



БИОЛОГИЧЕСКИЙ  
ФАКУЛЬТЕТ  
МГУ ИМЕНИ  
М.В. ЛОМОНОСОВА

*teach-in*  
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

# 100 ЧАСОВ ШКОЛЬНОЙ БИОЛОГИИ. ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ

ДУБЫНИН  
ВЯЧЕСЛАВ АЛЬБЕРТОВИЧ

БИОФАК МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН  
СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ  
ПРОФ. РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ  
СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ.  
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ  
НА [VK.COM/TEACHINMSU](https://vk.com/teachinmsu).

ЕСЛИ ВЫ ОБНАРУЖИЛИ  
ОШИБКИ ИЛИ ОПЕЧАТКИ,  
ТО СООБЩИТЕ ОБ ЭТОМ,  
НАПИСАВ СООБЩЕСТВУ  
[VK.COM/TEACHINMSU](https://vk.com/teachinmsu).



БЛАГОДАРИМ ЗА ПОДГОТОВКУ КОНСПЕКТА  
СТУДЕНТА ФИЛОСОФСКОГО ФАКУЛЬТЕТА МГУ  
**КУДБА ВЛАДИСЛАВА НОДАРИЕВИЧА**



## Содержание

<b>Лекция 1. Вода и минеральные соли. Органические соединения: общие принципы.</b>	<b>7</b>
.....	7
Макроэлементы .....	7
Микроэлементы .....	16
Углеводороды .....	18
<b>Лекция 2. Углеводы: от глюкозы к полисахаридам.</b>	<b>24</b>
Глюкоза и её производные .....	24
Крахмал .....	28
Целлюлоза .....	31
Разнообразии углеводов .....	33
<b>Лекция 3. Липиды. Аминокислоты.</b>	<b>43</b>
Триглицериды .....	43
Фосфолипиды .....	46
Антиоксидантная система .....	48
Функции липидов .....	50
Белки – полимеры аминокислот .....	56
<b>Лекция 4. Белки («протенины»): строение и функции.</b>	<b>62</b>
Структурные уровни организации белка .....	62
Белки-ферменты .....	68
Транспортные белки.....	71
Белки-ферменты .....	76
Защитные белки.....	78
Двигательные белки .....	79
Структурные белки .....	80
Другие группы белков.....	81
<b>Лекция 5. Нуклеотиды, ДНК, репликация.....</b>	<b>83</b>
Общая структура нуклеотидов.....	84
Двойная спираль ДНК.....	87
Репликация ДНК.....	91
<b>Лекция 6. Транскрипция, типы РНК.....</b>	<b>102</b>
Транскрипция РНК на ДНК.....	103
Механизмы регуляции генов.....	107
Основные типы РНК .....	113
Некоторые другие функции РНК.....	120

<b>Лекция 7. Трансляция, генетический код.....</b>	<b>122</b>
Участники процесса трансляции .....	122
Генетический код и его свойства .....	125
Строение рибосомы.....	129
Стадии трансляции .....	131
<b>Лекция 8. Вирусы.....</b>	<b>139</b>
ДНК- и РНК-вирусы.....	140
Классификации вирусов .....	142
Жизненный цикл вируса .....	145
Этапы жизненного цикла вируса .....	146
Бактериофаги .....	157
<b>Лекция 9. Строение клетки (основы цитологии).....</b>	<b>160</b>
Эукариотическая клетка .....	171
<b>Лекция 10. Митохондрии.....</b>	<b>178</b>
Клеточный метаболизм.....	179
Строение митохондрии .....	181
Теория симбиогенеза.....	183
Гликолиз .....	188
Цикл Кребса .....	191
Окислительное фосфорилирование .....	194
<b>Лекция 11. Пластиды. Фотосинтез. Хемосинтез. ....</b>	<b>197</b>
Устройство пластид.....	197
Стадии фотосинтеза .....	201
Хлоропласты .....	204
Процессы световой фазы фотосинтеза .....	209
Процессы темновой стадии фотосинтеза .....	213
<b>Лекция 12. Размножение клеток: митоз .....</b>	<b>215</b>
Смысл митоза.....	215
Стадии митоза .....	216
Работа кинетохора .....	221
Центриоли .....	225
Специфика стадий митоза .....	226
Разделение клетки .....	229
Значение митоза в жизни клетки .....	231
<b>Лекция 13. Мейоз и половое размножение.....</b>	<b>234</b>



---

Стадии мейоза.....	240
Первое деление мейоза .....	242
Второе деление мейоза .....	254
Роль мейоза в жизни организмов.....	256
Три типа циклов полового размножения .....	258
<b>Лекция 14. Гаметогенез и оплодотворение. ....</b>	<b>265</b>
Сперматогенез.....	271
Овогенез .....	279
Оплодотворение.....	285
Онтогенез: индивидуальное развитие организма.....	288
Эмбриогенез.....	290
Разнообразиие бластул.....	294
Классификация яйцеклеток .....	297
<b>Лекция 15. Эмбриогенез.....</b>	<b>300</b>
Варианты гастрюляции .....	302
Пути образования мезодермы .....	308
Нейруляция (гистогенез) .....	310
Органогенез.....	313
Эмбриональная индукция.....	315
Этапы развития эмбриона человека .....	321
Гастрюляция у человека .....	323
Образование плаценты.....	324
Искусственное оплодотворение .....	325
Партеногенез.....	328
Онтогенез .....	331
<b>Лекция 16. Генетика. Работы Грегора Менделя.....</b>	<b>334</b>
Изменчивость.....	341
Методы генетики .....	343
Изучение наследования .....	345
<b>Лекция 17. Неполное доминирование. Дигибридное скрещивание. Решение задач.</b> .....	<b>360</b>
Дигибридное скрещивание.....	360
Анализирующее скрещивание .....	361
Моногибридное скрещивание .....	362
Резус-фактор .....	367
Летальные гены .....	369
Аллельные взаимодействия.....	370

---

Дигибридное скрещивание: 3-й закон Менделя.....	385
Цитологические основы независимого наследования.....	388
Задачи на дигибридное скрещивание.....	389
<b>Лекция 18. Сцепление генов. Закон Моргана. Кроссинговер.....</b>	<b>392</b>
Дигибридное скрещивание (завершение).....	392
Задачи на дигибридное скрещивание.....	398
Сцепление генов.....	404
Эксперименты Томаса Моргана.....	405
<b>Лекция 19.....</b>	<b>420</b>

## Лекция 1. Вода и минеральные соли. Органические соединения: общие принципы.

Мы продолжаем наш курс школьной биологии и сегодня открываем раздел «Общая биология», в ходе которого мы познакомимся с самыми разными аспектами деятельности живых организмов, начиная с молекулярного уровня. Сегодняшняя наша тема посвящена различным элементам, химическим веществам, как неорганическим, так и органическим. Соответственно сегодня мы поговорим о воде, о различных солях, вспомним основы органической химии с тем, чтобы на следующих занятиях уже начать разговор об углеводах, липидах, белковых молекулах и нуклеиновых кислотах. Затем мы перейдём к жизни клетки и её процессам, что перетекает в разделы эмбриогенеза и генетики. Ну а заключительные занятия цикла будут посвящены вопросам эволюции и экологии.

Химия и биология едины во многих своих разделах. На самом деле само разделение на химию и биологию очень условно. Молекулы – это составные части живых организмов, которые синтезируют и используют различные вещества. Поэтому данные дисциплины тесным образом связаны, и я призываю с вниманием отнестись к базовым знаниям из области химии.

### Макроэлементы

Иллюстрация (Рис. 1.1.) изображает процессы обмена веществ. Вода, а стало быть, и **кислород с водородом** – это основные элементы, составляющие наш организм. Но ключевую роль в живых организмах и органических молекулах играет **углерод (С)**. Собственно, *кислород* (которого в живых организмах около 65-70%), *углерод* (около 18%), *водород* (около 10%) и *азот* (2-3%) – это **главные биогенные элементы**, то есть молекулы, образующие основные типы органических молекул. К этой большой четвёрке следует, конечно, добавить серу (S), которая входит в состав всех белков (2 из 20 аминокислот содержат серу) и фосфор (P), являющийся важнейшим компонентом нуклеиновых кислот, ДНК и РНК (около 0,5%).

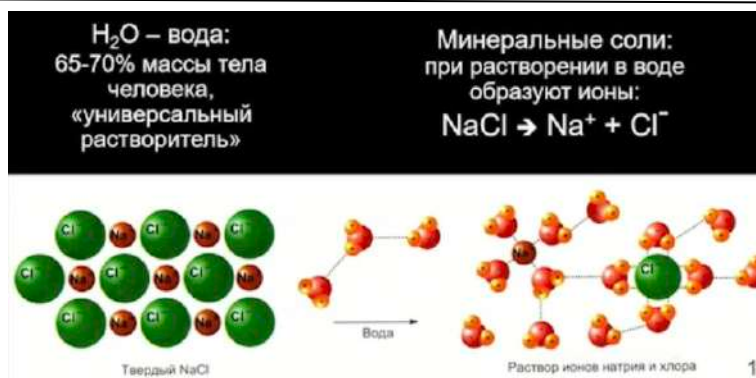


Рисунок 1.1. Вода и минеральные соли

А если посмотреть на таблицу Менделеева, то соответственно водород мы обнаруживаем в *первом периоде*, кислород, углерод и азот – во *втором периоде*, а фосфор и серу – в *третьем периоде* (по нарастанию химической массы). Кроме всего вышеперечисленного, в клетках довольно много **калия (K)**, **кальция (Ca)**, **магния (Mg)**, **натрия (Na)**, **хлора (Cl)**. Все они (а также O, C, H, N, S, P) относятся к категории «макроэлементов». Масса каждого из них в клетке превышает 0,01%.

Вторую группу элементов с точки зрения организации живого составляют «микроэлементы», масса которых в клетке, как правило, меньше 0,001%. Туда входят более десятка **металлов** (Zn, Cu, Mo, Mn, Co, Cr, etc.) и ряд **неметаллов** (F, I, Se, etc.). Они так или иначе участвуют в жизнедеятельности организмов. Промежуточное положение занимает **железо (Fe)**, которое *по встречаемости* в живых организмах *ближе к макроэлементам* (во-многом благодаря гемоглобину), хотя *по функции* – оно типичный *микроэлемент*.

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА																			
		ГРУППЫ ЭЛЕМЕНТОВ																	
Периоды	Ряды	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII										
1	1	H																He	
2	2	Li	Be	B	C	N	O	F									Ne		
3	3	Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl									Ar		
4	4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni						Zn		
5	5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd				Hg		

Рисунок 1.2. Периодическая система химических элементов Д. И. Менделеева

Начнём мы с самого просто устроенного элемента – **водорода**. Атом водорода в своём ядре содержит *протон* (p), вокруг которого вращается другая элементарная частица – *электрон* (e), которая способствует соединению с другими атомами. В итоге мы имеем *атомарную массу 1*, и такой водород называется **протий**. Но есть также ещё

изотопы **дейтерий** и **тритий** (Рис. 1.3.), то есть ситуации, когда к протону присоединяются 1 или 2 *нейтрона* (n). Электрон вступает в связь с другими электронами, в ходе чего образуются молекулы. Простейшим примером такого соединения является молекула H<sub>2</sub> («*ковалентная связь*» - Рис. 1.4.). Это называется спариванием электронов, и дальше они начинают вращаться по некой общей орбите. То, сколько *свободных электронов* в составе химического элемента, определяет его **валентность**, то есть *способность вступать во взаимодействия*. Для водорода она равна 1, для кислорода – 2, для азота – 3, для углерода – 4.

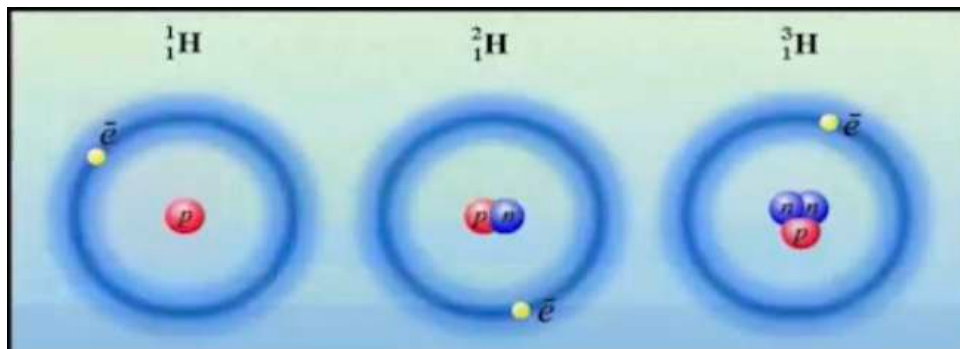


Рисунок 1.3. Водород и его изотопы

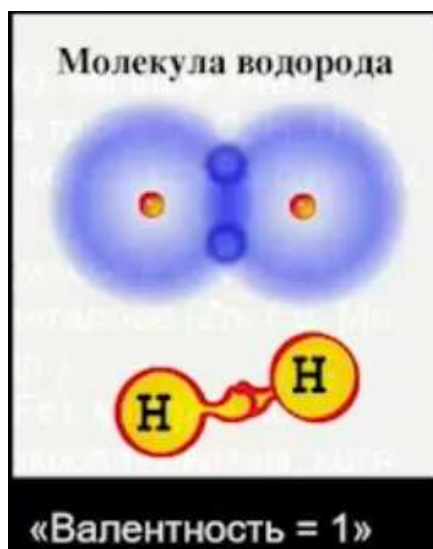


Рисунок 1.4. Молекула водорода

У **кислорода** в ядре уже 8 *протонов*, а *нейтронов* 8, 9 (0,04%) или 10 (0,2%). На внутренней орбите находится *пара электронов*, на внешней орбите – *две пары электронов* и 2 «*одиноких*» *электрона* (отсюда валентность = 2). Стоит отметить, что движение электронов идёт по *взаимно перпендикулярным орбитам*. Соответственно, кислород может соединяться с другими атомами. Самое понятное соединение – это **вода** (H<sub>2</sub>O), когда кислород соединяется с двумя атомами водорода.

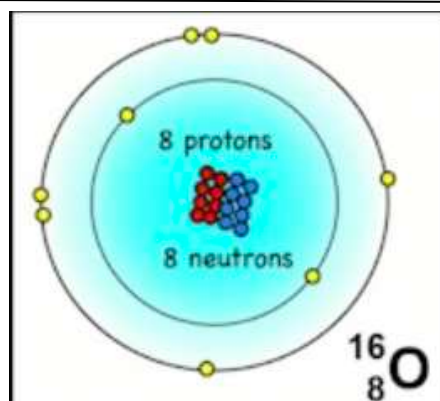


Рисунок 1.5. Молекула кислорода

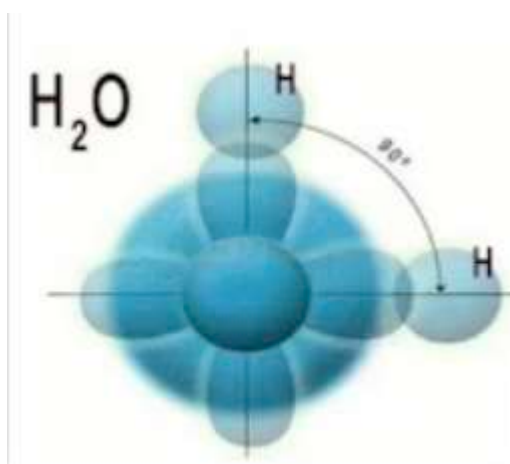


Рисунок 1.6. Молекула воды

При соединении с водородом орбиты электронов кислорода несколько видоизменяются, и угол между ними оказывается равен приблизительно 104,5 градусов. С каждым кислородом за счёт соединения электронов связалось 2 водорода. Но интересно, что когда возникают такие молекулы, за счёт разных свойств ядер атомов *электроны чаще крутятся вокруг какого-то одного элемента* и реже вокруг другого. В данной паре электроны предпочитают вращаться вокруг кислорода. В результате происходит **поляризация** молекулы воды, и на атоме *кислорода* мы наблюдаем довольно заметный избыточный *отрицательный заряд*, а на *водородах* – избыточный *положительный заряд*. В общем виде молекула воды обладает свойствами **диполя** – неравномерно заряженной частицы. Отдельные молекулы воды притягиваются друг к другу (+ к -), образуя «*водородные связи*» (Рис. 1.8.). И наличие таких связей обуславливает многие уникальные свойства воды и как жидкости, и как пара, и как твёрдого вещества:

- Поверхностное натяжение, капли
- Большая теплоёмкость

- Лёд легче жидкого состояния
- Капиллярные силы, смачивание
- Диссоциация, рН («гидроксоний»)
- Вода как растворитель

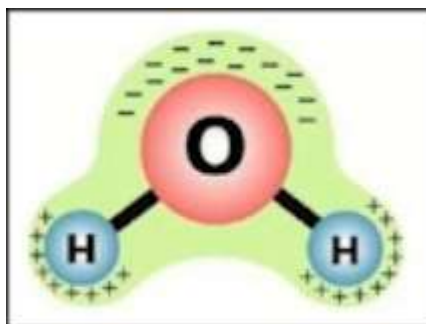


Рисунок 1.7. Распределение зарядов в молекуле кислорода

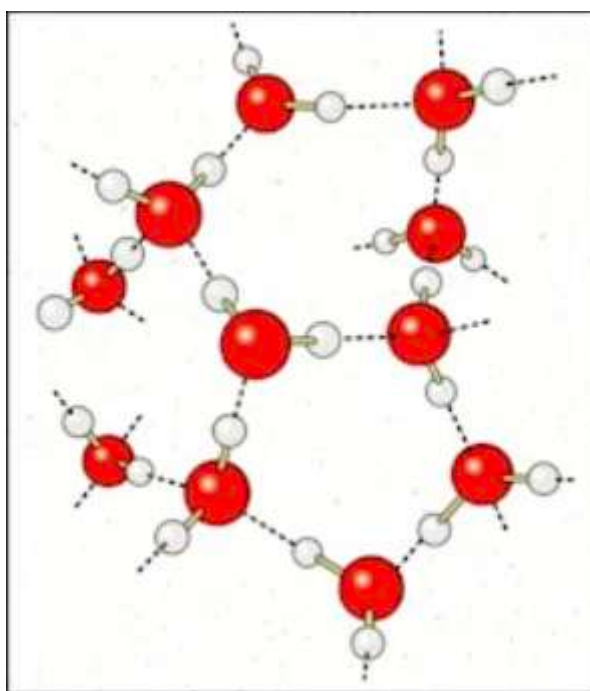


Рисунок 1.8. Водородные связи

Вода способна *принимать много энергии, не меняя своего состояния*. Поэтому, например, океаны летом впитывают тепло, а зимой отдают его, стабилизируя климат. Лёд оказывается легче жидкости, потому что во время перехода в твёрдое состояние возникают более стабильные кристаллы воды, в которых *больше пустого места*. Кроме того, вода либо взаимодействует с другими молекулами, где есть диполи, либо *притягивается к самой себе*, когда диполей нет (соответственно, нет смачивания). Из-за того, что вода может притягиваться друг к другу, иногда случается *отрыв водорода* от

одной молекулы и переход его к другой молекуле. В итоге возникает *ион гидроксония* ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) и *гидроксид-ион* ( $\text{OH}^-$ ). Насколько часто это происходит? Довольно редко, ведь если мы возьмём воду комнатной температуры, то примерно 1 молекула воды из 10 миллионов диссоциирует таким образом. Если взять отрицательный десятичный логарифм, мы получаем  $\text{pH} = 7$  (**концентрация ионов водорода**). Соответственно, чем меньше  $\text{pH}$ , тем более кислой будет среда. Скажем, кислый помидор имеет  $\text{pH} = 4,5$ . Кислый лимон и того меньше – около 2,5.

Когда вода взаимодействует с явно *полярными молекулами*, то она способна растаскивать их на ионы. То есть, точно так же, как происходила диссоциация воды на  $\text{H}^+$  и  $\text{OH}^-$ , может происходить, например, **диссоциация солей**. В частности, в кристаллы  $\text{NaCl}$  влезают молекулы воды, и ионы натрия и хлора высвобождаются и плывут, окружённые «водяной шубой» (Рис. 1.1.).  $\text{Na}$  имеет *положительный* заряд, поэтому вода поворачивается к нему кислородом, а  $\text{Cl}^-$  – *отрицательный*, поэтому вода поворачивается к нему водородом. *Соли металлов натрия, калия, кальция, магния с хлором* отлично растворяются в воде с образованием ионов. Диссоциация солей очень важна, поскольку в нашем организме многие микроэлементы функционируют именно в виде ионов.

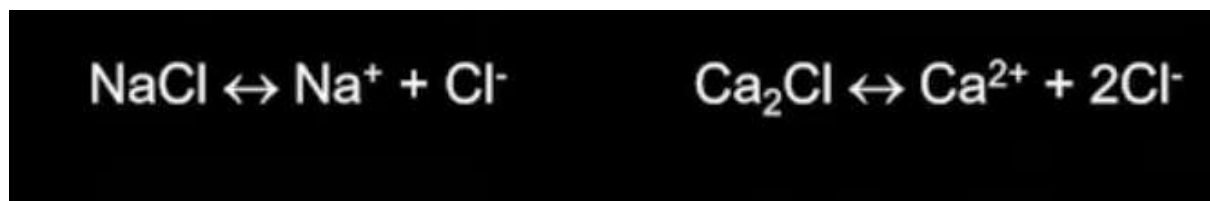


Рисунок 1.9. Диссоциация солей

Ионы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и  $2\text{Cl}^-$  (наряду с ионами  $\text{H}^+$  и  $\text{OH}^-$ ) – основные переносчики электрических зарядов в живых системах. Когда мы говорим о передаче нервных импульсов, о мышечных клетках, то здесь как раз идёт речь о движениях ионов.  $\text{Na}^+$  является главным *ионом межклеточной среды*, а  $\text{K}^+$  является главным *ионом цитоплазмы*. Разность концентраций внутри и снаружи клеток обеспечивает **белки-насосы** (наиболее известна *Na-K-АТФ-аза*).

**Натрий 11 (23) и калий 19 (39)** – это щелочные металлы, и они действительно наиболее значимы для возникновения *импульсов нервных и мышечных систем*. Как правило, восходящая фаза импульса связана с входом натрия в клетки, а нисходящая – с выходом калия из клеток. Затем *Na-K-АТФ-аза* восстанавливает исходное состояние и готовит клетку к генерации нового импульса. Но функции натрия и калия этим не ограничены:

- Участие в работе белков
- Осмотическое давление («водно-солевой баланс»)
- Калийные удобрения



**Магний 12 (24) и кальций 20 (40)** – это щелочноземельные металлы, которые также участвуют в электрических событиях, но кроме того являются очень важными *переносчиками сигнала в цитоплазме*: например, кальций, входя из межклеточной среды в мышечную клетку, может запускать целый ряд химических процессов. Кроме того, они имеют ряд других ролей:

- Активация белков (кальций, магний)
- Наружный и внутренний скелеты (карбонаты и фосфаты)
- Деятельность хлорофилла и RubisCo (магний)
- Участие в работе рибосом



Рисунок 1.10. Роль магния и кальция

**Хлор 17 (35), а также фтор 9 (19) и йод 53 (127)** – это галогены-неметаллы. В частности, хлор участвует в *генерации электрической активности нервных клеток*, как правило, приводя к падению заряда клетки. Кроме того, он задействован в *соляной кислоте желудочного сока*. Фтор обеспечивает эмаль зубов (фторгидроксиапатит), а йод входит в состав *гормонов щитовидной железы* (накапливается морскими организмами, может входить в состав скелетопротеинов многощетинковых червей).

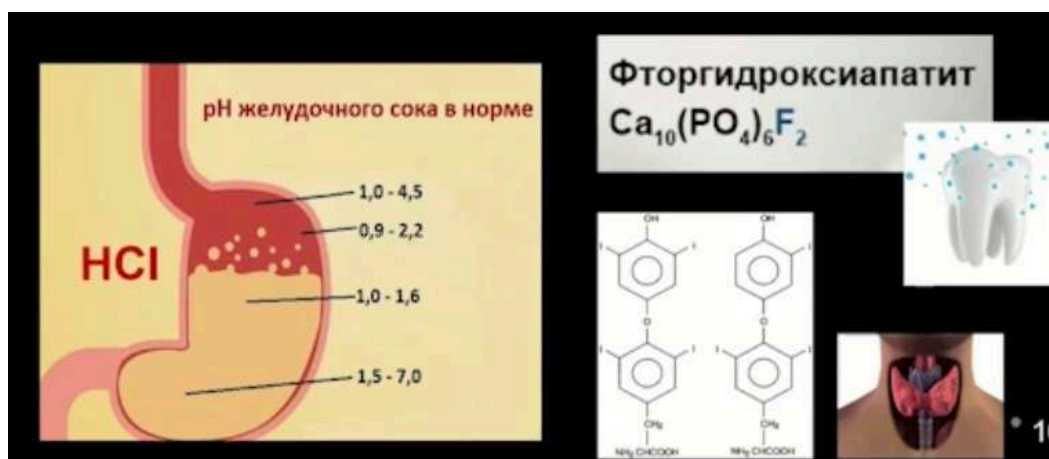


Рисунок 1.11. Хлор, фтор и йод

Теперь мы переходим к тем элементам, которые в составе органических молекул являются биогенными. Соответственно, **азот 7 (14)** – это неметалл из 5-й группы, который *способен как принимать, так и отдавать электроны*. Когда он их принимает, то получается **аммиак** ( $\text{NH}_3$ ), **соли аммония** ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) и **аминогруппы** ( $-\text{NH}_2$ ) самых разных органических соединений (прежде всего, *аминокислот и нуклеотидов*). Если азот отдаёт электроны, то он превращается в различные **оксиды**  $\text{N}_2\text{O}$ ,  $\text{NO}$ ,  $\text{NO}_2$  (закись, окись, диоксид), на основе которых может возникать **азотистая кислота** ( $\text{HNO}_2$ ) и её соли (*нитриты*) и **азотная кислота** ( $\text{HNO}_3$ ) и её соли (*нитраты* – азотные удобрения). Растения также вступают в симбиоз с *клубеньковыми бактериями*, использующими атмосферный азот (тратя при этом энергию). Как известно, специальный фермент *нитрогеназа* (содержит Fe и Mo) способен приводить к захвату атмосферного азота (78%), превращению его в аминогруппы, которые расходятся по пищевым цепям и экологическим системам. Кроме азотфиксирующих бактерий, существуют и **прокариоты-хемосинтетики**, способные окислять азот и постепенно переводить аммиак или аминогруппы в нитраты, получая при этом энергию.

