которое адаптировано к климатическим условиям.

Если сукцессия происходит вследствие внутренних взаимодействий, то её называют аутогенной, если она является результатом внешнего воздействия - аллогенной. Аутогенные и аллогенные сукцессии обычно связаны причинно-следственными отношениями и могут переходить одна в другую.

Теоретически аутогенное развитие экосистемы должно привести её к стабильному состоянию - климаксу.

Согласно концепции экологических модификаций, экологические модификации представляют собой единую взаимообусловленную систему приспособлений, включающую различные способы достижения соответствия интенсивности и характера метаболизма биоценоза с изменяющимися условиями среды.

Биосфера - "область жизни", пространство на поверхности земного шара, в котором распространены живые существа (Э. Зюсс 1875г.).

Развёрнутое учение о биосфере было разработано акад. В.И.Вернадским. Он рассматривал биосферу как оболочку Земли, населённую живыми организмами и продукты их жизнедеятельности, подчёркивая также, что состав биосферы определяется деятельностью живых организмов, является результатом их совокупной химической активности в настоящем и прошлом.

В рамках концепции биосферы, деятельность живых организмов, населяющих разные среды, интегрируется на уровне биосферы. Основной её функцией является поддержание жизни благодаря непрерывному потоку вещества и энергии. Тесная связь биотической и абиотической составляющей экосистемы является главным принципом её организации и выделения как целостного образования.

Движение химических элементов и неорганических соединений, используемых для жизни и циркулирующих в биосфере, называют круговоротом элементов питания или круговоротом биогенных элементов.

В глобальном масштабе биохимические круговороты воды и углекислого газа имеют наиболее важное значение для человечества.

Накопление СОв глобальном масштабе не представляется реальным, но в городах, где воздух застаивается, имеет место повышение концентрации этого соединения, что негативно влияет на здоровье людей.

Фонд воды в атмосфере невелик, и скорость её оборота выше, а время пребывания меньше, чем СО₂. Как и на круговорот СО₂, деятельность человека оказывает влияние на круговорот воды. С энергетической точки зрения можно выделить две части круговорота СО₂: "верхнюю", которая приводится в движение Солнцем, и "нижнюю", в которой выделяется энергия.

В экологическом плане особое внимание следует обратить на два аспекта круговорота воды. Во-первых, море за счёт испарения теряет больше воды, чем получает с осадками, то есть значительная часть осадков, поддерживающих экосистемы суши, в том числе и агроэкосистемы, состоит из воды, которая испарилась с поверхности моря. Во-вторых, в результате деятельности человека возрастает поверхностный сток и сокращается пополнение фонда грунтовых вод.

Азот, как и углерод, входит в состав атмосферного воздуха и присутствует в нем в виде молекул. Он играет важную роль в жизнедеятельности организмов. Как и кислород, азот необходим для дыхания животных. Азот входит в состав многих органических соединений, прежде всего белка.

Образующиеся в растениях азотсодержащие органические соединения по трофическим цепям попадают в организм гетеротрофов (животных), а также в почву - после отмирания растений. В почве они подвергаются распаду при участии сапрофагов, минерализуются и используются затем другими растениями. Конечным звеном разложения являются организмы-аммонификаторы, образующие аммиак (NH₃).

Таким образом цикл круговорота азота в почве поддерживается постоянно.

Фосфор также является элементом, необходимым для питания живых организмов, играет важнейшую роль в росте и развитии растений. Резервуаром фосфора, в отличие от азота, служит не атмосфера, а горные породы и другие отложения, образовавшиеся в прошлые геологические эпохи. Он попадает в гидросферу в ходе их эрозии, отлагается в виде осадков на мелководьях, частично осаждаются в глубоководных илах.

Выведение фосфора из круговорота происходит вследствие его накопления в донных осадках.

Минеральная сера попадает в почву в результате естественного разложения серного и медного колчеданов в горных породах. Она переносится с атмосферными осадками и попадает в наземные и водные экосистемы. Для круговорота серы характерен обширный резервный фонд в почве и отложениях и меньший фонд - в атмосфере.