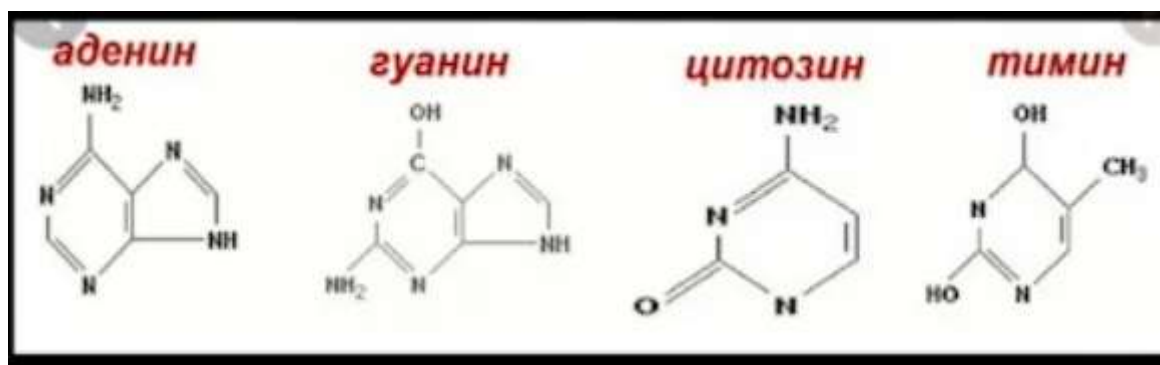


Рисунок 1.12. Азотистые основания

**Фосфор** – тоже неметалл из 5-й группы, который чаще отдаёт, чем принимает электроны. Соответственно, **фосфин** ( $\text{PH}_3$ ) может быть получен, но прежде всего мы имеем дело с **оксидами фосфора** ( $\text{P}_2\text{O}_3$ ;  $\text{P}_2\text{O}_5$ ) и **фосфорной кислотой** ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ). Именно в вариантах **фосфатов** и **гидрофосфатов** фосфор участвует в образовании *органических молекул*, а также присутствует в составе *нуклеотидов* (ДНК и РНК), *фосфолипидов* и *фосфопротеинов, костной ткани*. Одна из важнейших молекул, **АТФ**, участвующая в запасании энергии, имеет 3 фосфорные кислоты в составе (Рис. 1.13.). Существуют так называемые **полифосфаты** – более длинные цепочки фосфорной кислоты у одноклеточных организмов, у которых макроэргические связи обуславливают хранение энергии. Также фосфаты (апатиты) используются в качестве *удобрения*.

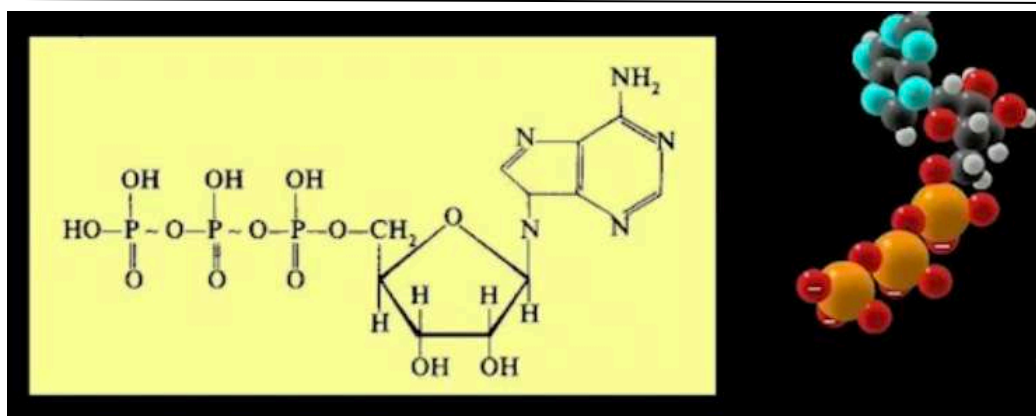


Рисунок 1.13. Фосфор в составе АТФ

Сера – неметалл из 6-й группы (как и кислород), способный как принимать, так и отдавать (чаще) электроны. Когда она принимает их, возникает, скажем, **сероводород** ( $H_2S$ ), который известен в качестве источника энергии для бактерий хемосинтетиков (серобактерий) и «чёрных курильщиков» на дне океана. Соответственно, возможно окисление сероводорода ( $S^{2-}$ ) до **сернистой кислоты** ( $H_2SO_3$ ), **сульфитов** и **сульфатов** (через  $H_2SO_4$ ). Если мы смотрим на серу в составе органических молекул, мы обнаружим её, как правило, в 2 из 20 аминокислот, входящих в состав всех белков: **метионина** и **цистеина**. Свободная сера задействуется на создание *S-S-мостиков* белков (стабилизирующих третичную структуру) и витаминов **тиамина** и **биотина** (B1 и B7).

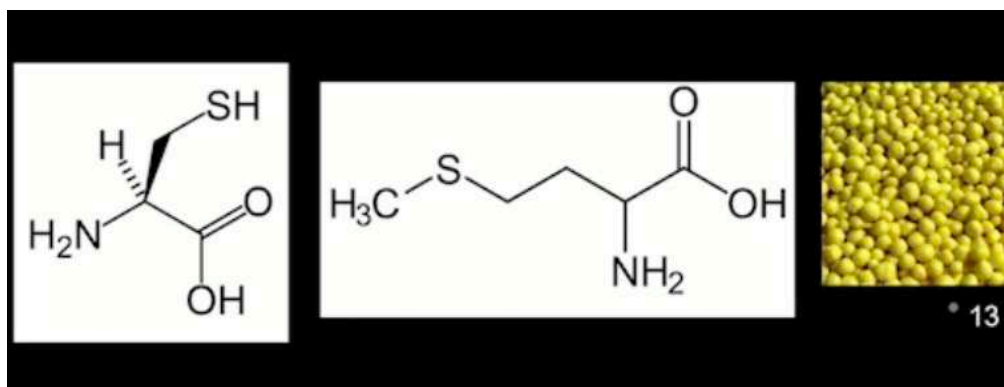


Рисунок 1.14. Метионин и цистеин, серные гранулы

Давайте посмотрим на распределение разных элементов в земной коре (в процентах от общей массы) в сравнении с тем, как они представлены в живых организмах, то выяснятся довольно существенные отличия. Да, и там, и там больше всего кислорода, но углерод, которого очень много в организмах (15-18%), находится на 11-м месте по присутствию в земной коре (0,35%). То есть жизнь некоторым образом концентрирует атомы углерода, о чём писал ещё академик *Вернадский*. Далее водород, которого в составе живых организмов около 10%, присутствует в земной коре также

незначительно (порядка 1%). *Азота* там и вовсе 0,04%. *Серы* и *фосфора* в земной коре достаточно, а *кремний* и *алюминий* (которых суммарно 34% в земной коре) почти не используются живыми организмами (кремний разве что задействован в клеточных стенках хвощей и скелетах радиолярий). В то же время *железо*, которого достаточно много в земной коре (4,2%), играет очень важную роль для всего живого.

1. Кислород		Встречаемость элементов в Земной коре (проценты от общей массы)
2. Кремний	26.0	
3. Алюминий	7.5	
4. Железо	4.2	
5. Кальций	3.3	
6. Натрий	2.4	
7. Калий	2.3	
8. Магний	2.3	
9. Водород	1.0	
10. Титан	0.61	
11. Углерод	0.35	
12. Хлор	0.20	
13. Фосфор	0.13	
14. Сера	0.10	
15. Марганец	0.10	
16. Фтор	0.08	
17. Барий	0.05	
18. Азот	0.04	

Более 95 % массы живых клеток  
составляют «биогенные элементы»:  
кислород (O) – около 65-70 %  
углерод (C) – 15-18 %  
водород (H) – около 10 %  
азот (N) – 2-3 %  
Добавим серу (S; около 0,2 %)  
и фосфор (P; около 0,5 %).  
Кремний Si 14(28): та же группа, что  
и углерод; в составе клет. стенок  
хвощей и скелетов радиолярий.  
Алюминий Al 13 (26): не показан  
биологического значения

Рисунок 1.15. Встречаемость элементов в коре Земли и в составе живых организмов

## Микроэлементы

Теперь же от макроэлементов перейдём к **микроэлементам**. Неорганические микронутриенты функционируют в составе белковых молекул (ферментов, рецепторов, транспортных белков и так далее). Так **железо**, 26-й элемент в периодической таблице с атомной массой 56, может принимать формы  $Fe^{2+}$  и  $Fe^{3+}$ . В составе живых организмов и органических молекул в основном наблюдается второй вариант. Самый известный пример присутствия железа – **гемоглобин** (гем удерживает ион  $Fe^{2+}$  для присоединения кислорода) и другие **гем-содержащие белки** (миоглобины, цитохромы), а также **каталаза** и многие другие ферменты. Железо, присоединяясь к белку, придаёт ему дополнительные свойства, которые позволяют той или иной молекуле выполнять свои функции. Кроме того, превращение  $Fe^{2+}$  в  $Fe^{3+}$  может осуществляться за счёт *бактерий хемосинтетиков*, получающих энергию за счёт отъёма электронов у железа.

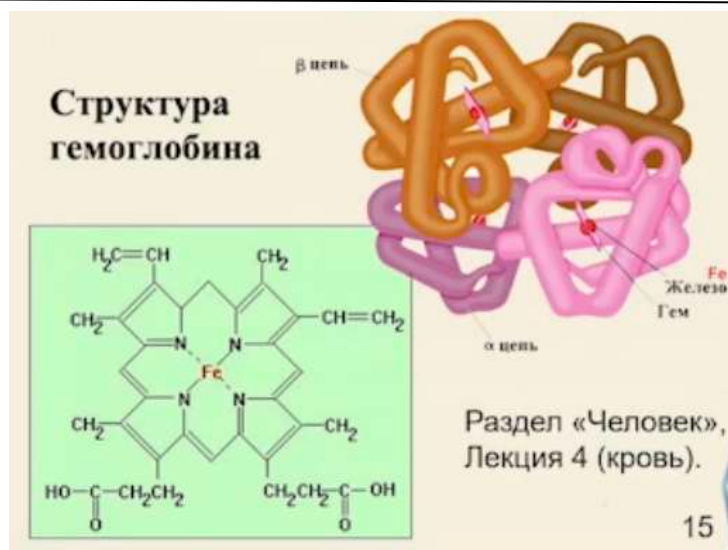


Рисунок 1.16. Структура гемоглобина

**Медь** 29 (64) присутствует опять-таки в составе большого количества белков-ферментов в виде  $\text{Cu}^+$ . Наиболее известные ферменты, содержащие медь – **митохондриальные ферменты**, которые нужны для получения энергии АТФ. Медь также очень важна в качестве компонента **гемоциана**, белка, переносящего кислород у беспозвоночных. **Молибден** 42 (96) известен тем, что входит в состав **нитрогеназы** азотфиксирующих бактерий (вместе с железом). **Марганец** входит в состав многих белков-ферментов (в том числе и **ДНК-полимеразы**) в виде  $\text{Mn}^{2+}$ . Есть и другие микроэлементы, такие как **цинк** («цинковые пальцы» белков, работающих с ДНК и РНК), **хром**, **кобальт** (витамин В12), **ванадий**, **селен**, которые так или иначе соединяются с белками, модифицируя их функциональность.

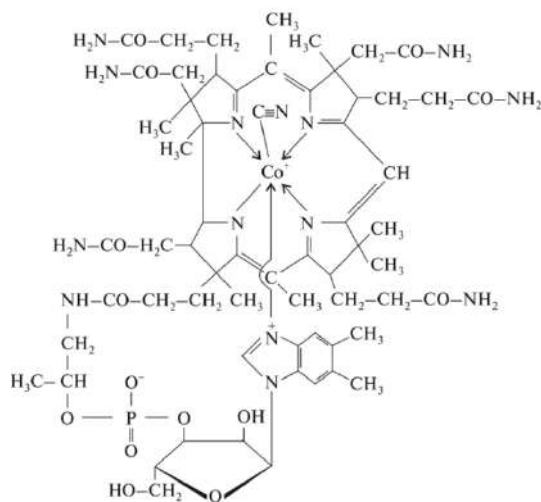


Рисунок 1.17. Витамин В12



## Углеводороды

Наконец, мы добрались до самого главного элемента жизни – углерода 6 (12), который является неметаллом из 2-го периода и 4-й группы. В ядре углерода мы найдём 6 протонов и 6 нейтронов, что отражено в его атомарной массе. Однако, примерно каждый 100-й атом содержит 7 нейтронов или даже 8 нейтронов. На внешних орбитах движутся 4 неспаренные электрона, и одно из самых простых соединений углерода – это **метан** (CH<sub>4</sub>). В метане орбиты электронов приобретают форму *правильного тетраэдра* – четырёхгранной пирамиды (угол между связями составляет 109,5 градусов), по углам которой находятся атомы водорода, а в центре оказывается углерод.

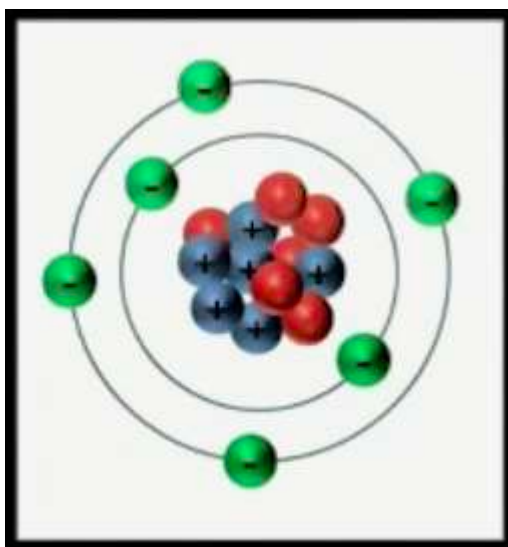


Рисунок 1.18. Структура атома углерода

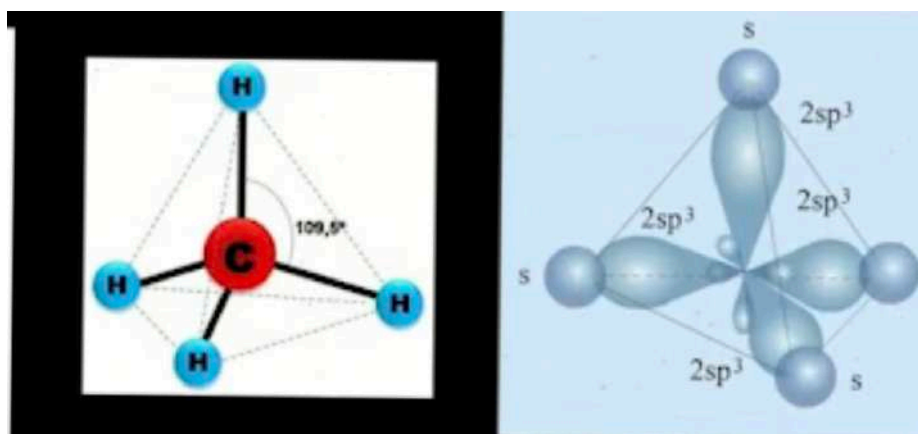


Рисунок 1.19. Метан

Кроме того, атомы углерода способны образовывать *связи друг с другом* – *одинарные, двойные* и даже *тройные*, формируя **цепи** большой длины, а также **циклы**. Если в составе цепей только углерод и водород – это **углеводороды** (в простейшем

случае **алканы** – нециклические с одинарными связями; самый короткий из них – метан). Стоит отметить, что самые короткие соединения – это *газы*, а начиная с C5 получаются *жидкости*. Число углеродов 7-11 = «**бензины**», число углеродов 18-35 = **парафины** (твёрдые вещества).

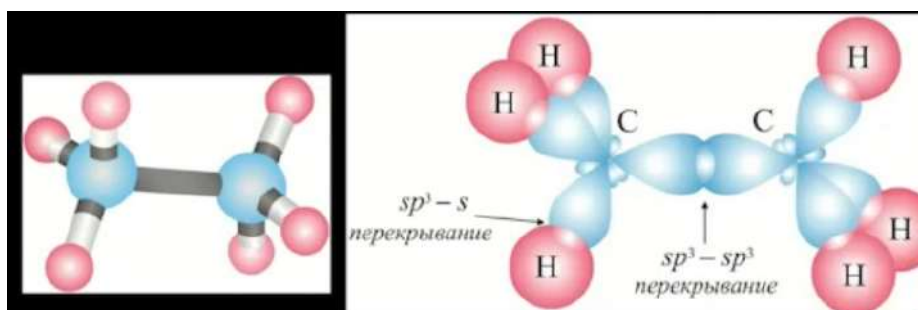


Рисунок 1.20. Структура этана

Понятно, что в случае *двойных* или тем более *тройных связей* возникают более стабильные молекулы – **алкины** и **алкены**. Кроме того, цепочка из углеродов может формировать совсем замкнутую конструкцию типа **цикла**, что определяет возможность возникновения большого разнообразия органических молекул. Мы с вами видим **пентан**, у которого имеются только одинарные связи (Рис. 1.21.). Здесь возможны различные варианты вращения, но расположение атомов углерода всё же связано с рёбрами тетраэдров. В случае же двойных связей, в частности, у **бутена**, цис- и транс- версии не могут перейти друг в друга из-за жёсткости соединения, как и в случае **этилена** с тройной связью (Рис. 1.22.).

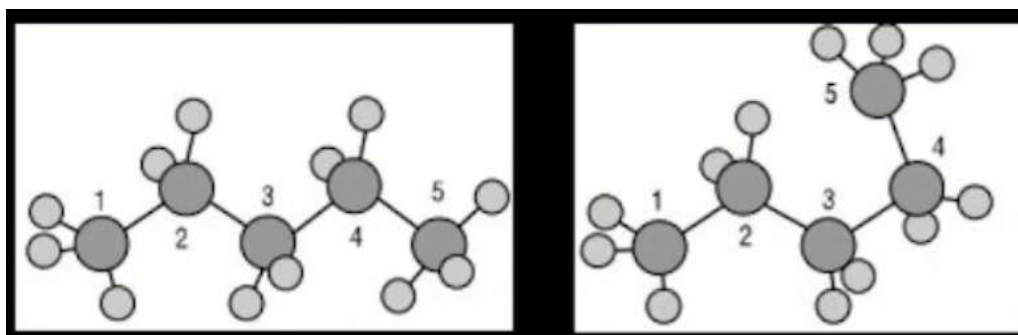


Рисунок 1.21. Пентан

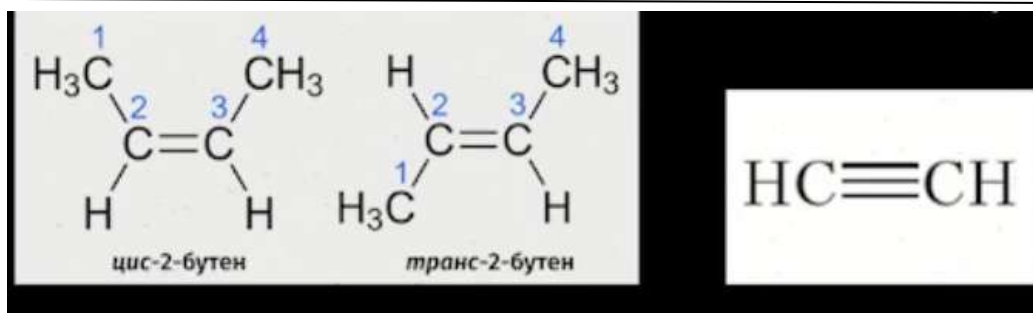


Рисунок 1.22. Бутен и этилен

Итак, разнообразие молекул углеводородов представлена алканами, алкенами, алкинами, алкадиенами (2 двойных связи), циклоалканами (замкнутые структуры) и аренами (кольцо с чередующимися двойными связями). Что касается последних, то арены – это *ароматические углеводороды*, которые выступают основой для обширной группы биологически активных молекул. Отдельные кольца могут собираться вместе, создавая ещё более усложнённые конструкции.

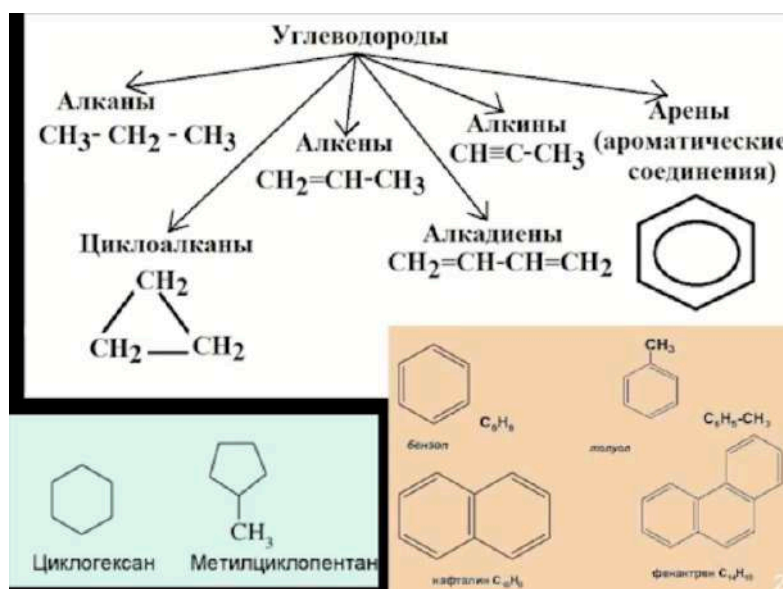


Рисунок 1.23. Разнообразие углеводородов

Теперь добавим к углероду и водороду **кислород**. Простейший вариант – это **спирты**, которые содержат одну или несколько *гидроксильных –ОН-групп*, соединённых с атомами углерода. Соответственно, **метиловый спирт** ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ) является самым коротким *одноатомным* спиртом. Или, например, **этиловый спирт** ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ), с достаточно чётко фиксированным расположением связей между атомами.



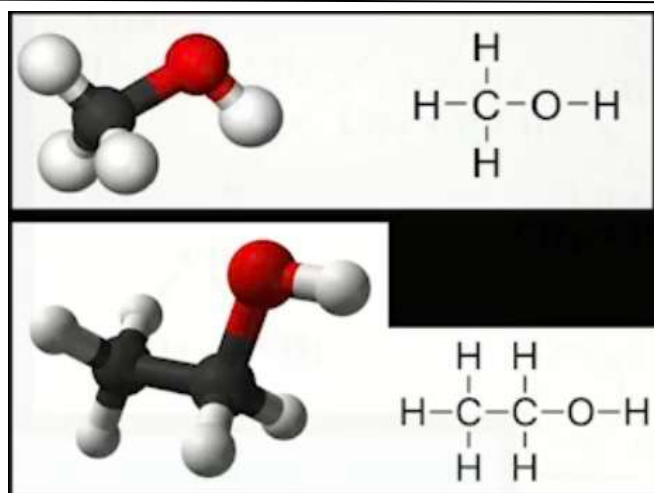


Рисунок 1.24. Метанол и этанол

Две –ОН-группы содержит, в частности, **этиленгликоль**, а три –ОН-группы есть в составе **глицерина**. Последний является основой липидов (жиров). И, наконец, ароматические углеводороды, такие как **фенол**, также обладают –ОН-группами.

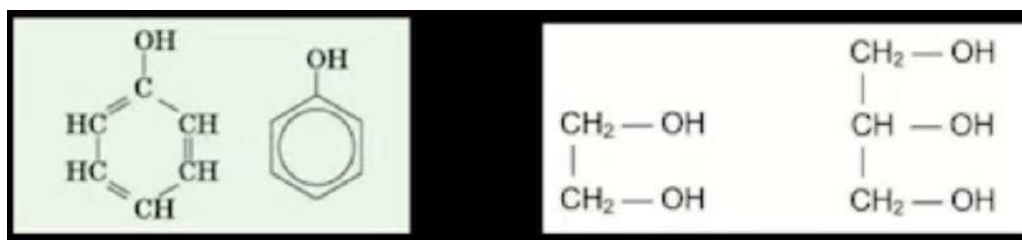


Рисунок 1.25. Этиленгликоль, глицерин и фенол

Ещё один вариант соединения кислорода с углеродом – это история, когда возникает двойная связь. Если она встречается *на конце молекулы*, мы говорим об **альдегидах**, а если она *в середине молекулы* – то речь идёт о **кетонах**. Соответственно, мы можем различать, к примеру, **формальдегид** (метаналь), **ацетальдегид** (этаналь) и **пропионовый альдегид** (пропаналь). У кетонов, таких как **пропанон** или **бутанон**, мы видим углерод, соединённый с кислородом, в середине цепочки.