Сера является компонентом белков и входит в состав ряда аминокислот: цистина, цистеина, метионина. Эти аминокислоты синтезируются растениями, использующими минеральную серу.

При определении функции и структуры экосистемы наряду с другими факторами важное значение имеет оценка скорости обмена или переноса веществ.

Время оборота - обратная величина, обозначающая время, необходимое для полной смены всего количества этого вещества в данном компоненте системы.

Под ноосферой понимают ту область биосферы, которая находится под влиянием человеческой активности, и поэтому многие её процессы в принципе могут быть управляемы и направляемы человеком. Учение о ноосфере часто называют биосферно-ноосферной концепцией Вернадского и трактуют как переход от биосферы к ноосфере.

В ранних работах В.И. Вернадский определял биосферу лишь как область Земли, охваченную жизнью, то впоследствии он уже использовал более точное понятие живого вещества.

Если, по В.И.Вернадскому, земная кора представляет собой остатки былых биосфер, и живое вещество, и косная материя, объединённые цепью прямых и обратных связей,

образуют современную биосферу как единую систему, то человек и природная среда также создаёт единую систему - ноосферу.

В концепции в полной мере представлен один аспект современного этапа взаимодействия человека и природы - глобальный характер единства человека и природной среды.

Рассмотрим их в видении Н.Ф.Реймерса, изложенному в его последний монографической работе (1994):

- изменение климата (геофизики Земли), обусловленная усилением теплового эффекта, выбросами метана и других малых газов, аэрозолей, лёгких радиоактивных газов, уменьшением концентрации озона в тропосфере и стратосфере;

- засорение и прочие загрязнения космического пространства;

- общее ослабление стратосферного экрана, образование большой озоновой "дыры" над Антарктидой, небольших "дыр" над другими регионами планеты;

- загрязнение атмосферы кислотными осадками;

- загрязнение океана, захоронение в нем (дампинг) отравляющих и радиоактивных веществ, насыщение его углекислым газом из атмосферы, поступление антропогенных нефтепродуктов, некоторых загрязняющих веществ, в особенности трудных металлов и сложных органических соединений, разрыв нормальных экологических связей между океаном и водами суши вследствие строительства дамб на реках;

- истощение и загрязнение поверхностных вод суши, континентальных водохранилищ и водотоков, подземных вод, нарушение баланса между поверхностными и подземными водами;

- радиоактивное загрязнение локальных участков и некоторых регионов, Чернобыльской аварией и испытанием атомного оружия;

- изменение геохимии отдельных регионов планеты вследствие рассеивания тяжёлых металлов, и концентрация их на поверхности земли;

- накопление на поверхности суши ядовитых и радиоактивных веществ, бытовых и промышленных отходов, особенно тех, которые практически не разлагаются и очень устойчивы;

- нарушение регионального и глобального экологического равновесия, соотношения компонентов экосистем (сдвиг экологического баланса между океаном, прибрежными водами и впадающими в него водотоками);

- опустынивание планеты в новых регионах, расширение уже существующих пустынь, углубление самого процесса опустынивания;

- сокращение площадей тропических и северных лесов, что приводит к дисбалансу круговорота кислорода и исчезновению видов;

- абсолютное перенаселение Земли и относительная чрезмерная заселённость некоторых регионов планеты, ухудшение среды жизни.

Охрана видов и целых экосистем необходима по многим причинам. Во-первых, биоразнообразие живых организмов составляет одно из главных условий устойчивости биосферы во времени. Объединённость экосистем вследствие сокращения численности особей или уменьшения количества видов нарушает их устойчивость и вызывает снижение биохимической активности.

Во-вторых, естественные биоценозы следует охранять, поскольку из них мы черпаем материалы для улучшения сортов растений и пород сельскохозяйственных животных, производства химических препаратов для борьбы с вредителями и для производства лекарственных веществ.