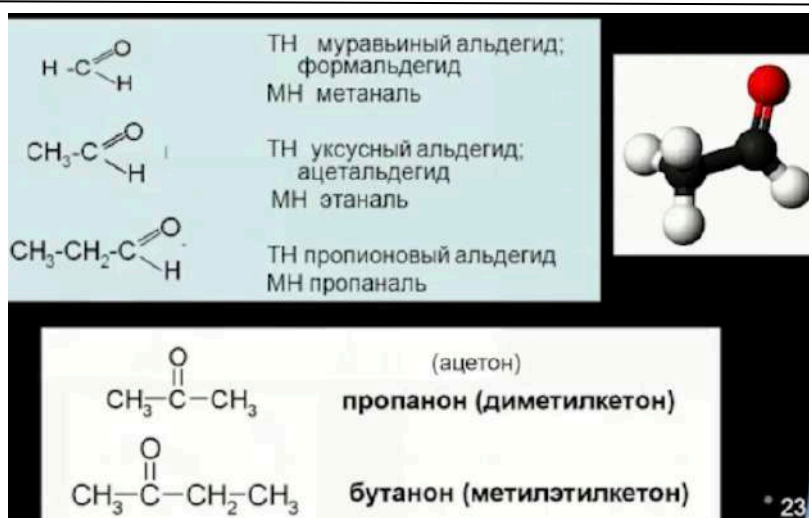

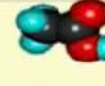
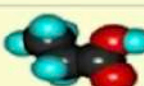


Рисунок 1.26. Альдегиды и кетоны

Наконец, в случае **органических кислот** мы видим, что с углеродом соединена **карбоксильная группа** –COOH (присутствует двойная связь с кислородом и соединение с OH-группой). Они проявляют *более слабые кислотные свойства*, чем неорганические кислоты. Опять-таки, по мере нарастания углеродной цепочки появляются всё более сложные и массивные молекулы (Рис. 1.27.). Скажем, **муравьиная кислота** имеет 1 углерод, **уксусная кислота** – 2 углерода, **пропионовая кислота** – 3 углерода, и так далее. Опять же, карбоксильных групп может быть, например, две, и тогда получаются **двуосновные органические кислоты**, например, **щавелевая кислота** или **янтарная кислота**. Если поставить все соединения, про которые мы успели поговорить, то получится ряд последовательных этапов, возрастающих по окислению исходной молекулы углеводорода: *углеводород => спирт => альдегид и кетон => кислота*. Такие превращения наблюдаются в клетке, когда она захватывает какие-то пищевые молекулы и перерабатывает их, получая энергию для собственной жизнедеятельности.

Название	Формула	Модель
Муравьиная кислота (метановая)	$\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	
Уксусная кислота (этановая)	$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	
Пропионовая кислота (пропановая)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	

**Двуосновные органические кислоты:**

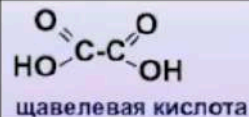
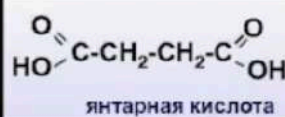
 щавелевая кислота	 янтарная кислота
--	--

Рисунок 1.27. Органические кислоты

Ну а ключевая молекула, которая, собственно, проходит всю эту цепочку превращений и является важнейшим источником энергии в клетке – это **глюкоза** ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ ). В линейной молекуле глюкозы мы замечаем, во-первых, спиртовые *гидроксильные группы*, а на конце – *альдегидную группу*. Поэтому с точки зрения своей химической организации глюкоза – это **шестиатомный гидроксильный альдегид**. Но при этом глюкоза может существовать также и в циклическом виде, и тогда возникает **пираноза** (молекула с пирановым кольцом). В таком виде глюкоза способна полимеризоваться, образовывать *крахмал*, *гликоген* и *целлюлозу*.



Рисунок 1.28. Формула и формы глюкозы

## Лекция 2. Углеводы: от глюкозы к полисахаридам.

### Глюкоза и её производные

Мы уже рассмотрели углеводороды, спирты, кетоны, альдегиды и органические кислоты. Первая тема была посвящена элементам, которые формируют клетки живого. В самом конце прошлой лекции мы увидели молекулу глюкозы. Нынешняя наша тема – **углеводы**. И **глюкоза** как раз является самым известным представителем углеводов (смотрим Рис. 1.28.). В линейной форме она представляет собой *шестиатомный гидроксильный альдегид* (альдоза), а в кольцевой форме – *пиранозу* (гетероцикл, включающий кислород). Общая формула глюкозы –  $C_6H_{12}O_6$ .

Надо сказать, что глюкоза и её ближайшие родственники относятся к разряду **гексоз**, то есть имеют *6 атомов углерода* и 6 молекул воды. Линейная форма глюкозы довольно редкая. Когда мы смотрим, как ведёт себя глюкоза в водном растворе, мы видим, что она довольно просто и быстро сворачивается в циклическую конфигурацию (более 99%). Глюкоза – это молекула, в которой присутствуют и *спиртовые группы* –ОН и *альдегидную группу* (в 1-м положении). В результате зацикливания 5-й и 1-й углероды оказываются рядом, а между ними оказывается кислород (который относился к альдегидной группе), но уже с *раскрытой двойной связью*. Стоит отметить, что *6-й углерод при этом не входит в состав кольца*, а выходит за его плоскость. Данное кольцо, в отличие, например, от бензола, включает в себя ещё и кислород, поэтому мы называем его **гетероциклом**.

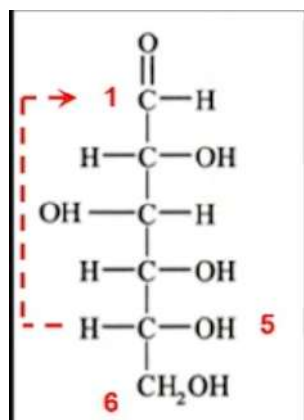


Рисунок 2.1. Расположение разных групп в составе глюкозы

Планетарное значение глюкозы связано прежде всего с тем, что она образуется в результате фотосинтеза. Сначала цианобактерии, а потом и растения именно глюкозу выбирают для того, чтобы *ловить солнечную энергию*, связывать её, превращать в некоторую молекулу, а уже далее, с распадом глюкозы, эту энергию можно переводить

в энергию других молекул. Глюкоза играет огромную роль в обменном процессе, поскольку мы, поедая растения, отнимаем в первую очередь глюкозу и её полимеры (крахмал).

Можно рассмотреть более подробно, как происходит зацикливание молекулы глюкозы, то есть образование пиранового кольца (Рис. 2.2.). –ОН-группа 5-го углерода оказывается рядом с альдегидной группой, и получается циклическая форма. Но что важно отметить, когда идёт зацикливание, а –ОН-группа у *первого углерода может оказаться либо снизу, либо сверху*. В итоге возникают две формы глюкозы: альфа-глюкоза и бета-глюкоза. Это очень важно, потому что если мы говорим об образовании *крахмала*, то используются альфа-молекулы глюкозы, а если об образовании *целлюлозы* – то бета-молекула. *Связи между альфа-вариантами являются более нестабильными*, их проще разрушить, поэтому крахмал распадается при переваривании без особого труда. *Крепкие же связи бета-вариантов* характеризуют прочность целлюлозы, которая выполняет строительную и структурную функции, и переварить её могут далеко не все виды.

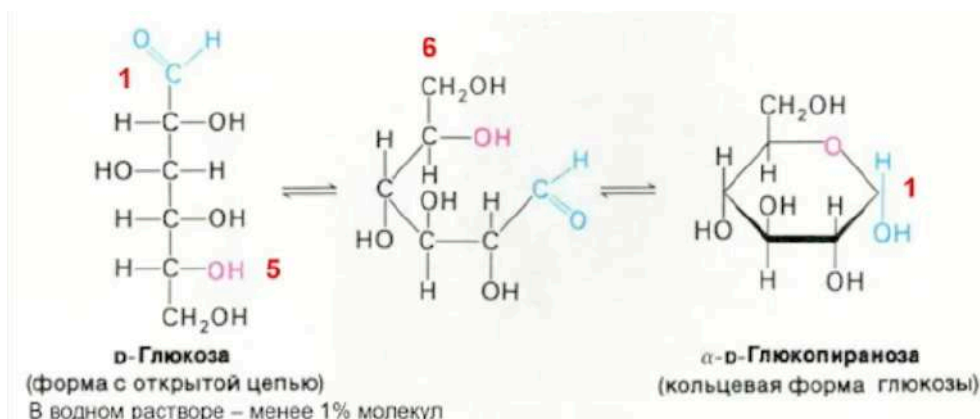


Рисунок 2.2. Образование пиранового кольца

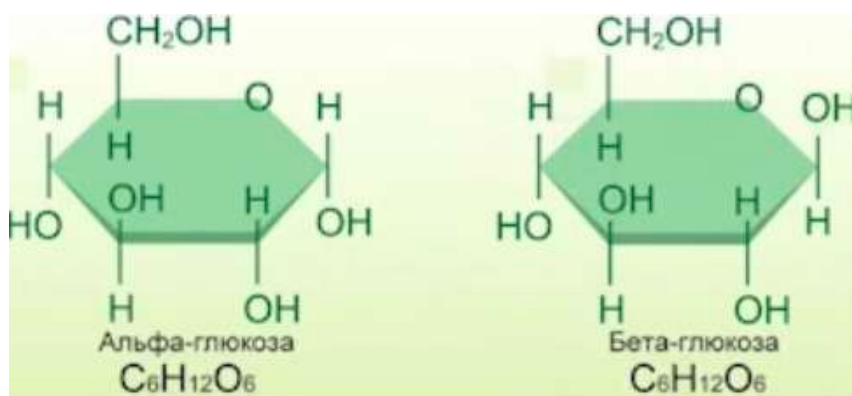


Рисунок 2.3. Альфа- и бета-глюкоза

В принципе в углеводах может быть не только 6, но и, например, 5 или 4 атома углерода, и даже 3. Тогда мы получаем соответственно **триозы, тетрозы, пентозы**, к которым добавляются также **гексозы** (как глюкоза), **альдозы** и **кетозы**. Так **глицеральдегид** является *альдозой* (имеет альдегидную группу) и *триозой* (C3), и не может заиклиться ввиду короткой цепи. Далее мы видим **эритрозу**, которая является *тетрозой* (C4) и может образовать пятизвенное кольцо (*пирановое кольцо*), одну из позиций которого будет занимать кислород. **Рибоза** (C5H10O5) и её ближайшая родственница **дезоксирибоза** (C5H10O4) представлены в циклической форме шестизвенного кольца (*фурановое кольцо*), и при этом один углерод оказывается вне кольца. Обе они представляют собой *пентозы* (C5). Рибоза входит в состав *рибонуклеиновых кислот*, а дезоксирибоза – в состав *ДНК*. Мы вернёмся к их рассмотрению в ходе изучения нуклеиновых кислот, потому что именно они находятся в центре нуклеотидных конструкций, которые позволяют собирать суперполимеры.

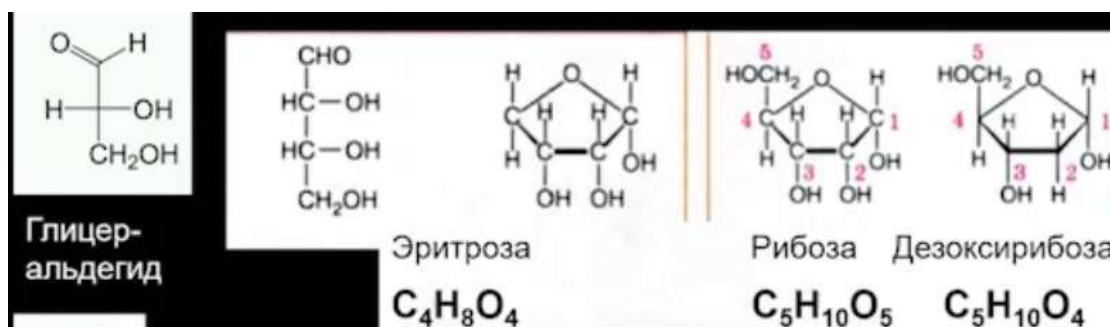


Рисунок 2.4. Глицеральдегид, эритроза, рибоза, дезоксирибоза

Далее следует упомянуть выше **глюкоза**, но кроме неё, к *гексозам* (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>) относятся ещё 7 молекул, у которых по-разному располагаются в пространстве –ОН-группы. Очень большое значение имеет, в частности, **галактоза**, у которой –ОН-группы в 3-м и 4-м положении оказываются над кольцом. В эту группу попадает также **манноза**. Но кроме *альдоз*, существуют также и *кетозы*, то есть на конце углеродной цепочки может располагаться альдегидная группа. И двойная связь с кислородом может находиться не на конце, а в середине молекулы. В частности, можно назвать **дигидроксиацетон** (C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>). В варианте гексоз кетозой будет, например, **фруктоза**.



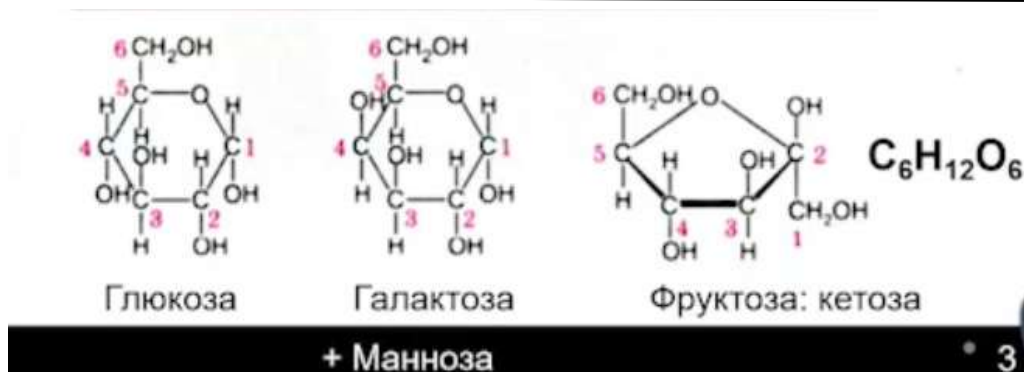


Рисунок 2.5. Глюкоза и её родственники

Фруктоза тоже имеет формулу  $C_6H_{12}O_6$ , но у неё *иная линейная структура* (Рис. 2.6.). Присутствует *кетонная группа* у 2-го углерода (кетогексоза). В водном растворе 5-й углерод помогает раскрыть двойную кислородную связь, но при этом он оказывается соединён через кислород не с первым (как у глюкозы), а со вторым углеродом. И поэтому в циклической форме образуется *фурановое кольцо* (фураноза), и над плоскостью кольца оказываются сразу и 1-й, и 6-й атомы углерода со своими  $-OH$ -группами. В разных вариантах фруктозы 1-й углерод может оказаться и над кольцом, и под кольцом.

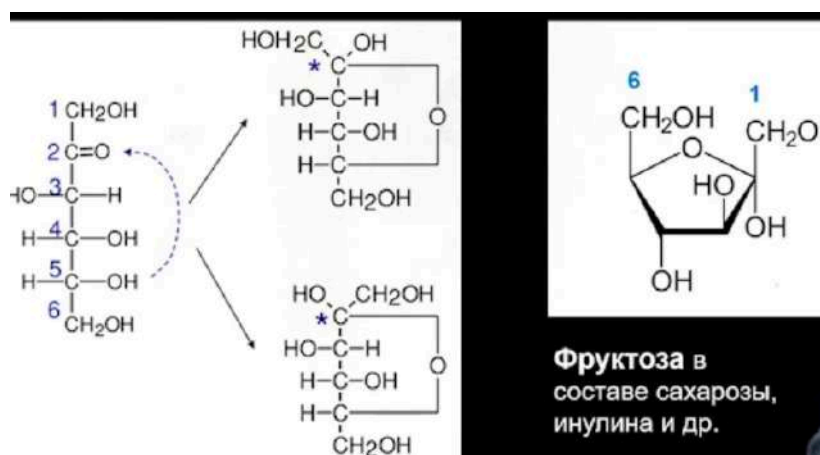


Рисунок 2.6. Фруктоза

Итак, гексозы могут быть и альдозами, и кетозами. Но всё это – **моносахариды**. А дальше мы видим, что *отдельные моносахариды могут собираться в пары* (дисахариды), а также в более крупные соединения (**олигосахариды**) или же в очень сложные соединения, где количество звеньев идёт на тысячи (**полисахариды**). И все эти молекулы важны для нормального существования клетки. Ещё раз повторим, что глюкоза является *основным продуктом фотосинтеза*, а полисахариды могут выполнять *запасную, структурную* и другие функции.

Далее мы видим примеры *дисахаридов* и один вариант, где присутствует уже *три моносахарида* (Рис. 2.7.). Так **сахароза** – это молекула, которая состоит из глюкозы (в альфа-варианте) и фруктозы. Две альфа-глюкозы собираются в **мальтозу**, которая образуется в результате переваривания крахмала. Ещё один известный дисахарид – это **лактоза**, которая состоит из галактозы и глюкозы (в бета-варианте) и не очень хорошо переваривается. **Раффиноза** же является уже олигосахаридом (3 моносахарида в составе), в который входит галактоза, глюкоза и фруктоза.

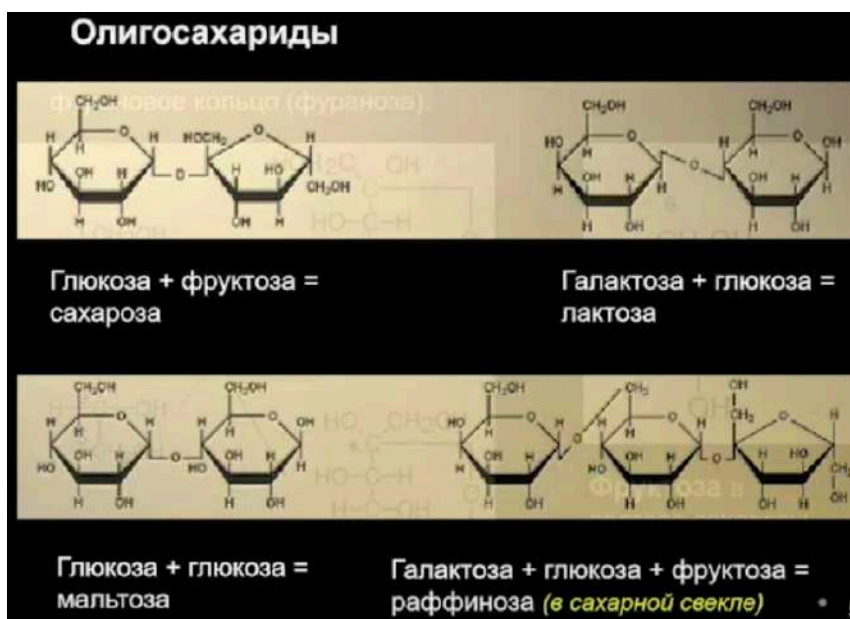


Рисунок 2.7. Сахароза, лактоза, мальтоза, раффиноза

## Крахмал

Теперь мы переходим к молекуле **крахмала**, точнее к её фрагментам: альфа-глюкозы образуют цепочки, причём как *линейные*, так и *ветвящиеся*. Крахмал – основной способ запасания углеводов у растений. Если мы возьмём стандартный *картофель*, то там примерно 20% линейных молекул (**амилоза**) – тысячи остатков глюкозы, которые растворяются в воде. При этом уходят молекулы воды, то есть –ОН-группа в 1-м и 4-м положениях, что позволяет связать две молекулы глюкозы вместе. Поэтому мы говорим 1,4-альфагликозидная связь. Наряду с этим там 80% ветвящихся полимеров (**амилопектин**) – десятки тысяч остатков глюкозы (ветвление по 6-му углероду), которые не растворяются, а набухают в воде.



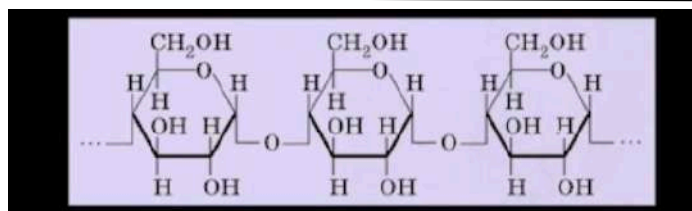


Рисунок 2.8. Крахмал



Рисунок 2.9. Соотношение молекул в крахмале

Главное свойство запасующих полисахаридов состоит в их *возможности быстро перевариваться*, что продиктовано *слабой устойчивостью альфа-связей*. Поэтому **крахмал** – основное резервное вещество растений. **Амилоза** – это *линейный полимер D-глюкозы*, соединённый альфа-1,4-гликозидными связями, а **амилопектин** – *разветвлённый полимер D-глюкозы*, соединённый альфа-1,4- и альфа-1,6-гликозидными связями. Между точками разветвления 20-25 остатков, а ветви содержат от 15 до 45 остатков.

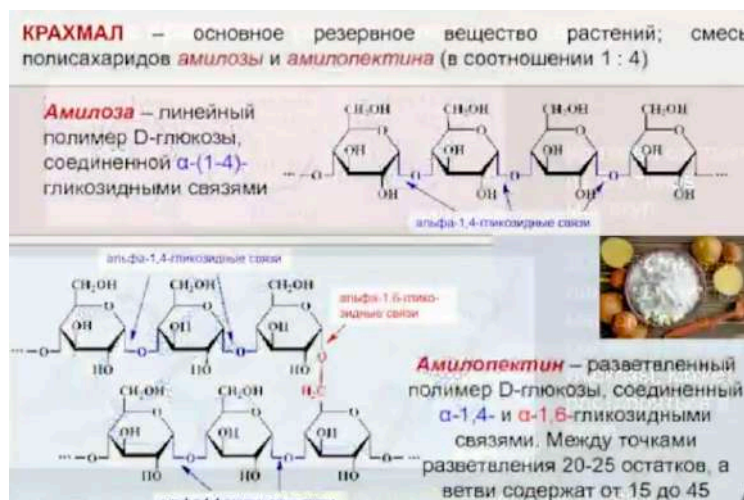


Рисунок 2.10. Структура амилозы и амилопектина

В итоге возникают сложные ветвистые конструкции. В растительных клетках таким образом зёрна крахмала откладываются *в качестве запаса* в специально трансформированных пластидах – **лейкопластах**. Базовый вариант пластид называется

**хлоропласт** (хлорофилл – зелёный цвет – фотосинтез), но также есть **хромопласты** (главная функция которых – окрашивание частей растений) и упомянутые *запасающие виды пластид*. Зачем нужна полимеризация при запасании крахмала? Потому что *отдельные молекулы глюкозы хорошо растворимы* и будут разбегаться за счёт диффузии. Полимеризация позволяет эффективно скомпоновать и хранить крахмальные зёрна, накопленные за вегетационный период.



Рисунок 2.11. Зёрна крахмала

Надо сказать, что у крахмала есть очень близкий родственник – **гликоген**, который ещё называют «животным крахмалом». По сути это функциональный и во многом структурный аналог крахмала (запасной полисахарид) в *клетках животных и грибов*. Отличия между ними довольно невелики: в крахмале мы видим ветвящиеся молекулы амилопектина, а *ветвление гликогена более частое*, и при этом *ветви короче*, а *общая молекулярная масса больше*. Гликоген откладывается в *печени* (до 5% массы), в *мышцах* (не более 1% массы) и в ряде других тканей. Здесь же можно упомянуть и **целлюлозу**, которая имеет *линейную структуру* и связана *бета-гликозидными связями* (–ОН-группа поднята вверх – Рис. 2.12.).

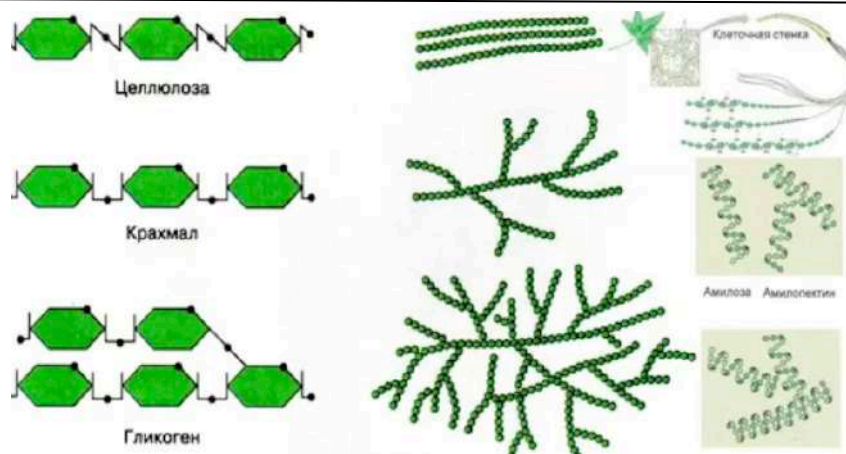


Рисунок 2.12. Крахмал, целлюлоза и гликоген

## Целлюлоза

Теперь мы видим целлюлозу в явной форме, демонстрирующей *1,4-бета-гликозидные связи*. В итоге возникает жёсткая цепочка, внутри которой мы видим большое количество *водородных связей*. Благодаря этому отдельные нити целлюлозы очень крепко соединяются с соседними нитями. Возникают молекулярные скопления в виде **фибрилл**, которые, собственно, и придают стенкам растений особую *прочность*. В общем виде линейные макромолекулы целлюлозы состоят из повторяющихся звеньев, имеющих одинаковое пространственное строение (бета-глюкоза). И стереорегулярная структура целлюлозы обуславливает высокую прочность целлюлозных материалов.

Если же мы хотим получить ещё большую плотность, то скопление молекул целлюлозы необходимо пропитать ещё каким-то веществом. Самый распространённый вариант такой пропитки – так называемый **лигнин** (Рис. 2.14.). На самом деле ситуация несколько сложнее, и если мы говорим о клеточных стенках растений, то там кроме целлюлозы есть ещё, например, **гемицеллюлоза**. Целлюлоза – это *гомополимер* (состоит только из бета-глюкозы). В случае гемицеллюлозы *в составе могут находиться также другие пентозы и гексозы*.



Рисунок 2.13. Целлюлоза

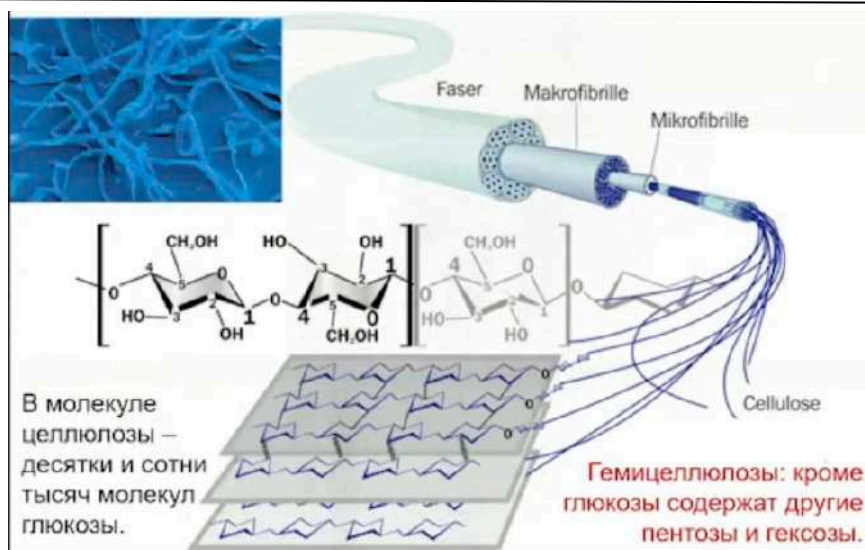


Рисунок 2.14. Уплотнение целлюлозной нити

Далее мы можем увидеть желтоватую *сердцевину целлюлозы*, вокруг которого обёрнут *рыхлый «чехол» из гемичеселлюлозы* и дополнительная *лигниновая пропитка* (Рис. 2.15.). Без последней целлюлозные фибриллы останутся *гибкими*. В каких-то случаях это может быть важно, например, для *листа* или *молодой ветки*, которая должна гнуться. Также практически чистая целлюлоза известна нам на примере *хлопчатника* или волокон *льна*. Но если речь идёт о *большом и высоком дереве*, в частности, о *секвойе*, то лигнин попросту необходим для укрепления фибрилл. Это то, что образует основу *древесины* (ксилемы) растений.

Лигнин не попадает в рамки сегодняшней темы, потому что он, будучи полимером, обладает совершенно другой структурой. Основу лигнина формируют *бензольные кольца* и другие *циклические молекулы*. Надо сказать, что лигнин – крайне распространённое вещество. И когда идёт разрушение уже погибших растений и постепенное почвообразование, лигнин оказывается самой *трудноперевариваемой молекулой*. В итоге именно он превращается в то, что называется **гумусом** (биологически значимой частью почвы), обладающим рыхлостью, плодородностью и удерживающим минеральные вещества.



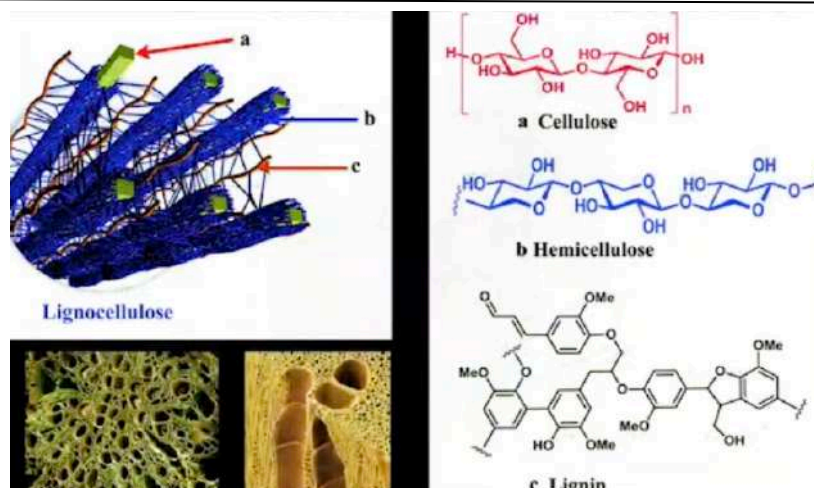


Рисунок 2.15. Структура лигнина

Кроме лигнина, такие целлюлозные скопления могут пропитываться и другими молекулами. В курсе ботаники нам встретится, например, **суберин** (вещество, характерное для пробки) и другие молекулы с *гидрофобными* (водоотталкивающими) свойствами (**воск, кутин**).

## Разнообразие углеводов

Стоит сказать, что мир углеводов достаточно обширен, и мы затронем ещё несколько отдельных интересных вариантов моносахаридов и полисахаридов. Начнём мы с так называемой **полифруктозы** или **инулина**. Мы только что говорили о запасающей функции глюкозы, но в принципе можно использовать для этой цели и **фруктозу**, создавая разветвлённый полимер.

Инулин задействуют многие *сложноцветные растения* (топинамбур, цикорий), *спаржецветные* (агава) и другие однодольные. Но для того, чтобы процесс пошёл, нужна исходная **сахароза** – димер, состоящий из *глюкозы* и *фруктозы*. И уже дальше с фруктозного конца начинают добавляться другие фруктозы. Инулин также иногда используется в качестве *компонента питания* в виде БАД, в случае, например, диабета.

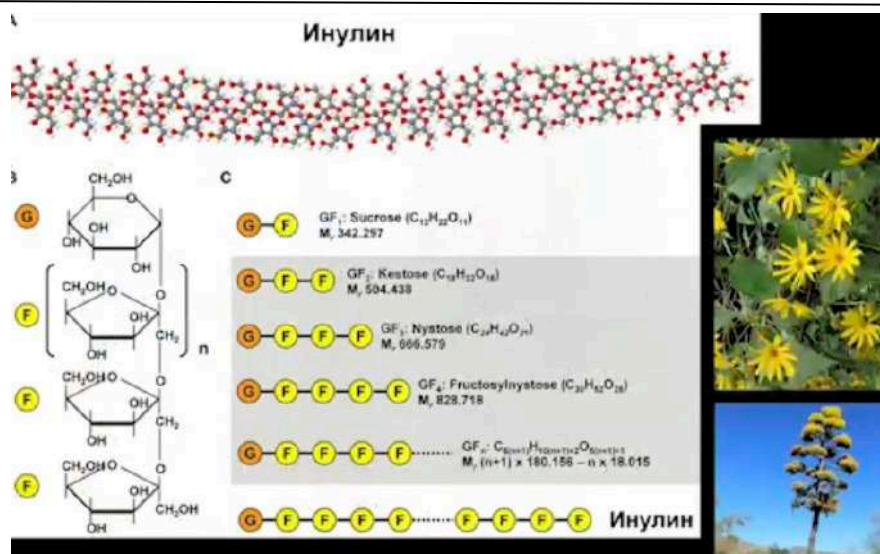


Рисунок 2.16. Инулин

А можно запастись энергией за счёт **полигалактозы** – ещё одной *гексозы*, которая характерна для *красных водорослей*. **Агар-агар** – это смесь агарозы и агаропектина, имеющая в основе *полигалактозу*. –ОН-группы находятся сверху, а соединение идёт по положениям 1 и 4. Фактически это *линейный полисахарид*, аналогичный **амилозе**. Если выделить агар из красных водорослей, то можно использовать его в качестве *основы для желе* или *суфле*. Кроме того, агар является *питательной средой для бактерий* в микробиологических экспериментах.

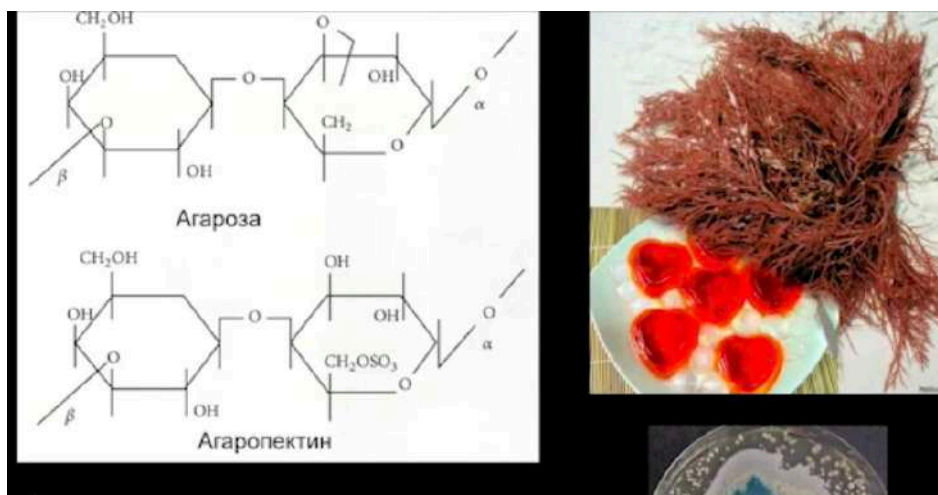


Рисунок 2.17. Агар-агар

Но есть ещё группа веществ – **пектины**, которые тоже имеют в своей основе полигалактозу, только уже её преобразованный вариант – **галактуроновую кислоту**. У 6-го углерода создаётся дополнительная кислотная группа (COOH). Мономеры связаны альфа-1,4-гликозидной связью. И если её полимеризовать, то получаются **пектиновые**

**вещества**, которые тоже обладают желеобразующими свойствами в присутствии органических кислот. Их задействуют при производстве *желе* и *мармелада*. Вообще пектины выполняют *функцию заполнения клеточных стенок* в тех частях растения, которые не нуждаются в прочности.

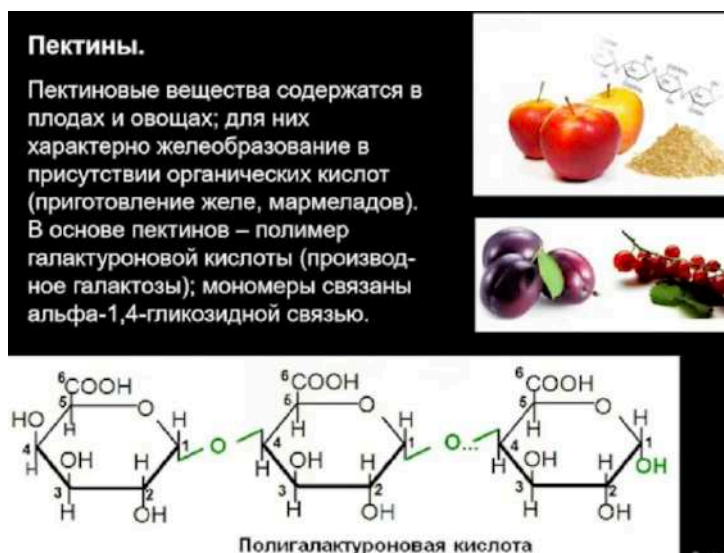


Рисунок 2.18. Пектины

Ещё одна трансформация гексоз заключается в том, что к углероду во 2-м положении (в глюкозе или в галактозе) присоединяется *аминогруппа*, которая связана с *остатком уксусной кислоты*. Получаются соответственно **N-ацетил-глюкозамин** и **N-ацетил-галактозамин**. Эти вещества весьма значимы для образования *хитина*, *гиалуроновой кислоты*, *муцина* и *групп крови человека*. Давайте поговорим про каждое из данных веществ.

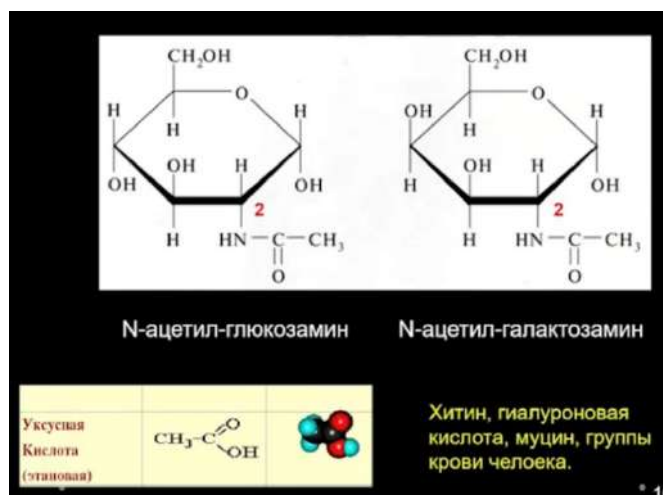


Рисунок 2.19. N-ацетил-глюкозамин, N-ацетил-галактозамин

**Хитин** – это *линейный полимер*, который построен из остатков N-ацетил-глюкозамина, связанных *бета-1,4-гликозидными связями*. Молекула хитина не имеет разветвления, и её пространственная упаковка подобна целлюлозе, но межцепочечные связи ещё крепче, а между молекулами хитина находятся молекулы белка, делающие хитин лёгким и прочным. Хитин является структурным полисахаридом *наружного скелета членистоногих* и некоторых других беспозвоночных, а также *основой клеточной стенки грибов*. По общей биомассе хитин сравним с целлюлозой.



Рисунок 2.20. Хитин

Следующий рисунок посвящён клеточной стенке грибов (Рис. 2.21.). Мы видим *клеточную мембрану*, на которой расположены *нити хитина*, вместе с дополнительным наполнением в виде **глюканов** – любых полимеров глюкозы (в том числе *крахмал, целлюлоза, 1,3- и 1,6-глюканы*). Получается сложная ветвящаяся структура из альфа- и бета-молекул, которые выполняют *роль наполнителя*.

На поверхности клеточной стенки находятся **фибрилярные белки**, с которыми тесно связывается **манноза** (ближайший структурный родственник *глюкозы* и *галактозы*). Также мы видим двойной слой **эргостерола** (аналога *холестерина* у грибов) – жироподобной молекулы. Правда для грибов прочность не столь важна, как для членистоногих, поэтому расположение хитина в клетке является более рыхлым.



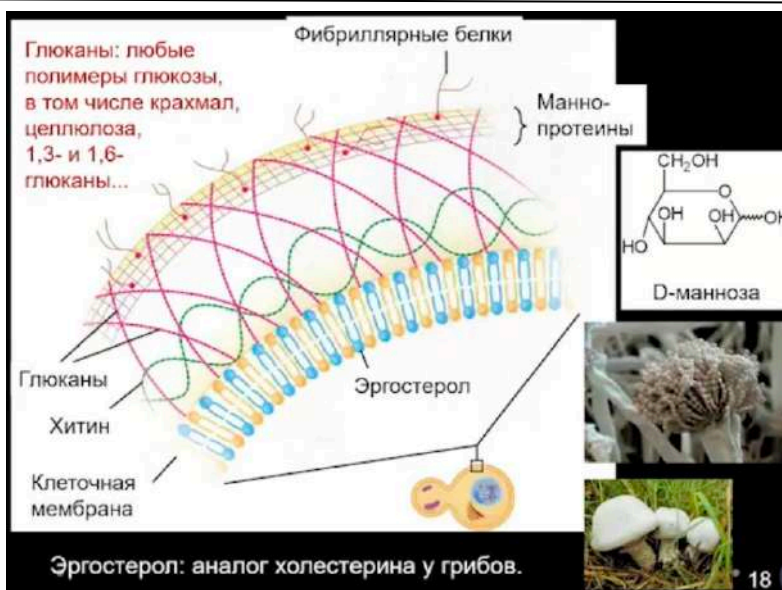


Рисунок 2.21. Строение клеточной стенки грибов

В организме человека есть вариант, приближающийся к полисахаридам – **гиалуроновая кислота**, которая состоит из *повторяющегося дисахарида*. В одном положении мы обнаруживаем **N-ацетил-D-глюкозамин**, а вторую позицию занимает **глюкуроновая кислота** (у глюкозы в 6-м положении создается кислотная группа). Гиалуроновая кислота является важнейшим компонентом межклеточного вещества тканей животных и человека (кожа, стекловидное тело глаза, сухожилия, суставная жидкость).



Рисунок 2.22. Гиалуроновая кислота

В крови человека присутствуют **эритроциты**, и в зависимости от тех *олигосахаридов*, которые располагаются на их поверхности, выделяются **1-я, 2-я, 3-я и 4-я группы крови** (Рис. 2.23.). Непосредственно с поверхностью эритроцита связан **N-ацетил-глюкозамин**. С ним соединена **галактоза**, с которой, в свою очередь, связана

**фукоза** (6-дезоксигалактоза). Они образуют вместе слишком маленькую конструкцию, чтобы иммунная система могла среагировать на этот трисахарид. Но если добавить к этому ещё один моносахарид, то включаются антигенные свойства, и иммунная система может вырабатывать *антитела*. Есть два варианта такой добавки, причём они проходят *по галактозе*: можно присоединить **N-ацетилгалактозамин** или ещё одну **галактозу**. В первом случае это будет *2-я группа крови* (вариант А), а во втором – *3-я группа крови* (вариант В). Если нет ни А, ни В, то мы имеем *1-ю группу крови*, а если нет ни А, ни В – то *4-ю группу крови* (когда эритроциты обладают двойными антигенными свойствами).

Мы видим части мембраны эритроцита с белковыми молекулами, к которым присоединены олигосахаридные цепочки (Рис. 2.23.):

1. 1-я группа (00): 40% N-ацетилглюкозамин + галактоза + фукоза (анти-А, анти-В)
2. 2-я группа (A0, AA): 40% + галактоза (анти-В)
3. 3-я группа (B0, BB): 16% + N-ацетилглюкозамин (анти-А)
4. 4-я группа (AB): 4%

Стоит отметить, что 4-я группа крови является универсальным акцептором, поскольку *не вырабатывает антитела ни на А, ни на В вариант* олигосахаридов. А 1-я группа крови является универсальным донором. Подробнее про группы крови мы поговорим в разделе «Генетика», а сейчас мы затронули роль разных моносахаридов в организации антигенной специфики поверхности эритроцитов.

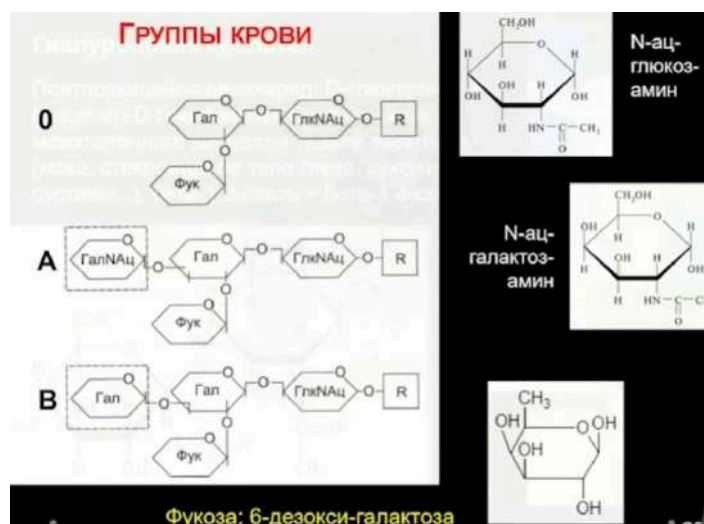


Рисунок 2.23. Группы крови

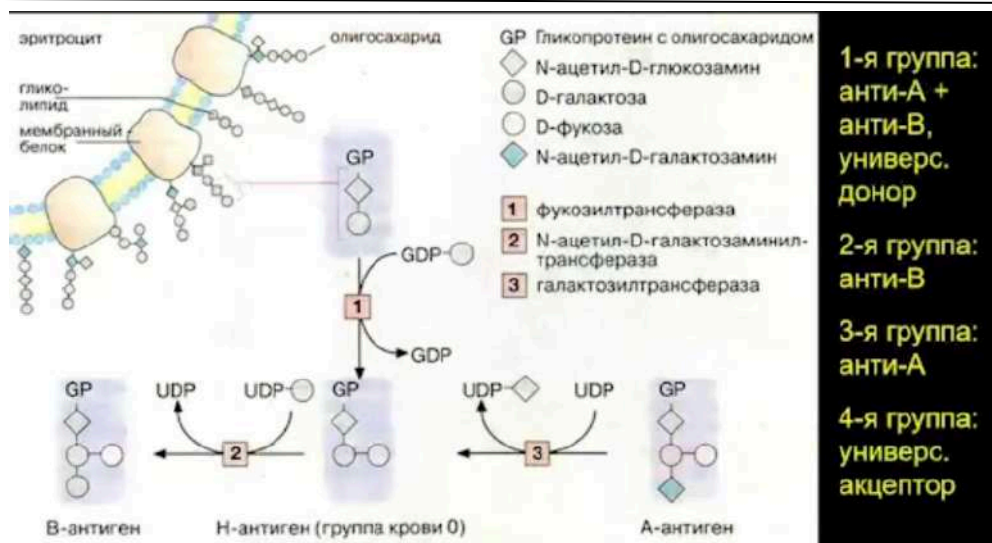


Рисунок 2.24. Состав групп крови

**Муцин** – это *сложный гликопротеин* (комплекс белка с углеводами), имеющий в основе *белковую молекулу*, к которой присоединён **N-ацетил-глюкозамин**, а к нему – так называемая **сиаловая кислота**. Последняя является особой молекулой – *нонозой* (9C). При этом возникает *шестизвенное колечко*, и часть углеродов торчат наружу и образуют хвостик, похожий на молочную кислоту. Данная молекула обладает большой неоднородностью положительных и отрицательных зарядов, и к ней очень *хорошо притягивается вода*. Мы видим в случае муцина *основу слизи* в слюне, в дыхательных путях, в желудочно-кишечном тракте). Возникает насыщенная водой конструкция, что важно в случае слизи. Также важно отметить, что именно сиаловую кислоту воспринимает вирус гриппа как сигнал о заражении (вирус видит мишень в соответствии с некими молекулярными метками).

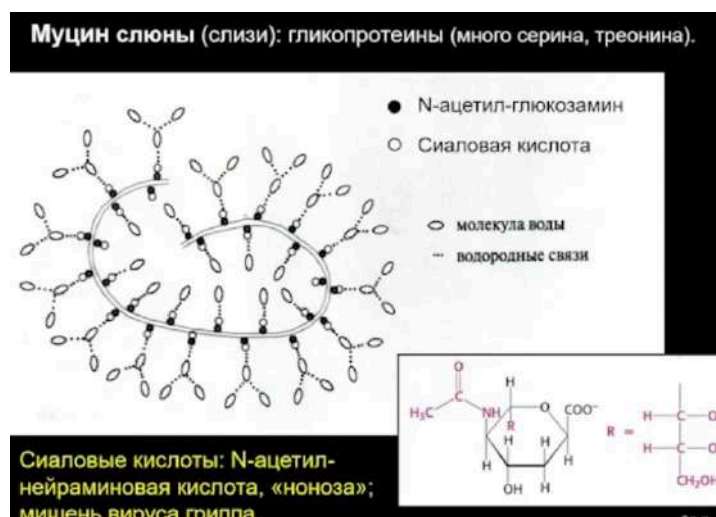


Рисунок 2.25. Муцин

К аминокислотным радикалам, например, к **аспарагину** (с дополнительной аминогруппой) с помощью *N*-гликозидной связи, или к **серину** (с дополнительной –ОН-группой) с помощью *O*-гликозидной связи присоединяются моносахариды, и возникают гликопротеины. На рисунке (Рис. 2.26.) мы видим липидную мембрану, где красным показаны белковые молекулы, у которых очень сложная конфигурация, а зелёным отмечены выросты в виде моно- и олигосахаридов, которые формируют гликопротеины и задают некие специфические свойства той или иной белковой молекулы.

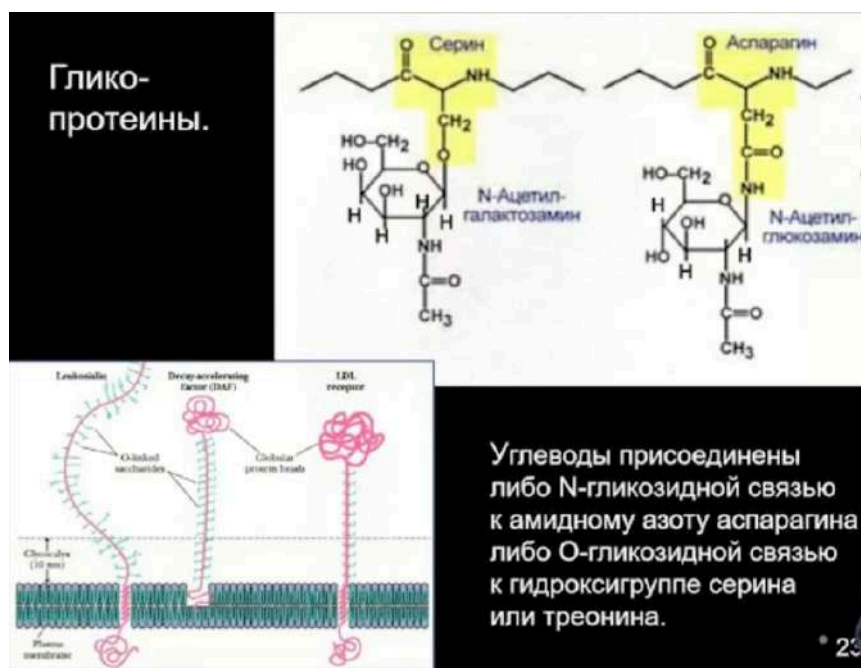


Рисунок 2.26. Гликопротеины

**Муреин** является основным компонентом клеточной стенки у бактерий, обеспечивающим механическую и осмотическую защиту (у растений клеточную стенку составляет целлюлоза, а у грибов – хитин). Он является *структурным дисахаридом*, в составе которого имеется **N-ацетил-глюкозамин** и **мурамовая кислота**, соединяющаяся с амидированной уксусной кислотой. С этой цепочкой соединены *аминокислоты*, образующие *дополнительные пептидные перемычки* между отдельными полисахаридными нитями. В итоге получается упорядоченная структура ячеистого строения, в которой полисахаридные цепи сшиваются цепочками пептидов через мурамовую кислоту (Рис. 2.27.). Это придаёт бактериальной клеточной стенке особую *эластичность и прочность*.