Природоохранные мероприятия не ограничиваются защитой отдельных видов, под защиту берутся целые экосистемы, которые включают в состав заповедников, национальных парков, заказников, резерватов.

Интродукция (введение) - переселение видов растений и животных в места, где они раньше не жили.

На отдельных островах и континентах состоялась почти полная замена эндемических (коренных) видов интродуцентами. Процесс интродукции не прекращается.

Согласно экспертным оценкам, популяции людей, одновременно проживавших на Земле 1 млн. лет назад, насчитывали 100 тыс. индивидов. Ко времени появления *Homo sapiens* - около 500 тыс., 30 - 20 лет назад - примерно 5 млн.

В последние годы рост численности приблизился к линейному со средним значением абсолютного прироста около 86 млн. человек в год. По прогнозам Фонда народонаселения, темп сохранится до 2015 г., когда общая численность людей достигнет 7,5 млрд.

Рост численности населения в XX веке назван "демографическим взрывом".

На протяжении последних лет в динамике здоровья населения Украины наметился ряд отрицательных тенденций, в определённой мере связанных с неудовлетворительной экологической ситуацией.

В Украине с начала 90-х годов отсутствует естественный прирост населения, а продолжительность жизни на 6 лет ниже, чем в развитых странах.

В конце XX столетия коэффициент рождаемости в Украине был одним из наиболее низких в Европе и в мире.

Техногенезом в истории цивилизации называют создание техники и технологий, создание человеком все более совершенных орудий и устройств для воздействия на окружающий мир с целью производства и потребления благ. Основные тенденции техногенеза:

За последние 100 лет мировое энергопотребление увеличилось в 12 раз. Потребление энергии росло вдвое быстрее, чем население Земли.

В структуре топливного баланса произошёл переход от использования дров и угля к преобладанию углеводородного топлива - нефти и газа.

Увеличилась добыча и переработка минеральных ресурсов - руд и нерудных материалов. Производство цветных металлов возросло за столетие в восемь раз и достигло в начале 80-х 850 млн. т/год. В 40-х годах началась и стремительно возросла добыча урана.

В XX веке значительно вырос объем и изменилась структура машиностроения, увеличивались число и единичная мощность производимых машин и агрегатов.

Техносфера - это глобальная совокупность орудий, объектов, материальных процессов и продуктов общественного производства, или пространство геосфер Земли, находящееся под воздействием производственной деятельности человека и занятое её продуктами.

Функциональной единицей техносферы является природно-промышленная система. Природно-промышленные системы - это комплекс хозяйственных и промышленных объектов, находящийся во взаимосвязи с окружающей природной средой.

Составные части природно-промышленных систем - объекты промышленности, сельского хозяйства, коммунально-бытовой сферы, объекты природоохранного назначения и окружающая природная среда. Среда обитания человека по сравнению со средой обитания других живых существ - очень сложное переплетение взаимодействующих естественных и антропогенных факторов, причем этот набор в разных местах резко различается.

У человека имеется 3 среды обитания:

- 1) природная;
- 2) социальная;
- 3) техногенная.

Критерий качества среды обитания человека - состояние его здоровья.

В отличие от всех других существ человек имеет двойственный характер с точки зрения экологии: с одной стороны, человек является объектом различных факторов среды (солнечный свет, другие существа), с другой - человек сам является экологическим (антропогенным) фактором.

2. Общая характеристика среды обитания людей. Экологический кризис

Среда – это совокупность факторов и элементов, воздействующих на организм в месте его обитания. Любое живое существо живет в условиях постоянного изменения факторов среды, при-спосабляясь к ним и регулируя свою жизнедеятельность в соответствии с этими изменениями. Живые организмы существуют как подвижные системы, открытые потоку энергии и информации из окружающей среды. На нашей планете живые организмы освоили четыре основные среды обитания, каждая из которых отличается совокупностью специфических факторов и элементов, воздействующих на организм. Жизнь возникла и распространилась в водной среде. Впоследствии живые организмы вышли на сушу, овладели воздушной средой, заселили почву. Природная среда представляет человеку условия обитания и ресурсы для жизнедеятельности. Развитие хозяйственной деятельности человека улучшает условия его существования, но требует увеличения расходования природных, энергетических и материальных ресурсов. В ходе промышленного и сельскохозяйственного производства образуются отходы, которые в совокупности с самими производственными процессами нарушают и загрязняют биогеоценозы, постепенно ухудшая условия обитания человека.