Если взглянуть на объёмное изображение, тёмные тонкие линии представляют собой основные **полисахариды**, фиолетовые шарики показывают **N-ацетил-глюкозамин**, а зелёные – **N-ацетил-мурамовую кислоту** (Рис. 2.28.). Цепочки аминокислот опускаются вниз от каждой мурамовой кислоты и сшиваются



дополнительными пептидами, состоящими из **глицина**. Ещё раз обратим внимание, что пептидная цепочка крепится в 3-м положении, в то время как 1-е и 4-е положение служат для полимеризации, а 2-е – для амидированной уксусной кислоты.

Кстати, в слюне находится *естественный антибиотик* **ЛИЗОЦИМ**, который способен разрывать связь между глюкозамином и мурамовой кислотой. А другой *антибиотик* **пенициллин** работает по глициновым перемычкам.



Рисунок 2.27. Муреин

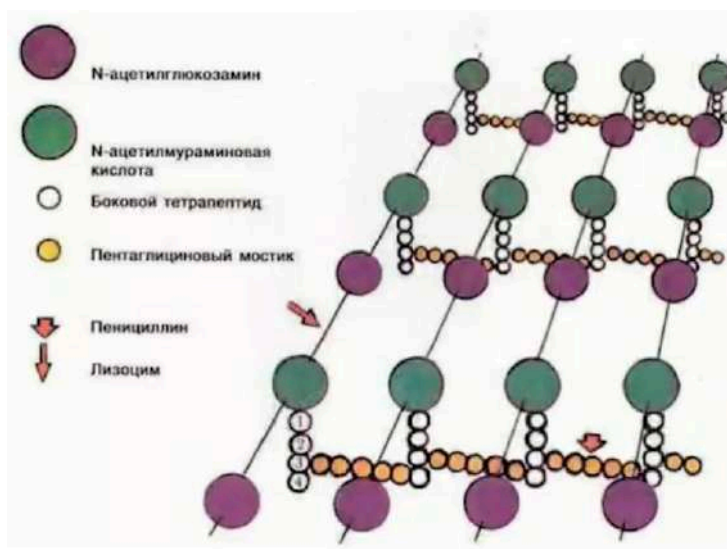


Рисунок 2.28. 3D-структура муреина

Конечно, углеводы – это крайне разнообразные молекулы. Бывает так, что углеводы являются компонентами липидов (гликолипиды): одна из жирных кислот может быть замещена моносахаридом или олигосахаридом (например, *галактозий*). Кроме того, пентозы могут встречаться в составе нуклеотидов ДНК и РНК, к которым присоединяются азотистые основания и фосфорная кислота. Также значимой является синтез витамина С (Рис. 2.29.), который идёт именно из глюкозы (человек не может синтезировать его самостоятельно). Наконец, есть ещё две молекулы, которые стоит отдельно рассмотреть. **Сорбит** – это *шестиатомный спирт*, который можно получить из глюкозы, если альдегидную группу превратить в спиртовую (-ОН-группа в 1-м положении). Он имеет значение в качестве подсластителя при проблемах с диабетом. Ещё один подсластитель **сукралоза** был открыт случайно, когда работали с дисахаридами, обогащёнными хлором. Димер, состоящий из галактозы и фруктозы (-ОН-группа замещена хлором), оказался *в 600 раз слаще глюкозы*.

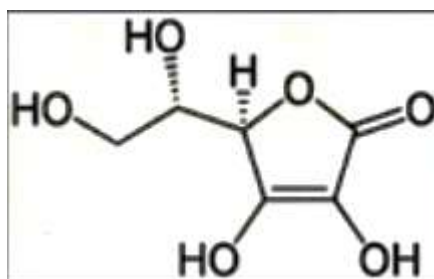


Рисунок 2.29. Витамин С

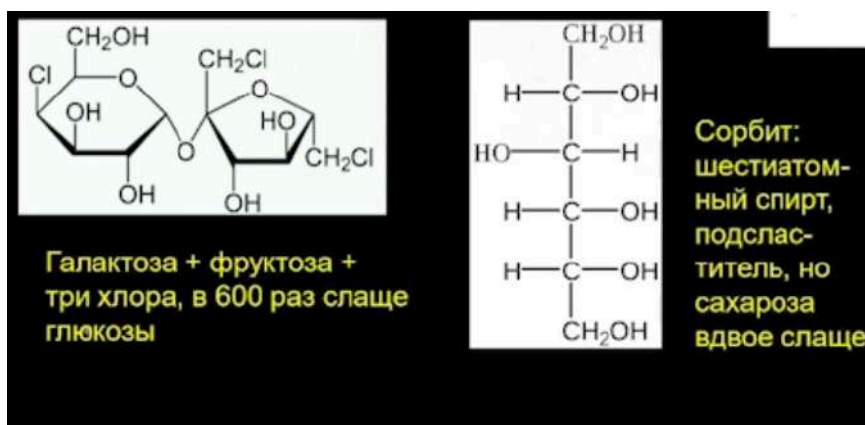


Рисунок 2.30. Сорбит и сукралоза

Мы заканчиваем разговор об углеводах, а в следующий раз поговорим о липидах и аминокислотах.



## Лекция 3. Липиды. Аминокислоты.

Мы продолжаем раздел «Общая биология». Сегодняшняя лекция посвящена рассмотрению **липидов** и **аминокислот**. В прошлый раз мы говорили об углеводах: моносахаридах, полисахаридах. Надо сказать, что, например, *глюкоза* самостоятельно образует длинные полимерные цепочки, но также может образовывать связи с белками и липидами, образуя **гликопротеины** и **гликолипиды**. Связи с белками образуются, прежде всего, за счёт *–ОН-групп треонина* и *серина*. Связи с липидами образуются в основном при участии *–ОН-групп глицерина*.

### Триглицериды

То, что в просторечии называют жирами, на самом деле представляет собой гораздо более обширную группу соединений. **Липиды** – это органические молекулы, которые *практически нерастворимы в воде* (вода взаимодействует с полярными молекулами, где заряд распределён неравномерно). Чаще всего это производные жирных кислот и соединения жирных кислот со спиртами (эфирная связь). Наиболее известны так называемые **триглицериды**, в составе которых трёхатомный спирт *глицерин*, к спиртовым группам которого присоединяются *жирные кислоты* (твёрдые – жиры, жидкие – масла). Триглицерид образуется, когда в составе оказываются *три жирные кислоты*. Если же одна из жирных кислот замещена на *фосфорную кислоту*, то мы имеем **фосфолипид**. Одной из самых значимых для нашего организма жирных кислот, входящей в состав липидов, является **пальмитиновая кислота** (Рис. 3.1.). Она представляет собой достаточно длинную цепочку углеводородов, где 15 атомов углерода и *–ОН-группа* на конце. Своё название она получила от названия растения – *пальмы*, *растительное масло* которой содержит очень много этой кислоты. Надо сказать, что пальмитиновая кислота характерна также для *кокосового масла*, но чаще мы говорим о ней как о *животном жире*.

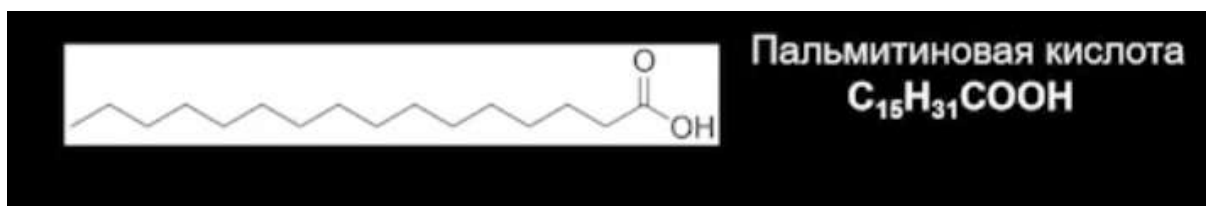


Рисунок 3.1. Пальмитиновая кислота

Подобного рода молекулы называются **насыщенными жирными кислотами**. Но довольно часто внутри жирной кислоты мы видим разное количество двойных связей (1,2,3 и больше), и тогда мы говорим уже про **ненасыщенные** или **полиненасыщенные жирные кислоты**. Мы видим **олеиновую кислоту** с двойной связью в 9-м положении с

конца (омега-9) – *ненасыщенную* жирную кислоту. Она содержится в животных жирах и в растениях (в небольшом количестве). **Линолевая кислота** имеет уже две двойных связи (омега-6, омега-9 – характерна для растительных масел, в частности, оливкового и подсолнечного), а **линоленовая кислота** – три двойных связи (омега-3, омега-6, омега-9 – характерна для растительных масел). Важно отметить, что эти жирные кислоты с 2-мя и 3-мя двойными связями являются незаменимыми. Они важны для разных функций организма, прежде всего для *построения мембран* (липиды выполняют структурные функции). В структуре мембран больше всего пальмитиновой и олеиновой кислот, но мы обнаруживаем там и линолевою, и линоленовую кислоты. Но эти кислоты мы сами синтезировать не можем и получаем их через растительные и рыбные жиры.



Рисунок 3.2. Незаменимые жирные кислоты

Соединение жирной кислоты со спиртом называется **эфирной связью** (через –ОН-группы, вступающие во взаимодействие и выбывающие воду – *дегидрогенизация*). Часть липидов – это очень *длинные спирты*. В частности, длинную цепочку с –ОН-группой на конце имеет **цетиловый спирт** ( $C_{16}H_{32}OH$ ), который содержится в *китовом жире*. До того, как человечество научилось использовать минеральные масла, извлекая их из нефти, источником жироподобных молекул были киты, на которых охотились в том числе в целях добычи жира. Ещё один длинный насыщенный спирт – это **мирициловый спирт** ( $C_{30}H_{61}OH$ ). Если мы возьмём этот спирт и соединим его по ОН-группе с пальмитиновой кислотой, то образуется *эфирная связь*, где слева располагается кислота, а справа – спиртовая основа. Эта молекула входит в состав *пчелиного и растительного воска* (отдельный класс липидов). Воск выделяется пчёлами в качестве строительного материала, а растения покрывают ими свои поверхности для защиты от воды и вредителей, а также от потери влаги.

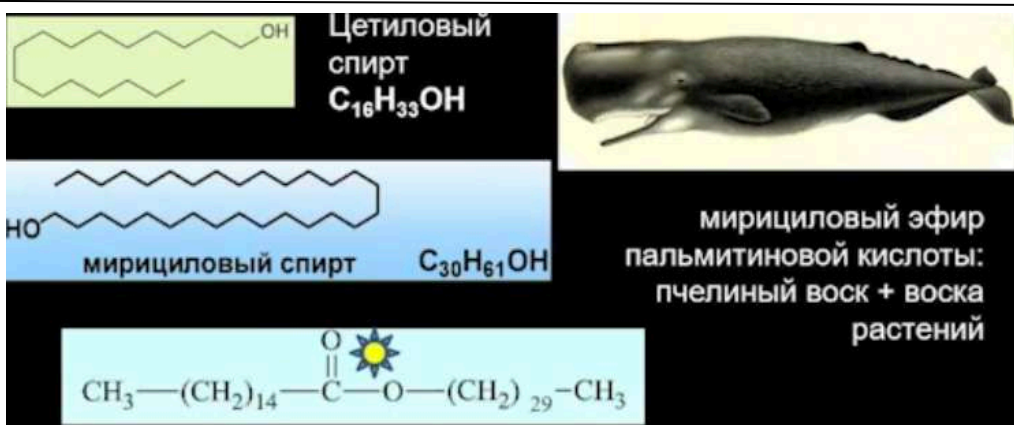


Рисунок 3.3. Примеры длинных спиртов

Соответственно, липиды обладают разнообразными функциями (защитной, запасующей и другими), но для нас крайне важна структурная функция – когда из липидных молекул формируются двуслойные биологические мембраны. Сейчас мы посмотрим, как это происходит. У нас есть **глицерин** (трёхатомный спирт) и молекула **насыщенной жирной кислоты**. Происходит образование эфирной связи по –ОН-группам, параллельно с дегидратацией (выбивается вода). В итоге мы получим **триглицерид** (3 эфирных связи), который с одной стороны, уже неплохо взаимодействует с водой, а с другой – является категорически **гидрофобным**. Дело в том, что глицериновая голова имеет *неравномерно распределённые заряды*, соответственно вода способна взаимодействовать с кислородом глицериновой части молекулы. Эту часть можно назвать **гидрофильной**.

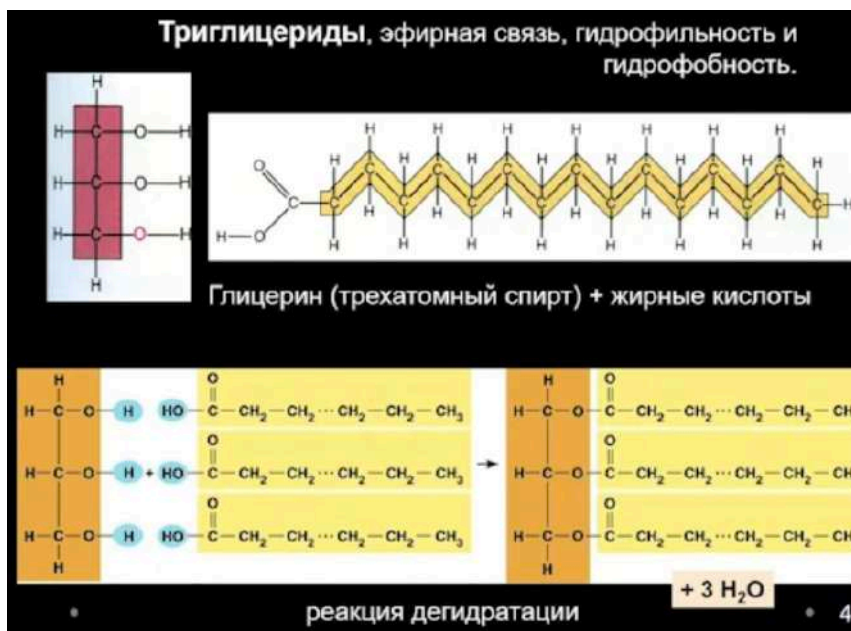


Рисунок 3.4. Триглицерид

В итоге в водном растворе триглицериды практически не присутствуют в виде отдельных молекул. Они собираются в **капли** и **плёнки**. Два основных варианта капель – это **мицеллы** и **липосомы**. В случае мицеллы *гидрофобные хвостики оказываются внутри*, а глицерин – на поверхности. Липосома представляет собой более сложную структуру, когда появляется *двуслойный вариант с глицерином внутри и снаружи*. Если такую каплю раскатать по плоскости, то мы получим **двуслойную мембрану**, совмещающую в себе строительную, запасающую и энергетическую функции. Однако для построения мембран важны именно **фосфолипиды** ( $-C=C$  двойные связи, которые создают гибкость), характерные для растительных и рыбных липидов).

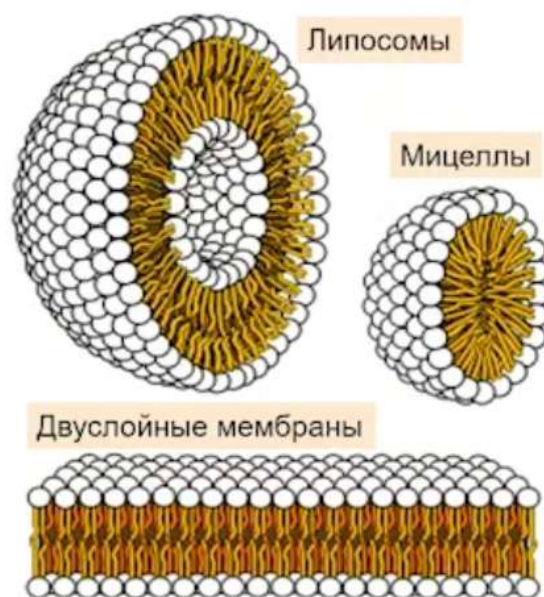


Рисунок 3.5. Капли и плёнки

## Фосфолипиды

К двойным связям могут присоединяться, в частности, *азотсодержащие* (вроде холина). В итоге получается молекула **фосфолипида**, где красным отмечены  $-OH$ -группы глицерина и фосфорной кислоты, а в составе также присутствуют две жирные кислоты (например, пальмитиновая и олеиновая кислота) и дополнительная молекула холина. У олеиновой кислоты *двойная связь*, за счёт которой происходит искривление молекулы (цис-вариант), и с помощью него внутри мембраны возникает ещё дополнительное пространство. На картинке мы также видим гидрофильные (соприкасающиеся с водой) части и гидрофобные части мембраны. Можно сказать, что эластичность мембраны во многом определяется тем, что один из хвостиков обладает двойной связью.



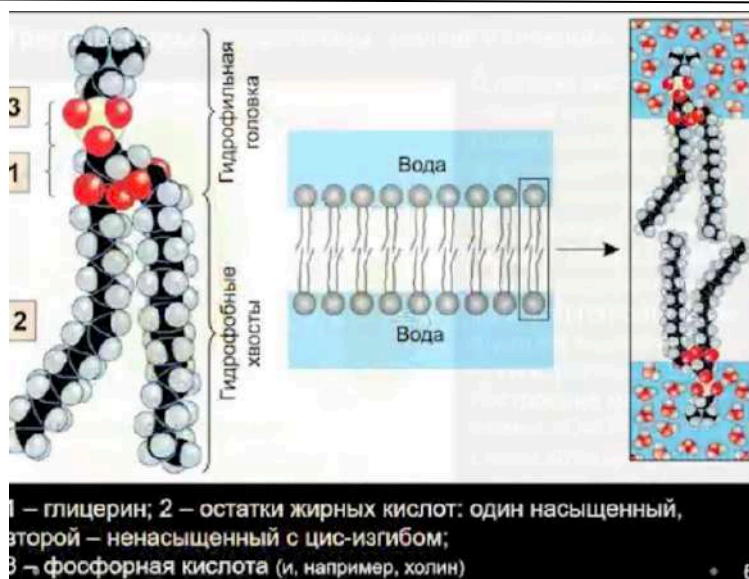


Рисунок 3.6. Структура фосфолипида

Далее мы видим уже изображение самой **биологической мембраны**, на котором можно узнать уже известные нам детали. Жёлтым обозначена фосфорная кислота по краям, от которых отходят по два кислотных хвостика. Биологическая мембрана – это не просто двойная плёнка липидов, поскольку в неё также вставлены *белковые молекулы*, пронизывающие липидный слой. Зачастую эти белки в соответствии со своей функцией должны менять свою конформацию, будучи при этом закреплёнными на мембране. Таким образом мы видим, что мембрана, прилегающая к белку, более жёсткая, чем другая её часть. Иными словами, есть *факторы, увеличивающие гибкость мембраны* (прежде всего жирные кислоты с двойными связями), а есть *факторы, снижающие её гибкость*. Эта регуляция характерна для молекулы **холестерина** (жёлтые овалы на изображении), который также относится к липидам, хотя и имеет иное строение, чем триглицериды.

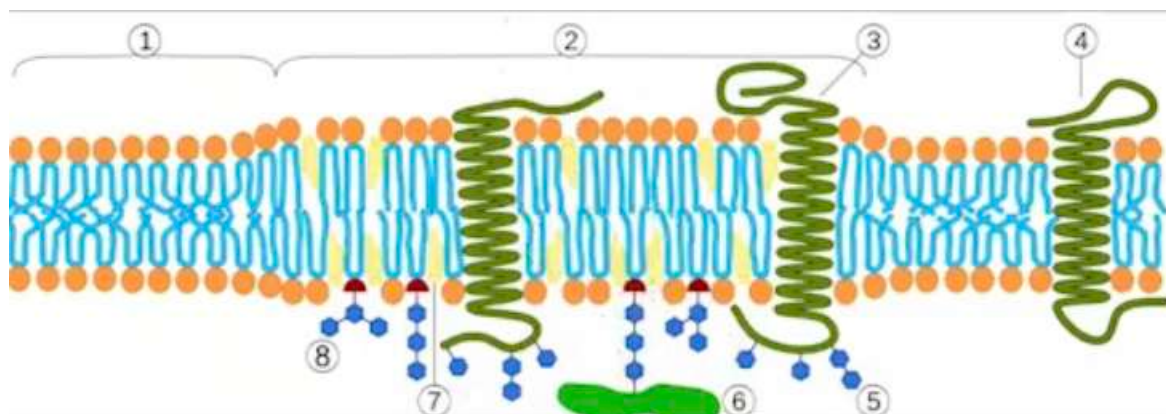


Рисунок 3.7. Биологическая мембрана

Также мы можем заметить, как к белкам и липидам присоединены моно- и олигосахариды. Возникают разные **гликопротеиновые** и **гликолипидные** кусочки. Холестерин же – это молекула, которая усиливает жёсткость мембраны для конкретного участка поверхности клетки (Рис. 3.8.). Молекула холестерина почти полностью *гидрофобна*, за исключением спиртовой группы.

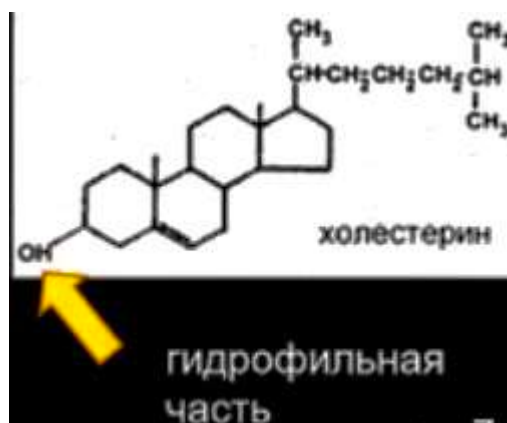


Рисунок 3.8. Холестерин

## Антиоксидантная система

На другом изображении показано, как создаётся дополнительный простор внутри двуслойной мембраны, наряду с присутствием молекул холестерина, гидрофильная группа которых уходит в сторону воды (Рис. 3.9.). Стоит сказать, что холестерин – довольно значимая молекула, которая работает не только со свойствами мембран, но имеет ряд других функций, в частности, *синтез желчных кислот* и *синтез гормонов*. Отдельно на изображении мы видим **активные формы кислорода** («свободные радикалы»). Дело в том, что очень многие события, которые случаются в клетке, сопровождаются появлением мелких *реакционных молекул* (вплоть до перекиси водорода). Такие активные частицы могут возникать также из-за *воздействия внешних молекул*, или из-за *радиационного воздействия*. Во всяком случае, так называемые активные формы кислорода способны наносить химические повреждения разным компонентам клетки. И в этом смысле особенно чувствительными оказываются двойные связи жирных кислот, поскольку именно в этой области чаще всего происходят химические модификации, снижающие эластичность мембраны. Вообще окисление липидных молекул представляет собой отдельную проблему, характерную для разных экологически неблагоприятных ситуаций, а также для *процессов старения клетки и организма*. Поэтому эволюция создала особые системы, *сопротивляющиеся окислению жирных кислот* – **антиоксидантные системы**. Они основаны на работе целого ряда **витаминов**, таких как **Е, С, А**. Они способны либо *перехватывать на себя свободные радикалы* кислорода, либо, как в случае витамина Е (токоферола) – *возвращать*



повреждённым жирным кислотам их исходную структуру. Витамин С в свою очередь «лечит» молекулу токоферола и сам при этом окисляется.

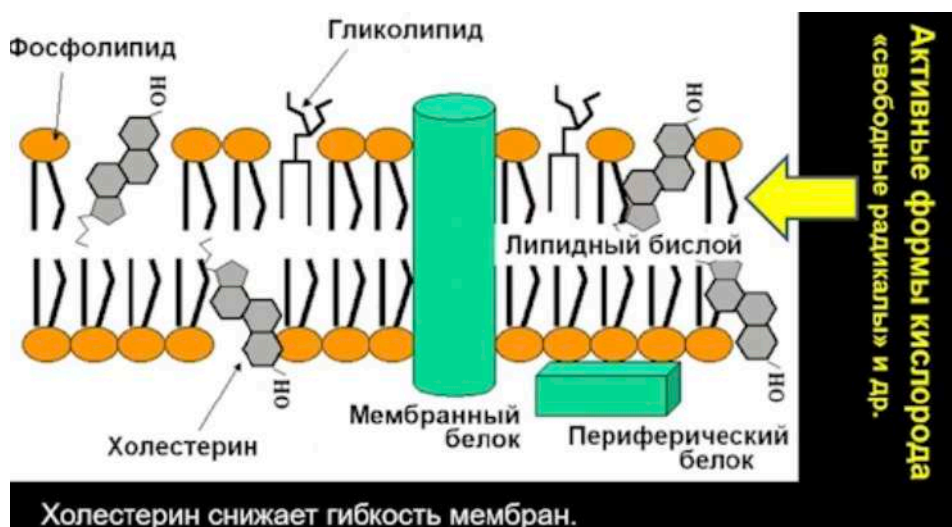


Рисунок 3.9. Холестерин снижает гибкость мембраны

Антиоксидантные свойства очень важны для работоспособности самых разных клеток и организма в целом. Поэтому многие *косметические средства, пищевые продукты и лекарственные препараты* содержат в себе антиоксиданты. Один из компонентов этой системы, **витамин А**, синтезируется из **каротина**, молекула которого разбивается пополам. Витамин А может *входить в состав мембран* (повышая гибкость), *превращаться в компонент йодопсинов и родопсинов* (зрительных пигментов), выступать в качестве *сигнальной молекулы*. В этом смысле витамин А очень значим (Рис. 3.10.).

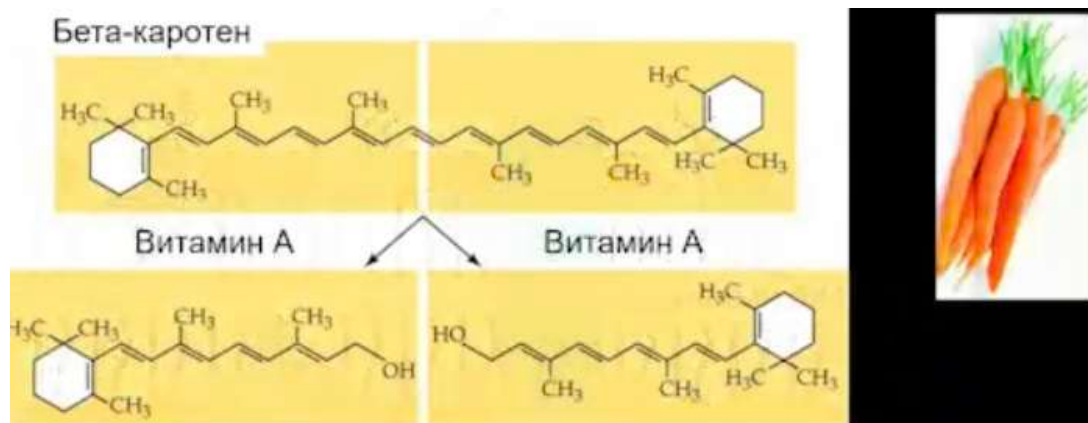


Рисунок 3.10. Витамин А

Но ключевое значение в антиоксидантной системе имеет **витамин Е – токоферол** (Рис. 3.11.). Мы видим довольно похожую молекулу: некий циклический кусочек и

длинный углеводородный хвост, обладающий гидрофобными свойствами и активно взаимодействующий с мембранами. При появлении активных форм кислорода (например, уже «схваченных» витамином А), циклический участок жертвует своим водородом, и  $-OH$ -группа превращается в альдегидную. Таким образом *токоферол «ловит» опасную частицу*, а затем к нему подходит *витамин С, забирающий её на себя*. Источником витамина Е в числе прочего являются растительные масла. Во всяком случае, цельное и правильное состояние ненасыщенных жирных кислот зависит от исправной работы антиоксидантной системы.

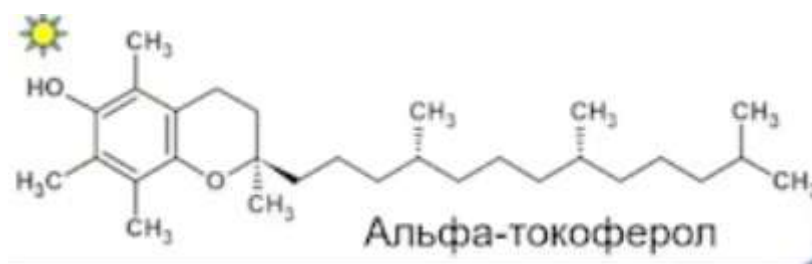


Рисунок 3.11. Альфа-токоферол

## Функции липидов

Что касается *холестерина*, то здесь мы тоже видим углеводородные кольца и хвостик, а также гидрофильную  $-OH$ -группу. Одна из функций холестерина состоит в превращении в **холевую кислоту** и в другие аналогичные молекулы, которые составляют основу для **желчных кислот**, отвечающих за *переваривание жиров в нашем тонком кишечнике*. Превращение холестерина протекает при создании кислотной группы на самом конце цепи и при добавлении дополнительных гидроксильных групп. Синтез холестерина осуществляется в печени. Кроме того, холестерин, как уже было сказано, *входит в состав мембран* (оптимизируя жёсткость) и является *предшественником многих гормонов и витамина D*.



Рисунок 3.12. Структура холестерина и его превращение

Молекула холестерина путешествует по организму как правило в виде *комплекса с липидами, фосфолипидами и белками* (типичный вариант транспорта – Рис. 3.13.). Так пищевой холестерин из эпителиальных клеток кишечника через эндотелий попадает в лимфу в составе *жировых капель* (внутри, вместе с триглицеридами), на поверхности которых находятся фосфолипиды и укрепляющие структуру белки. Существуют разные типы таких сферических конструкций. В зависимости от *процента присутствия белка* выделяют **липопротеины высокой плотности (ЛПВП)** и **липопротеины низкой плотности (ЛПНП)**.

**ЛПВП** образуются *эпителием кишечника* и реализуют *перенос липидов ко всем клеткам организма, в том числе к печени* для образования желчи. **ЛПНП** меньше по диаметру (всего 1 молекула белка в составе) и образуются *печенью*. Они часто связаны с *превращением избытка углеводов в липиды и отложением запасов «жира» в клетках соединительной ткани – адипоцитах* (нарастание веса, рост вероятности атеросклероза, диабета и других заболеваний).

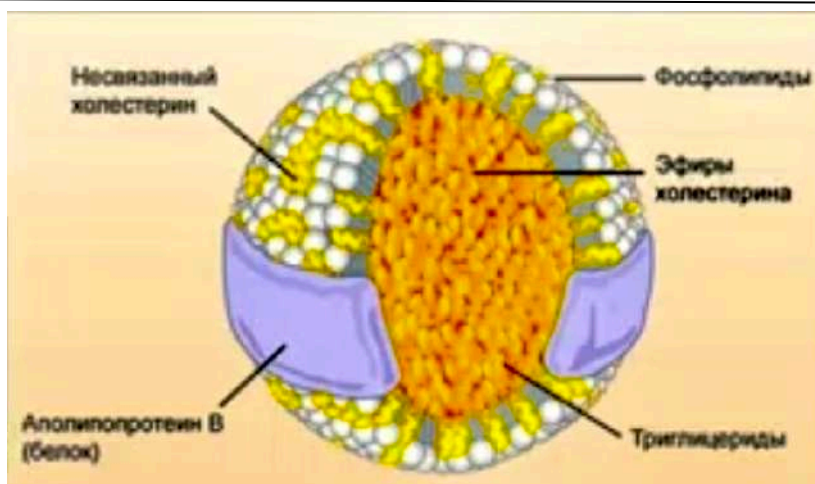


Рисунок 3.13. Транспорт холестерина

Соответственно переходим от строительной функции липидов к запасающей функции. У нас в организме есть специальные клетки соединительной ткани – **адипоциты**, которые способны *накапливать прежде всего триглицериды*. Транспортная капля присоединяется к адипоциту и передаёт туда основную порцию жира. И то, что копится в нашей жировой ткани – это триглицериды с разными свойствами: **белый жир** (запас энергии, термоизоляция, механическая защита) и **бурый жир** (много митохондрий, реализующих термогенез = производство тепла).

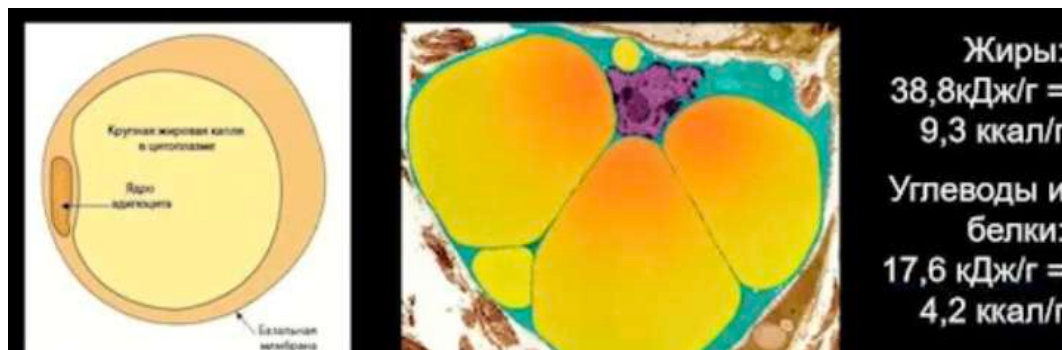


Рисунок 3.14. Запасающая функция липидов

При дефиците энергии или при других сигналах (о стрессе) идёт разрушение липидов белого жира, и *жирные кислоты используются дальше для наработки энергии* и передачи её другим клеткам. В случае бурого жира, *липиды прямо в клетке перерабатываются с точки зрения получения тепла* (больше всего таких клеток у новорождённых, худощавых людей и зимнеящих животных). Кстати, нужно заметить, что запасание энергии в виде жира отличает нас и животных от растений, где чаще всего запасаются углеводы (крахмал). Это связано, помимо всего прочего, с тем, что растения осуществляют накопления в корнях и клубнях, а животные носят запасы на себе. Поэтому более эффективным будет *накопление в более энергоёмких молекулах* (в

частности, глюкоза уже содержит довольно много кислорода). Соответственно мы имеем энергоёмкость жира = 9,3 ккал/г, а у углеводов = 4,2 ккал/г. Хотя растения в особых случаях (например, в эндосперме семени) тоже запасают жиры.

Растительные жиры, поскольку они обладают большим количеством жирных кислот с двойными связями, имеют более гибкие молекулы. Соответственно, при комнатной температуре они оказываются жидкими, поэтому речь идёт уже о **маслах**. Но для кулинарных целей нам нужно зачастую что-то более твёрдое (животный жир). Это подразумевает проведение гидрогенизации растительного жира. Можно взять постное масло, и, нагрев его (насытив его водородом), так, чтобы часть двойных связей превратилась в одинарные, и тогда мы получим некую *имитацию животного масла*. Такие вещества, полученные по придуманной в своё время технологии, называются **маргарины**. Их производство связано также с экономической выгодой, поскольку *добыча растительных жиров гораздо дешевле и проще добычи животного жира*. Фокус состоит в том, что в момент гидрогенизации жира (а для этого необходимо нагревание) жирная кислота (в частности, олеиновая кислота) из *цис-формы* (имеющей коленице) может переходить в *транс-форму*. Соответственно, дополнительного пространства внутри липидной плёнки уже не будет. Диетологи достаточно настороженно относятся к транс-жирам. Причём это касается не только гидрогенизации, но и, например, *жарки на растительном масле*. В тот момент, когда происходит *нагревание*, также происходит *переход молекул из цис- в транс-вариант*. Наконец, ещё одним видом запасаания липидов является яичный желток, где содержатся в основном фосфолипиды.

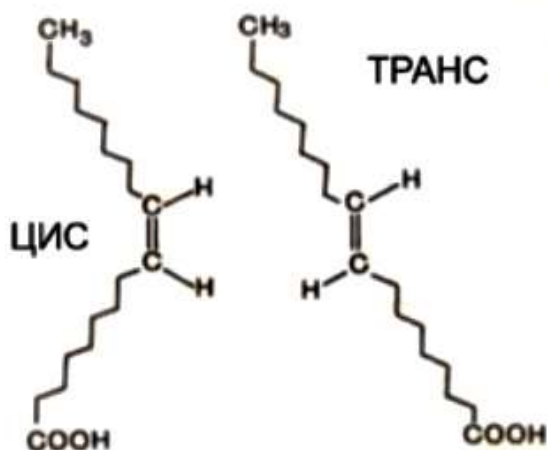


Рисунок 3.15. Цис- и транс-вариант олеиновой кислоты

Также можно сказать и о своего рода защитной функции липидов, которая характерна для **воска** (мирицилового эфира пальмитиновой кислоты). Надо сказать, что воска представляют собой группу соединений, которые синтезируются не только растениями и пчёлами, но даже и человеком (продукт секреции сальных желёз).



Воскоподобные молекулы (ланолин) часто используются в *косметических и лечебных целях*. При этом основным источником ланолина является овечья шерсть.

Ещё одна жироподобная молекула – это **суберин** (Рис. 3.16.). На прошлой лекции мы говорили, что клеточная стенка растений пропитывается лигнином. Суберин – это ещё один вариант *пропитки клеточной ткани*, который характерен для **пробки**. Молекулы суберина обладают не только химической прочностью, но и гидрофобными свойствами. Если мы начинаем анализировать состав суберина, то обнаруживаем там **глицерин**, к которому *присоединяются жирные дикарбоновые кислоты* (COOH-группа стоит не только в начале, но и в конце цепи). Эти кислоты могут соединяться между собой, образуя сложную структуру, к которой прибавляются также *ароматические компоненты*, и возникает слоистая молекулярная конструкция пробкового вещества прежде всего на поверхности многолетних органов растений (ствол дерева, корень).

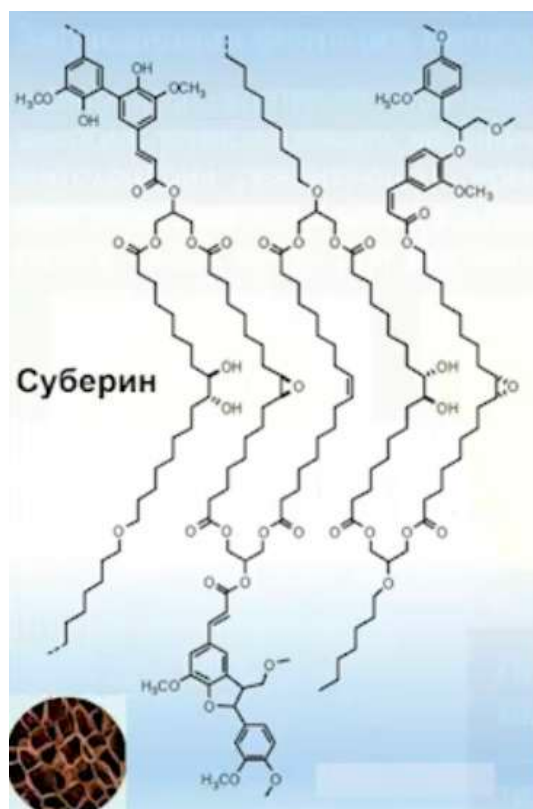


Рисунок 3.16. Суберин

Ещё одна интересная история, связанная с липидами, касается **архей**. Как известно на современном этапе знаний о биологической жизни, существует три основных домена живых организмов:

1. **Археи** (безъядерные)
2. **Бактерии** (безъядерные)



### 3. Эукариоты (ядерные)

Существует ряд ключевых свойств-различий между археями и бактериями на базовых молекулярных уровнях, касающихся, например, строения рибосом и мембраны (Рис. 3.17.). Мембраны человека и бактерий в некотором смысле похожи: основной компонент – это *триглицериды* и *фосфолипиды*. У архей обнаруживается другая структура, где в составе липидов имеются *углеводородные цепочки* (вместо жирных кислот). Такая структура мембраны является более устойчивой, без потери гибкости. Более того, у некоторых архей углеводородные цепочки из внутреннего и наружного слоя соединяются, образуя единую молекулу, которая идёт от одного глицерина к другому. По сути тогда мы говорим уже о **монослойной клеточной мембране**. Такая мембрана, в частности, позволяет археям жить при очень высокой температуре среды.

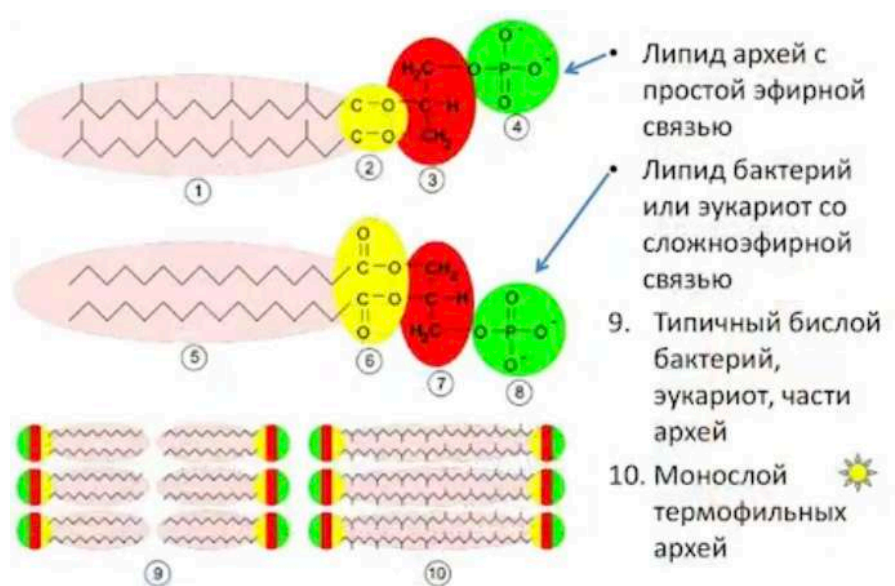


Рисунок 3.17. Строение мембран у архей и бактерий

Ещё одна функция липидов связана с терморегуляцией. Жир плохо проводит тепло, поэтому если вы создали *много жира*, то это позволяет *защититься от холода*. Это характерно, например, для *китов* и *моржей*. А если животное живёт в воде, то жир создаёт также дополнительную плавучесть. Другая функция липидов связана с тем, что они работают как поверхностно-активные вещества (или детергенты). Чаще всего эти термины употребляются в связи с чистящими средствами. Например, в *мыле* часто присутствуют *соли жирных кислот* (например, **стеарат**  $C_{17}H_{35}COONa$  и **пальмитат натрия**). Мы говорили о поверхностном натяжении воды, и если в ней присутствуют детергенты, то она приобретает большую *эластичность* (натяжение уменьшается). Это позволяет удалять грязь при стирке (которая представляет собой жироподобные молекулы, отталкивающиеся от воды).

Подобные же молекулы, которые способны снижать поверхностное натяжение, присутствуют и в нашем организме. Наиболее известные из них – **сурьфактанты лёгких**. Эпителий наших альвеол выделяет сурьфактанты (в основном фосфолипиды), которые *снижают натяжение в водной плёнке между альвеолярной клеткой и воздухом*, что позволяет нам более легко дышать. Пример такой молекулы – это **дипальмитоил-фосфотидилхолин** (Рис. 3.19.), содержащий *две пальмитиновые кислоты, фосфорную кислоту и холин*.



Рисунок 3.18. Виды, использующие жировой массив

## Белки – полимеры аминокислот

**Белки** – крупные полимерные молекулы, состоящие из более мелких молекул (аминокислот). Белки характеризуются огромным многообразием функций: ферменты, движение, транспорт, защита, гормоны. Перед тем, как перейти к рассмотрению белковых молекул, давайте вспомним об **аминокислотах**. Аминокислоты (Рис. 3.19.), входящие в состав любых белковых молекул, содержат *аминогруппу* (-NH<sub>2</sub>), *кислотную группу* (-COOH) и *радикал* (R). Все группы соединены с *центральной углеродом* (альфа-углерод), имеющим валентность 4. Всего в состав белков входят 20 типов аминокислот, которые различаются именно структурой радикала.

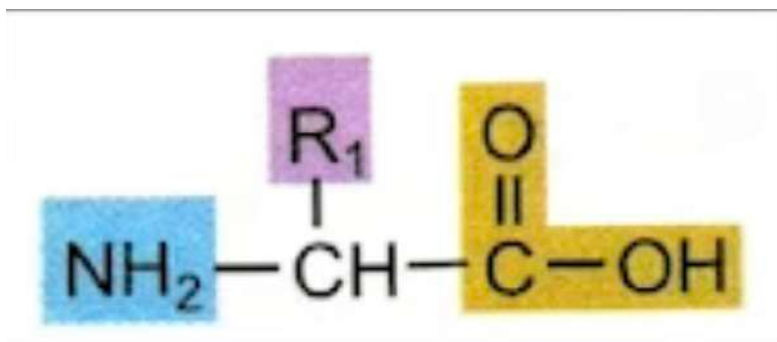


Рисунок 3.19. Общй состав аминокислоты

Полимеризация аминокислот с образованием белка, происходит за счёт связывания  $\text{COOH}$ -группы предыдущей аминокислоты с  $\text{NH}_2$ -группой последующей. Связь эта называется **пептидной**. Итоговая цепь аминокислот образует **первичную структуру белка**. Радикалы не принимают участия в её формировании. Однако у каждого белка – своя уникальная первичная структура.

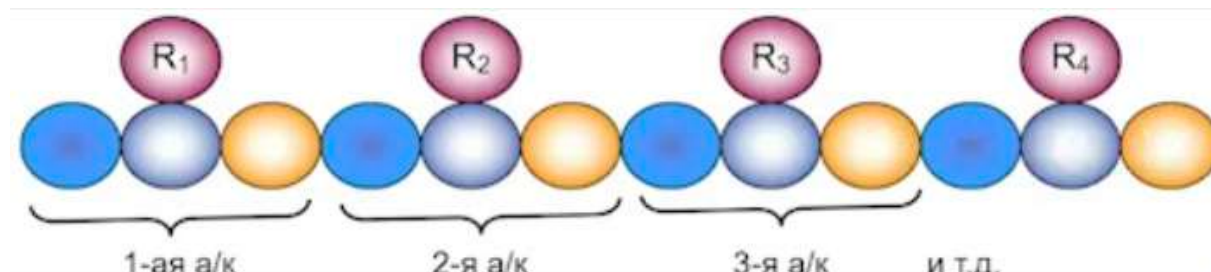


Рисунок 3.20. Полимеризация аминокислоты

**Пептидная связь** – это связь двух аминокислот в белке. Углеродная группа предыдущей аминокислоты взаимодействует с такой же группой у другой аминокислоты, и при этом протекает дегидратация, а затем углерод связывается с азотом (Рис. 3.21.). Цепочка из нескольких десятков аминокислот (до 50) называется **пептидом**. Более длинная цепочка – **белком** (правда считается, что цепочка до 100 аминокислот – это ещё пока **полипептид**).

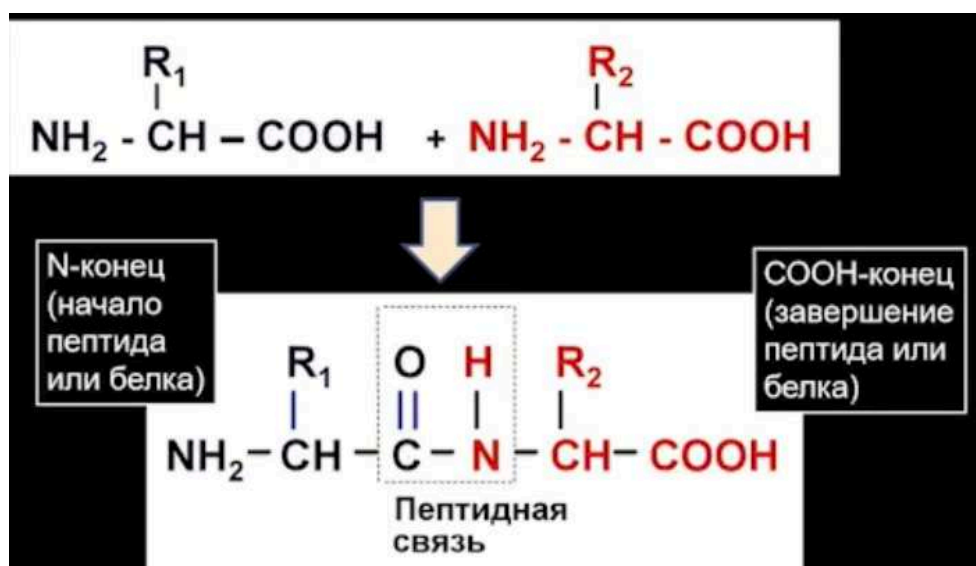


Рисунок 3.21. Пептидная связь

Радикалы аминокислот могут быть самыми разнообразными:

- Водород и углеводороды
- Спиртовые –ОН-группы

- Дополнительные кислотные группы и их амиды
- Дополнительные аминогруппы
- Ароматические
- Гетероциклические
- Серосодержащие

Мы можем увидеть перечень конкретных аминокислот с точки зрения питания и содержания в белковых молекулах (в процентно-весовом содержании в 100 граммах «усреднённого белка»). Больше всего там содержится *глутаминовой кислоты* и *глутамина* (20%). *Аспарагиновой кислоты* и *аспарагина* – 9%. *Аргинина* – 8%, *пролина* и *лейцина* – 6%, *лизина*, *валина* и *изолейцина* – 5%, и так далее.

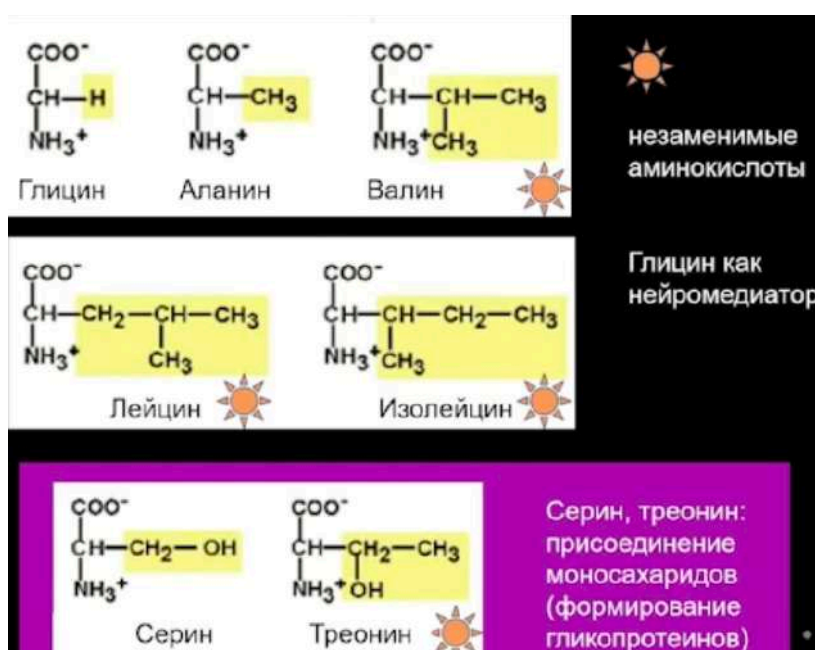


Рисунок 3.22. Примеры аминокислот с обозначенным радикалом (1)

С радикалами углеводородной группы связываются, например, **глицин, аланин, валин, лейцин** и **изолейцин**. **Серин** и **треонин** присоединяют моносахариды в процессе формирования гликопротеинов (Рис. 3.22.). Незаменимые аминокислоты отмечены красной звёздочкой на рисунке. Дополнительные *кислотные группы* характерны для **глутаминовой** (влияет на вкусовую систему и является нейромедиатором) и **аспарагиновой кислот**, но –ОН-группа может замещаться на аминогруппу, создавая соответственно **глутамат** и **аспарагин**. Дополнительные *аминогруппы* (дополнительный положительный заряд) характерны для **лизина** и **аргинина** (Рис. 3.23.). При этом лизин является одной из самых дефицитных незаменимых аминокислот.