Биологические факторы, или движущие силы эволюции, являются общими для всей живой природы, в том числе и для человека. К ним относят наследственную изменчивость и естественный отбор.

Приспособление организмов к воздействию факторов окружающей среды называется адаптацией. Способность к адаптации – одно из важнейших свойств живого. Выживают только приспособленные организмы, приобретающие в процессе эволюции признаки, полезные для жизни. Эти признаки закрепляются в поколениях благодаря способности организмов к размножению.

Пути воздействия человека на природу. Экологический кризис

Человек как антропогенный фактор оказывает огромное влияние на природу.

Изменения среды в результате воздействия антропогенных факторов:

- 1) изменение структуры земной поверхности;
- 2) изменение состава атмосферы;
- 3) изменение круговорота веществ;
- 4) изменение качественного и количественного состава флоры и фауны;
- 5) парниковый эффект;
- 6) шумовое загрязнение;
- 7) военные действия.

Нерациональная деятельность человека привела к нарушениям всех компонентов биосферы. Атмосфера

Основные источники загрязнения – автомобили и промышленные предприятия. Ежегодно в атмосферу выбрасывается 200 млн тонн угарного и углекислого газа, 150 млн тонн оксидов серы, 50 млн тонн оксидов азота. Кроме того, в атмосферу выбрасывается большое количество мелкодисперсных частиц, образующих так называемый атмосферный аэрозоль. За счет сжигания угля в атмосферу поступают ртуть, мышьяк, свинец, кадмий в количествах, превышающих их вовлечение в круговорот веществ. В воздух поднимается большое количество пыли в экологически грязных районах, которая задерживает 20–50 % солнечного света. Повышение концентрации углекислого газа в атмосфере, возросшее за последние 100 лет на 10 %, препятствует тепловому излучению в космическое пространство, вызывая парниковый эффект.

Гидросфера

Основной причиной загрязнения водного бассейна является сброс неочищенных сточных вод промышленных и коммунальных предприятий, а также сельскохозяйственных угодий. Смыв в реки минеральных удобрений и ядохимикатов служит причиной ухудшения качества питьевой воды и гибели многих видов водных животных. Возрастает уровень загрязненности Мирового океана с речным стоком, атмосферными осадками, добычей

нефти на океанском шельфе. В воду попадает огромное количество свинца, нефти и нефтепродуктов, бытовых отходов, пестицидов.

Литосфера

Плодородный слой почвы формируется длительное время, а благодаря выращиванию сельскохозяйственных культур из почвы ежегодно изымаются десятки миллионов тонн калия, фосфора и азота – основных элементов питания растений. Истощения почвы не происходит, если вносятся органические и минеральные удобрения. Если же не проводится подкормка растений и не соблюдается севооборот, то плодородный слой сокращается до минимума. Неблагоприятное воздействие оказывает и искусственное орошение почв, так как чаще всего происходит заболачивание или засоление поверхностного слоя почвы. В числе антропогенных изменений почвы большое значение имеет эрозия – разрушение и снос верхнего плодородного слоя почвы. Трактор К-700 за один сезон превращает в пыль слой почвы, на образование которого требуется 5 лет. Существует ветровая и водная эрозия. Водная эрозия наиболее разрушительна, развивается при неправильной обработке земли.

Экологический кризис

Экологический кризис – это нарушение взаимосвязей внутри экосистемы или необратимые явления в биосфере, вызванные деятельностью человека. По степени угрозы для жизни человека и развития общества различают неблагоприятную экологическую ситуацию, экологическое бедствие и экологическую катастрофу.