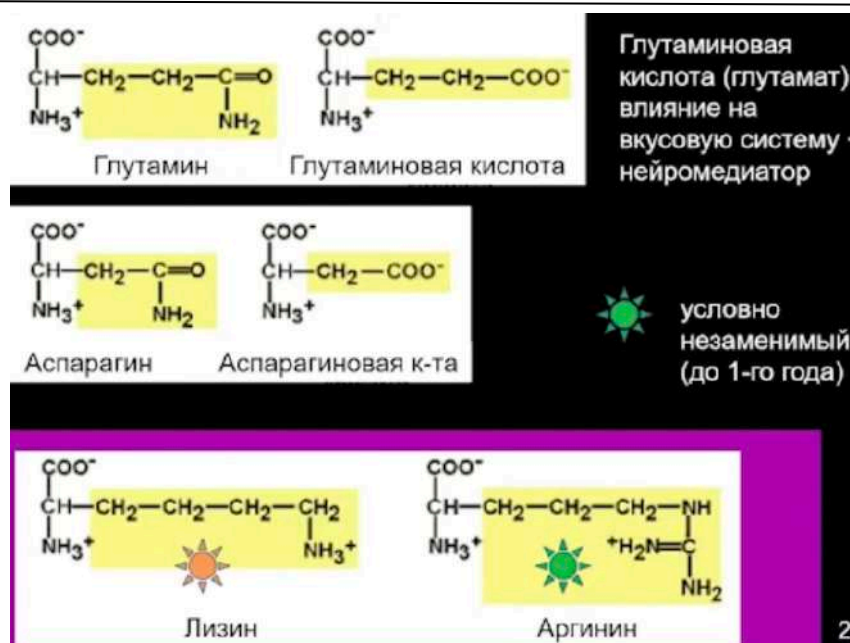


Рисунок 3.23. Примеры аминокислот с обозначенным радикалом (2)

Среди серосодержащих аминокислот надо отметить **цистеин** и **метионин** (незаменимая аминокислота, отвечающая за синтез цистеина, а также являющаяся донором  $\text{CH}_3$ -групп). Цистеин же нужен для формирования дополнительных ковалентных связей в составе S-S-мостиков, а также в роли антиоксиданта. **Ароматические аминокислоты** – это, в частности, **фенилаланин** и **тирозин** (незаменимая аминокислота, из которой синтезируется фенилаланин, дофамин, адреналин, меланин, тироксин и прочие гормональные вещества). Так называемые **гетероциклические аминокислоты** (внутри цикла расположен не только углерод, но и азот) – это **триптофан** (незаменимая аминокислота, обеспечивающая синтез серотонина и мелатонина) и **гистидин** (участвует в синтезе гистамина).



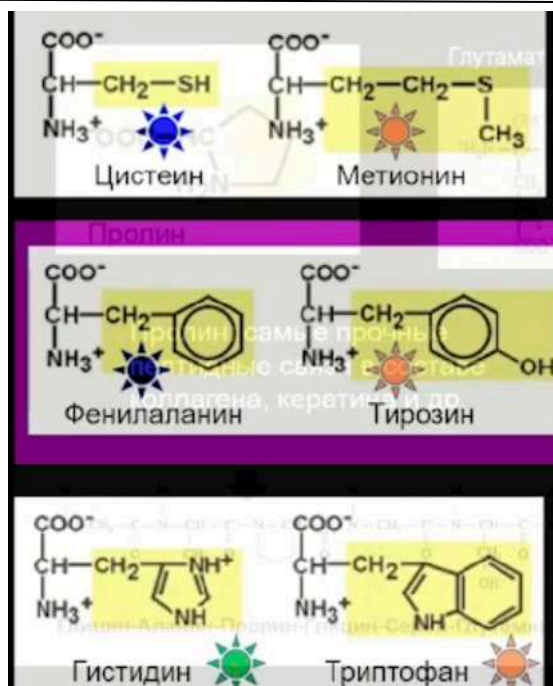


Рисунок 3.24. Примеры аминокислот с обозначенным радикалом (3)

Наконец, последняя аминокислота – **пролин**, которая имеет *гетероцикл*, который образуется за счёт того, что *аминогруппа соединяется с углеводородной цепью*. Всё это происходит за счёт *защипывания глутамата*. В итоге, когда пролин входит в состав белковой цепочки, следующей аминокислоте приходится *взаимодействовать с азотом*, что способствует образованию особо прочной пептидной связи (характерной для **коллагена, кератина** и других соединений). Такую связь плохо перерабатывают пищеварительные ферменты.

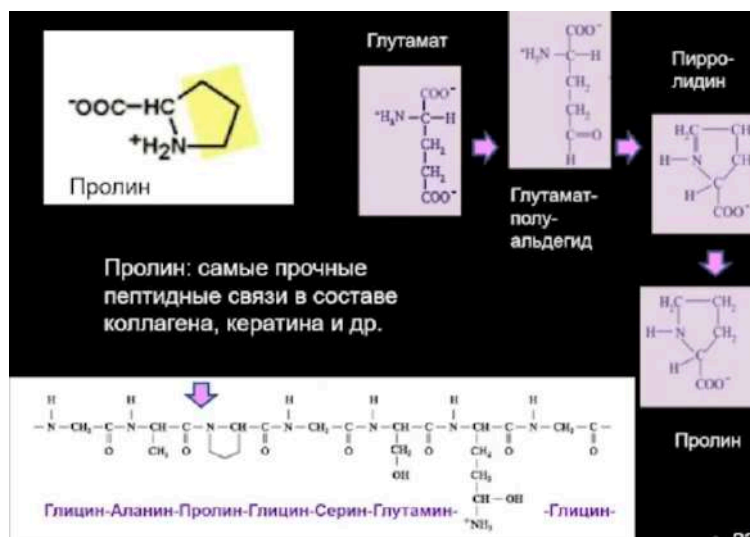


Рисунок 3.25. Пролин



---

Часто проблемы обмена аминокислот приводят к *наследственным заболеваниям*, от самых лёгких отклонений до тяжёлых патологий (около 100 видов). Наиболее опасна и распространена **фенилкетонурия** – *нарушение обмена фенилаланина*, ведущее к накоплению токсических продуктов (1:6000 детей). Для заболевания характерны рецессивная аутосомная передача потомству, генные мутации, задержка психического развития, судороги, дерматиты и другие признаки. Лечение болезни подразумевает диетотерапию в виде смеси из 19 аминокислот.

## Лекция 4. Белки («протеины»): строение и функции.

На прошлой лекции мы уже подобрались вплотную к белкам рассмотрением **аминокислот**. Напомним себе, что 20 типов аминокислот отличаются именно составом радикала. Есть совсем простые радикалы – *водород* (глицин и ещё 4 аминокислоты), но есть также *спиртовые* (серин, треонин), *кислотные* и *амидные* (4 аминокислоты), *дополнительные аминогруппы* (2 аминокислоты), *ароматические* (2 аминокислоты), *серосодержащие* (2 аминокислоты) и *гетероциклические* (пролин, ещё 2 аминокислоты).

### Структурные уровни организации белка

**Белки** – это крупные полимерные молекулы, состоящие из мономеров-аминокислот, соединённых *пептидной связью*. В конце прошлого занятия мы также уже рассмотрели пептидную связь, то есть связь между *кислотной группой* (COOH-группа) предыдущей аминокислоты и *аминогруппой* (NH<sub>2</sub>-группа) следующей аминокислоты.

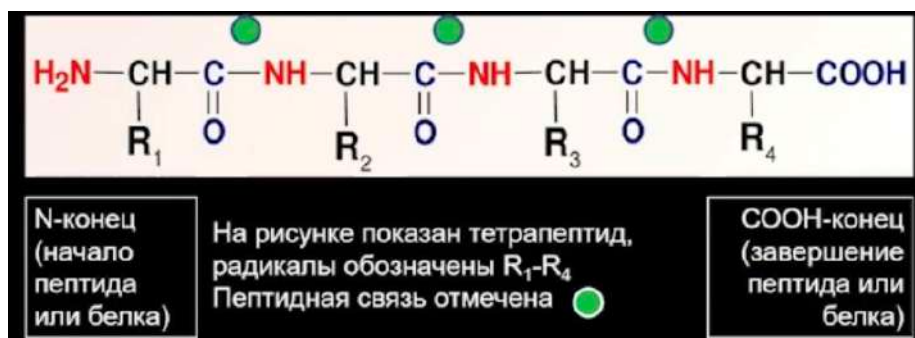


Рисунок 4.1. Пептидная связь тетрапептида

Собственно, первичная структура белка (пептида) – это *последовательность аминокислот, которая определяется триплетным кодом ДНК и РНК* (нуклеиновых кислот). Важно заметить, что на *карбонильных группах* –C=O присутствует значительный отрицательный заряд, а на *аминогруппах* –NH- имеется заметный положительный заряд. В виде линейных цепей белки практически не существуют, и как только они начинают выходить за пределы рибосомы, *цепочки начинают скручиваться*. Это скручивание как раз и происходит за счёт притяжения противоположных зарядов.

На этом этапе образуется вторичная структура белка, которая формируется за счёт *взаимного притяжения положительных зарядов аминогрупп и отрицательных зарядов кислотных групп*. Различаются **альфа-спирали** и **бета-складки**. Мы можем видеть пептидную цепочку (Рис. 4.2.), где обозначены заряды на кислотных группах (оранжевый) и аминогруппах (синий). Взаимное притяжение таких (+) и (-) ведёт к укладке белковой цепи в *альфа-спираль* (на каждом витке 3,6 а/к, при шаге спирали 0,54

нм) или в *бета-складки* (бета-листы). Радикалы в этом процессе не участвуют, как и в образовании первичной структуры белка.

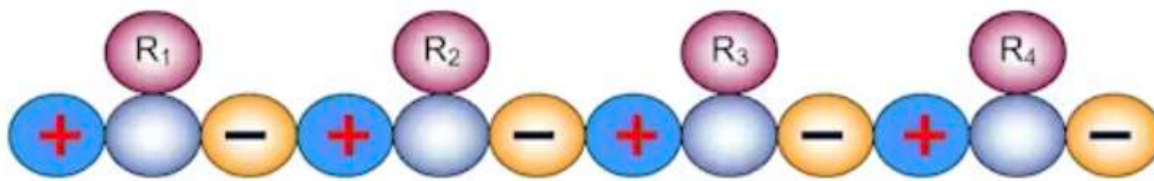


Рисунок 4.2. Заряды на пептидной цепи

Мы видим прочерченную *спиральную структуру*, на которую посажены конкретные атомы, соединённые связями (Рис. 4.3.). При этом опять же заметим, что *радикалы выступают наружу* за пределы спиральной структуры. Возникающие водородные связи между аминогруппами и остатками кислоты, *стабилизируют* эту структуру. Причём эти связи возникают между кислотной группой первой аминокислоты и аминогруппой группой четвёртой аминокислоты (с «шагом» в 3 аминокислоты).

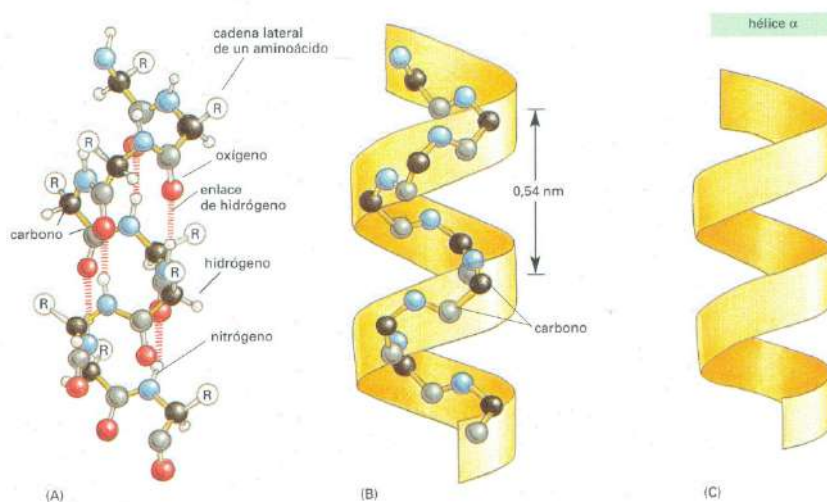


Рисунок 4.3. Спиральная структура белка

В общем виде *альфа-спираль* подразумевает, что C=O-группа N-ной аминокислоты формирует водородные связи с аминогруппой (N+3)-ной аминокислоты. Аналогичные связи наблюдаются и в *бета-складках* (Рис. 4.4.). В какой-то момент две белковые цепи в результате поворота оказываются друг напротив друга, и аминогруппы устанавливают связь с карбонильными. Внутри молекулы конкретного белка альфа- и бета-типы вторичной структуры часто сосуществуют (Рис 4.5.).

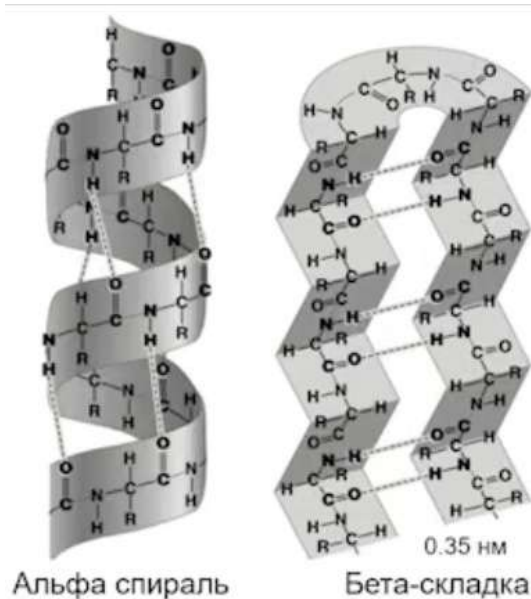


Рисунок 4.4. Альфа-спираль и бета-складка

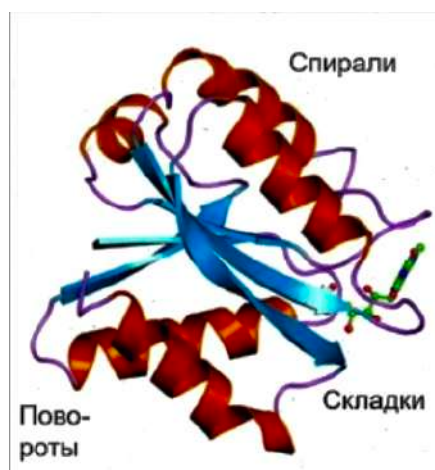


Рисунок 4.5. Сосуществование спиралей и складок внутри белковой структуры

**Третичная структура белка** – белковый клубок, который формируется за счёт взаимодействия радикалов (поэтому принято считать, что третичная структура белка определяется его первичной структурой). На рисунке мы видим одну из белковых цепей, входящих в состав гемоглобина (Рис. 4.6.). Здесь прорисованы предыдущие уровни организации тоже, но важно, что конфигурация глобулы является уникальной для каждого белка (и кодируется на генетическом уровне). В этом скручивании практически нет биологии – это сплошная физика и химия. Поэтому на современном уровне развития математики, зная первичную структуру белка, довольно легко можно рассчитать с помощью компьютерной модели, какой будет его третичная структура. Это очень важно, поскольку именно в варианте третичной структуры белок в нашем организме начинает

работать. В организме более 20 тысяч генов, каждый из которых кодирует свой собственный тип белков, за каждым из которых стоит какая-то функция.



Рисунок 4.6. Третичная белковая структура

Благодаря чему третичная структура приобретает некую объёмную форму?  
Взаимодействие радикалов может происходить благодаря:

- Образованию ковалентной химической связи (S-S мостики цистеина)**
- Притяжению неравномерно заряженных областей**
- Контакту углеводородных участков** (как в случае «хвостов» липидных молекулы)

Самые мощные связи образует *цистеин*. У него в состав радикала входит *сера* (на конце радикала), и благодаря такой структуре, два цистеина, оказавшиеся друг напротив друга, могут формировать так называемые **S-S мостики** или **дисульфидные мостики** (Рис. 4.7.). Таким образом уходят водороды, и возникает *связь непосредственно между атомами серы*. Но, кроме этого, есть и множество других факторов. Например, **ионные связи**, поскольку у многих аминокислот присутствуют *дополнительные кислотные группы* (глутаминовая и аспарагиновая кислоты) или *дополнительные аминогруппы* (аргинин и лизин). Эти типы групп прекрасно взаимодействуют друг с другом. Далее существует большое количество **водородных связей**, которые могут укреплять белковую молекулу. Например, связь с участием *спиртовых групп* (серин и треонин). **Гидрофобные связи** формируют радикалы с *углеводородными элементами* (аланин, валин, лейцин, изолейцин). И ещё раз закрепим: поскольку последовательность аминокислот в белке определяется на генетическом уровне, то получается, что первичная структура белка фундаирует его третичную структуру.





Рисунок 4.7. Различные типы связей в структуре белковой молекулы

Понятно, что в процессе скручивания белка всё достаточно непросто, и существуют дополнительные **белки-шапероны**, содействующие этому. Но, во всяком случае, зная первичную структуру, мы можем рассчитать примерно свойства белка на третичном уровне. Третичная структура (белковый «клубок») очень часто имеет «ямку» (**активный центр**). Здесь происходит *захват молекулы-мишени* («**лиганда**») по принципу «ключ-замок». После этого белок способен выполнить с лигандом те или иные операции (Рис. 4.8.). Тип операции с лигандом как раз и определяет класс белка (у человека 20 тысяч кодируемых типов белков + альтернативный сплайсинг).

В частности, можно проводить химическую реакцию с лигандом, тогда это будут **белки-ферменты**. Можно переносить лиганд, тогда это будут **транспортные белки** (белки крови, каналы, насосы). Можно реагировать на лиганд как на сигнал, тогда это **белки-рецепторы**. А ещё есть **двигательные белки, защитные белки** (антитела), **строительные белки, запасующие белки** и другие. Важно осознать, что каждый белок рассчитан на конкретную пространственную структуру лиганда, да ещё и с определёнными зарядами (плюсами и минусами, которые находят соответствие зарядам в «ямке»).

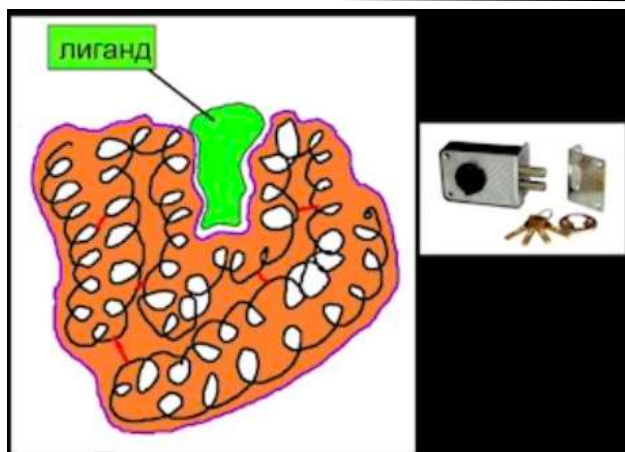


Рисунок 4.8. Активный центр белкового клубка

В частности, мы уже говорили в другом разделе о взаимодействии лиганда с рецепторами. На рисунке справа розовым цветом показан *белок-рецептор*, который реагирует на *глюкозу* (Рис. 4.9.). В итоге возникает сладкое вкусовое ощущение. Мы видим *–ОН-группы глюкозы*, с которыми входят во взаимодействие определённые аминокислоты, и за счёт неравномерных зарядов возникают *водородные связи*. Чуть позже мы рассматривали *обонятельную систему*, и речь шла о том, что у человека 400 типов *обонятельных рецепторов* в носовой полости. На мембране каждого рецептора находятся уникальные белки с особыми активными центрами, которые взаимодействуют с конкретными типами лиганда.

Этими взаимодействиями занимается наука **биохимия**, которая специализируется на изучении белков, липидов и углеводов. И белки – это уникальные *молекулярные машины*, которые складываются в особую конфигурацию и выполняют *уникальную функцию* (по мере которой часто также меняют своё пространственное сочетание).

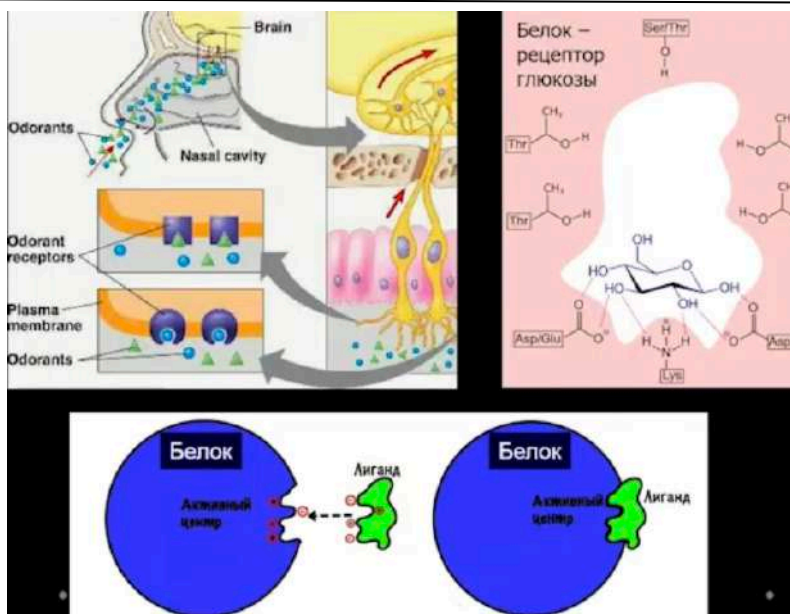


Рисунок 4.9. Примеры операций белка с лигандом

## Белки-ферменты

Теперь мы пройдемся по конкретным типам белков, начиная с **белков-ферментов** – белков, которые обеспечивают протекание химических реакций и управляют распадом веществ-лиганда (пищеварительные ферменты: *амилаза, мальтаза, липазы, нуклеазы, пептидазы, лизоцим*). На рисунке мы видим, как в активный центр фермента входит лиганд (Рис. 4.10.). Что делает белок? После присоединения лиганда белок так меняет свою пространственную конфигурацию, что лиганд, например, разрывается на две части. Далее эти продукты реакции уходят в цитоплазму или межклеточную среду, и после этого фермент возвращается в исходную конфигурацию, с готовностью захватить новый лиганд (цикл замыкается). Часто это взаимодействие требует энергии АТФ, но иногда при этом может затрачиваться энергия самого лиганда. Так, в частности, работают наши пищеварительные ферменты.

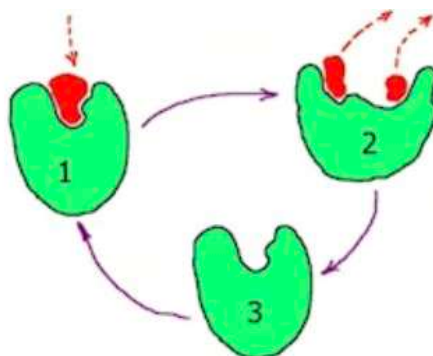


Рисунок 4.10. Ферменты распада

Вторая группа ферментов занимается тем, что синтезирует более сложные молекулы. На рисунке мы видим у белка целых две «ямки», в которые захватываются два лиганда (Рис. 4.11.). Они соединяются в единую молекулу и высвобождаются ферментом, приходящим в исходное состояние. Примерами являются *ДНК-полимераза*, *РНК-полимераза*, *холинацетилтрансфераза*. Вообще белки-ферменты обычно называют довольно сложно, потому что в названии пытаются уместить и *осуществляемую реакцию*, и те *специфические лиганды*, с которыми они работают. В частности, холин переносится на остаток уксусной кислоты с помощью холинацетилтрансферазы. Чуть реже ферменты имеют некое традиционное название.

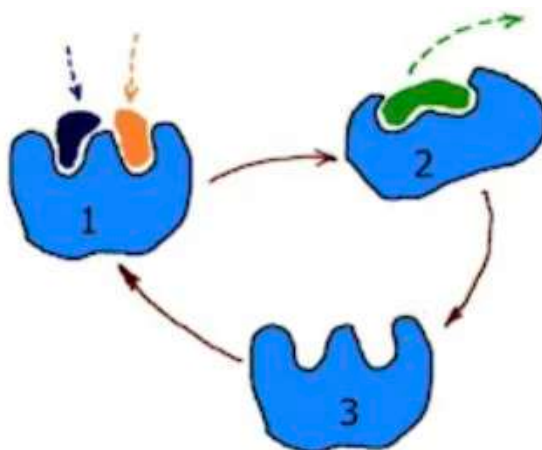


Рисунок 4.11. Синтезирующие ферменты

На примере **лизоцима** показан захват молекулы клеточной стенки бактерии (Рис. 4.12.). Лизоцим разрушает, прежде всего, *бета-1,4-гликозидные связи* между N-ацетил-мурамовой кислотой и N-ацетил-глюкозамином (о структуре которых мы говорили во 2-й лекции). Отдельно можно посмотреть, как взаимодействуют молекулы из активного центра лизоцима с отдельными атомами внутри муреина (Рис. 4.13.).

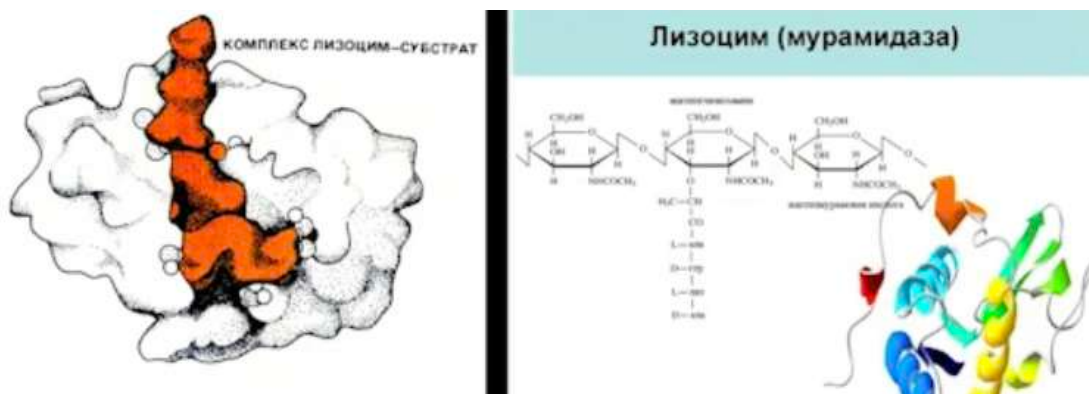


Рисунок 4.12. Лизоцим

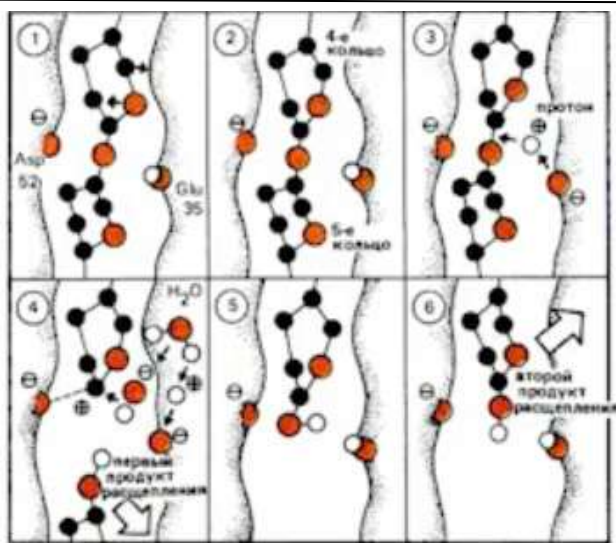


Рисунок 4.13. Разложение бета-1,4-гликозидных связей внутри муреина

Также мы можем рассмотреть пример работы **холинацетилтрансферазы** (Рис. 4.14.). Она берёт остаток уксусной кислоты, соединённый с **коферментом-А**, в состав которого входит **витамин В5** (пантотеновая кислота) и **цистеин**. Холин имеет всего лишь 3 метильных группы и азот, поэтому он крайне мал по сравнению со всей этой белковой молекулой. Надо понимать, что, с точки зрения масштаба, белок – это часто нечто очень большое, а лиганды иногда предстают совсем скромными («грузовик везёт яблоко»).



Рисунок 4.14. Действие холинацетилтрансферазы

Последний пример белка-фермента – **рибулозобесфосфаткарбоксилаза** (или **RubisCO**), фермент (**самый распространённый на Земле**), относящийся к **темновой фазе фотосинтеза**. RubisCO умеет связывать углекислый газ с другими органическими молекулами. В итоге этого связывания возникает **глюкоза** (об этом мы поговорим внутри отдельной темы, посвящённой фотосинтезу). Внутри молекулы данного фермента есть **8 молекулярных конструкций, способных связывать углекислый газ**. В них очень большую роль играют **ионы магния**, которые помогают аминокислотам захватить CO<sub>2</sub>. Надо отметить, что **в составе белков часто встречаются металлы** (как макроэлементы, так и



микроэлементы). Именно такое разнообразие структур в конечном счёте позволяет работать с разными лигандами.



Рисунок 4.15. RubisCO

## Транспортные белки

Также в нашем организме функционируют несколько тысяч типов так называемых **транспортных белков**, которые переносят лиганды. К ним относятся десятки *альфа- и бета-глобулинов*, *переносящих гормоны, витамины, микроэлементы*, и так далее. Такая транспортная молекула в крови может захватывать лиганд, и дальше, с током крови, плыть к месту назначения и отдавать лиганд. Самый знаменитый транспортный белок – это **гемоглобин**, который, как известно, состоит из 4-х белковых молекул (2 альфа и 2 бета белковых цепи), внутри каждой из которых мы видим особую структуру в виде **гемов** (включающих Fe<sup>2+</sup> – двухвалентное железо, способное *присоединять кислород*). Кстати, структуру гемоглобина можно обозначить как **четвертичную структуру белка** (соединение нескольких белковых молекул в общую структуру, выполняющую определённую функцию).

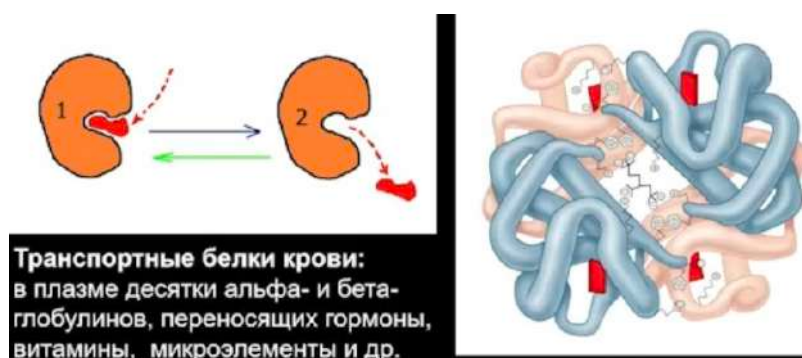


Рисунок 4.16. Гемоглобин

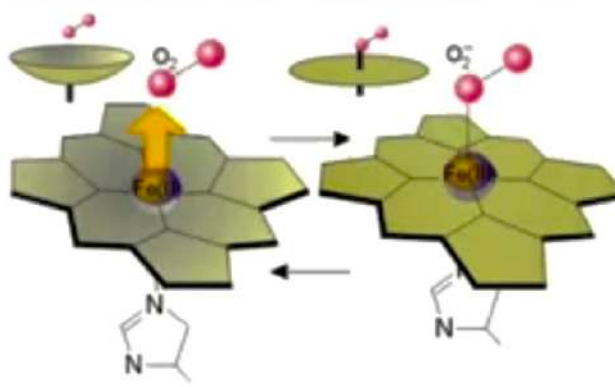


Рисунок 4.17. Присоединение кислорода гемом

Транспортные белки переносят лиганд, но этим не исчерпываются возможности этих белков. Большая часть транспортных белков являются мембранными белками, которые сидят на мембране клеток. Транспорт реализуется через мембрану путём **белков-каналов** и **белков-насосов**. Белки-каналы в простом варианте похожи на цилиндр со сквозным отверстием, который встроен в мембрану клетки. Через него может протекать *диффузия* (как правило, строго определённых мелких частиц: молекул  $H_2O$ , ионов  $K^+$ ,  $Na^+$  и других). На рисунке мы видим самый простой тип канала – *постоянно открытый канал* для ионов калия, участвующих в генерации постоянного заряда нервных и мышечных клеток (Рис. 4.18.). А в случае почек мы имеем *аквапорины*, пропускающие воду. На их работу влияет гормон *вазопрессин*. Возможность прохождения через канал определяется разницей концентраций, то есть молекулы будут стремиться перейти из зоны более плотной концентрации в более разреженную.

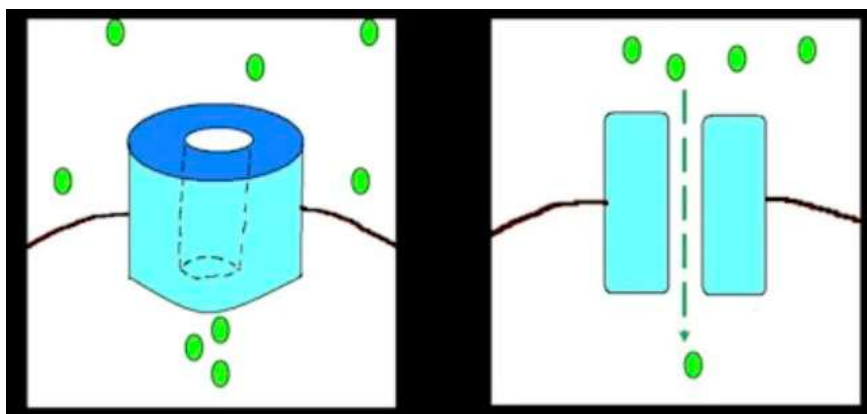


Рисунок 4.18. Белок-канал

Но гораздо чаще мы встречаем **белки-каналы, имеющие створку**. Такой канал может находиться в двух состояниях: *закрытом* и *открытом*. Такой канал также встроен в мембрану клетки, но проход вовнутрь перекрыт петлёй-створкой. Створка при определённых условиях может открываться, разрешая диффузию. Условиями открытия

может быть *появление определённых химических веществ, электрические воздействия* (реакция на заряд цитоплазмы), *давление, температура* и другие. Такие каналы очень важны для генерации электрических импульсов («потенциалов действия», ПД) нервных и мышечных клеток. Длительность ПД около 1 мс, а амплитуда около 100 мВ. Кстати, надо отметить, что Нобелевская премия 2021 года по физиологии и медицине была вручена как раз за *исследования белков-каналов, реагирующих на прикосновение, растяжение внутренних органов, на холод (и ментол) и на тепло (и капсаицин)*.

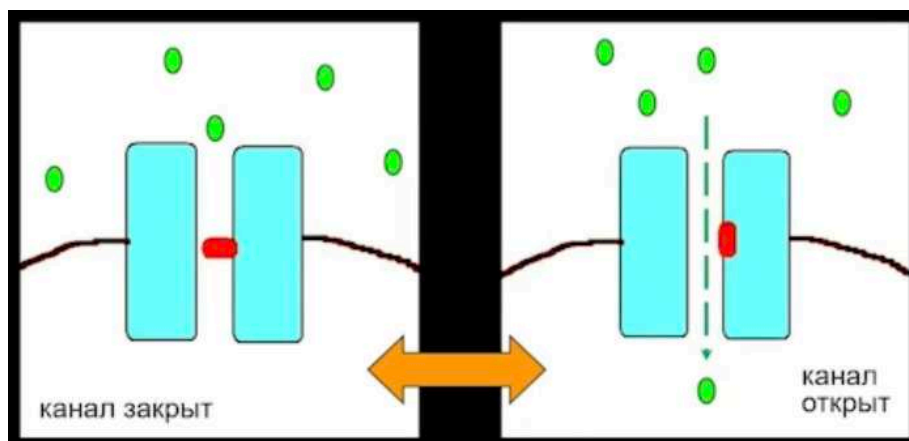


Рисунок 4.19. Белок-канал со створкой

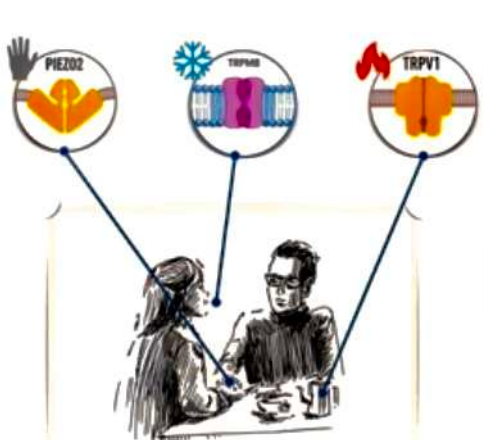


Рисунок 4.20. Белки-каналы реагируют на прикосновения и температуру

Ещё одним примером может быть работа наших мышечных и нервных клеток, по которым бегут **потенциалы действия**. И каждый потенциал действия имеет *восходящую* и *нисходящую фазы*: первая подразумевает срабатывание электрочувствительных **натриевых каналов**, а вторая – срабатывание **калиевого канала** на выход (Рис. 4.22.). Также существуют створчатые каналы, реагирующие на появление определённых *нейромедиаторов*.

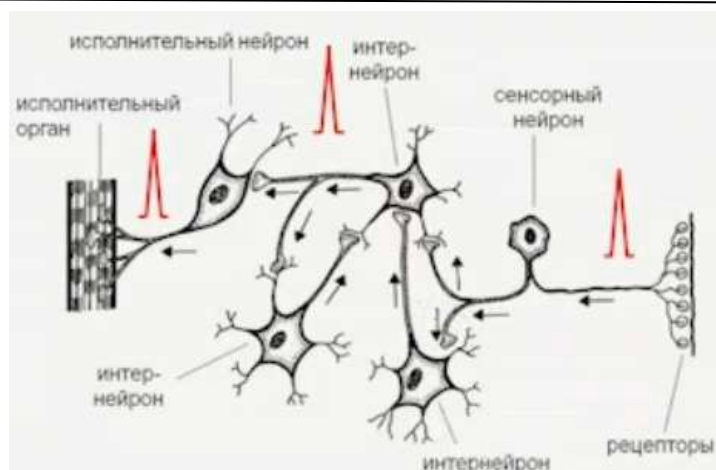


Рисунок 4.21. Фазы потенциалов действия

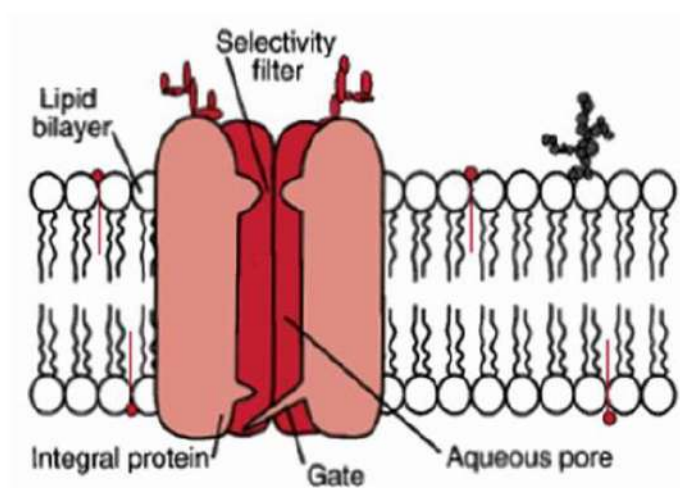


Рисунок 4.22. Ионные белки-каналы

Третья группа транспортных белков представлена **белками-насосами**. Они также являются мембранными, но работают уже, как правило, с использованием АТФ. «Чаша» белка открыта, например, в сторону внешней среды, откуда происходит *принудительное присоединение лиганда*. После схватывания нужной молекулы, белок-насос закрывается, а после открывается с другой стороны, выпуская лиганд (Рис. 4.23.). Далее цикл повторяется. В частности, *натрий-калиевый белок-насос* на каждом своём движении переносит внутрь цитоплазмы два иона калия, а затем, открываясь наружу, выбрасывает в межклеточную среду три иона натрия. Собственно, энергия АТФ затрачивается на изменение пространственной конфигурации белка в ходе переноса лиганда.

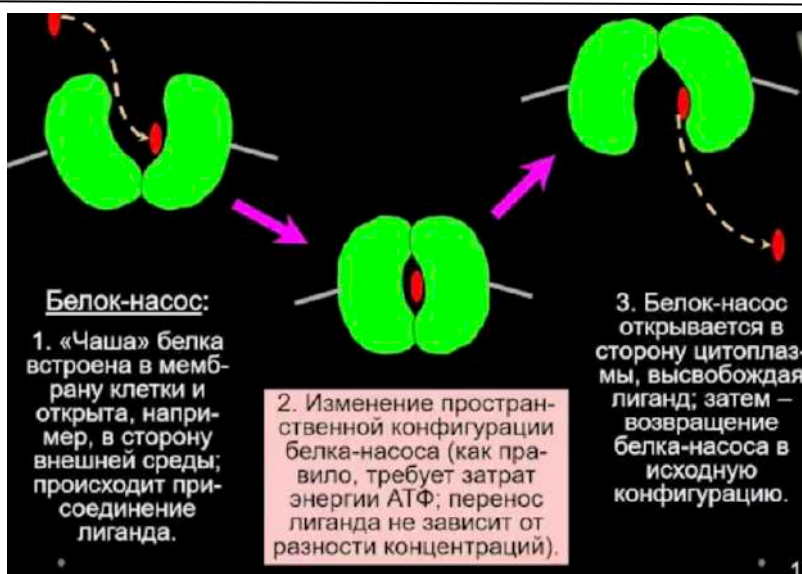


Рисунок 4.23. Белок-насос

Натрий-калиевые насосы важны для работы всех клеток организма. Они создают в клетках *избыток ионов калия* (10:1) и *дефицит ионов натрия* (1:30). Если есть постоянно открытые каналы (прежде всего, для  $K^+$ ), то часть калия «убегает» из клетки, оставляя в цитоплазме свои отрицательные ионные пары: так возникает **потенциал покоя** (ПП). И наличие ПП, а также значительная разница концентраций ионов позволяет *генерировать ПД* (но уже с участием электрочувствительных ионных каналов) *при больших затратах АТФ*. Насос на каждом движении присоединяет к себе АТФ, который разрушается с образованием фосфата АДФ, за счёт чего работает система «перекачки».

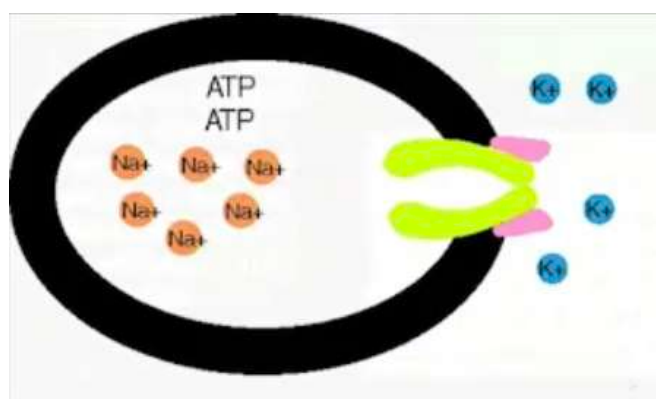


Рисунок 4.24. Натрий-калиевый насос

Где мы ещё встречаемся с белками-насосами? Например, в *почках*, где происходит обратное всасывание в нефроне, то есть *перенос веществ из канальцев и петли Генле в кровь* с затратой энергии АТФ. В основе этого процесса лежит работа натрий-калиевых насосов: осуществляется *перенос ионов натрия в кровь*, и



одновременно *совместный перенос натрия и полезных веществ из мочи* (симпорт). Таким образом, насос, создавая правильную концентрацию натрия и калия в цитоплазме, обеспечивает основу для самых разных транспортных процессов.

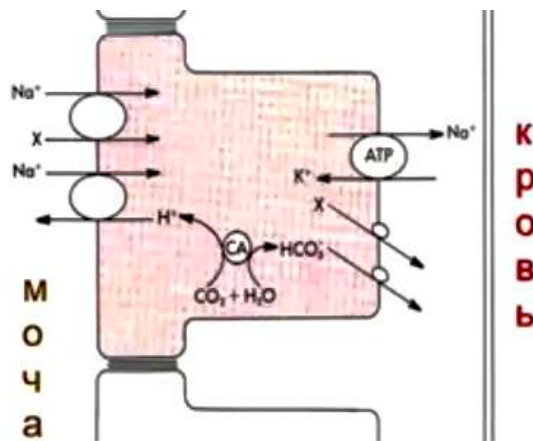


Рисунок 4.25. Обратное всасывание в нефроне почки

А в *желудочно-кишечном тракте* происходит всасывание глюкозы (Рис. 4.26.). Сначала работает натрий-калиевый насос, а потом, поскольку мало натрия, запускается *симпорт натрия и глюкозы* в клетку кишечного эпителия, либо, если мы говорим о витаминах – то *перенос в лимфу*. Иными словами, каждый раз, когда мы говорим о «всасывании» клетки, мы подразумеваем работу определённых белков-насосов, играющих значимую роль в организме.

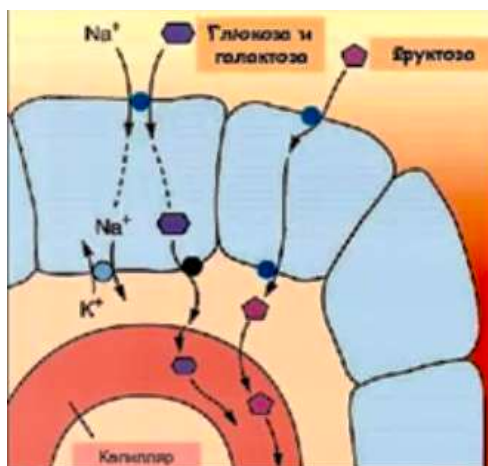


Рисунок 4.26. Симпорт в клетке кишечного эпителия

## Белки-ферменты

Следующая важная категория белков – это **белки-рецепторы**, которые встроены в *мембрану* клетки (хотя существуют также и *ядерные, цитоплазматические, митохондриальные* и другие рецепторы) и выполняют информационную функцию.

Лиганд в данном случае – это *сигнал об определённом событии* во внешней или внутренней (межклеточной) среде. Рецепторы также имеют «ямку», в которую входит гормон. После присоединения лиганда рецептор запускает реакцию клетки, влияя на ферменты, насосы, ионные каналы и другие механизмы.

Например, у нас есть насос для *глюкозы*. Для того, чтобы он заработал на обычных клетках организма, нужно, чтобы *инсулин* присоединился к *рецептору инсулина* (гормона поджелудочной железы), что запускает *последовательность реакций*, приводящих к активации работы белков-насосов, и, как следствие, к всасыванию глюкозы (Рис. 4.27.).

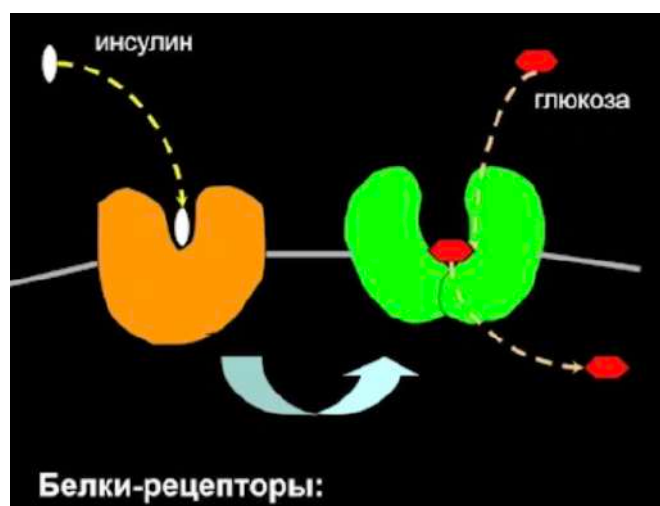


Рисунок 4.27. Действие белка-рецептора

Иногда встречаются и довольно интересные случаи, когда две некие функции объединяются в рамках одной белковой молекулы (внутри четвертичной структуры белка). Мы видим на рисунке *белок-рецептор для ацетилхолина*, который состоит из 5 белковых молекул и сидит на мембране мышечных клеток (Рис. 4.28.). К нему присоединяется соответственно 2 молекулы ацетилхолина. Данный *рецептор одновременно является и ионным каналом*. Таким образом один белок выполняет сразу и транспортную, и рецепторную функции.

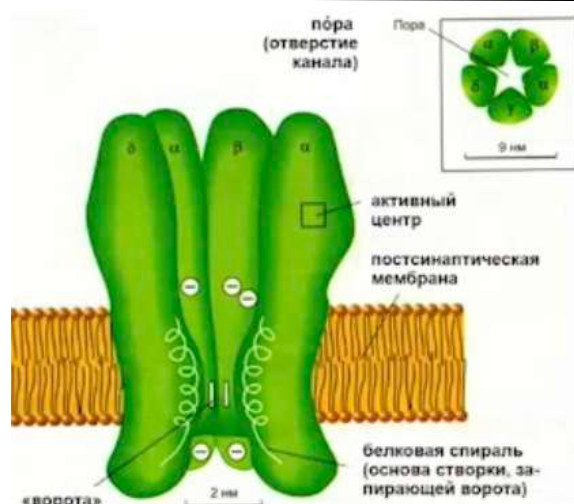


Рисунок 4.28. Белок-рецептор ацетилхолина, выполняющий функцию насоса

Стоит сказать, подчёркивая важность и многообразие белковых молекул, что у разных видов живого (растений, грибов, бактерий) свой уникальный набор белков. Выключают рассмотренный выше рецептор растительный парализующий яд *курарин* и *альфа-нейротоксин кобры*. Так, в первом случае молекулы яда выступают затычками активных центров, а во втором случае, нейротоксин сдавливает канал прохода молекул. Оба яда соответственно приводят к *параличу*. Оба вида (и растение, и кобра) используют яд для *защиты*, но механизм работы веществ совершенно разный.

## Защитные белки

Ещё одна группа белков – **защитные белки** (антитела), которые схватывают лиганды (антигены) чужеродных веществ. **Белки-антитела** представляют собой двузубые вилки, и на конце каждого зубца есть молекулярная «ямка» (активный центр, рассчитанный на определённый антиген – Рис. 4.29.). Существуют также **белки-комплементы**, присоединяющиеся к бактериальной клетке (дырявят её клеточную стенку и мембрану) и **белки системы свёртывания** (*тромбопластин, протромбин, тромбин, фибриноген, фибрин*), которые приводят к образованию фибриновой сети (Рис. 4.30.).

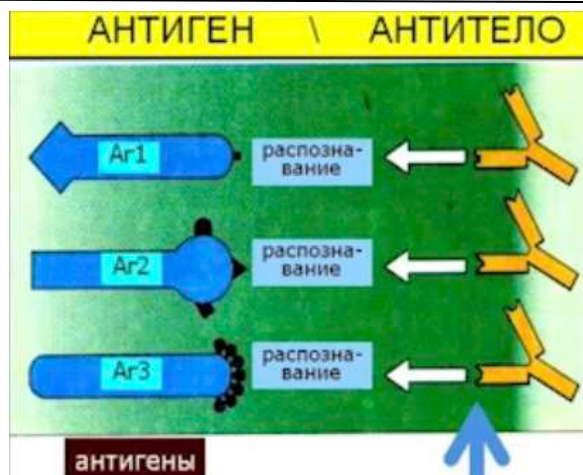


Рисунок 4.29. Система антиген / антитело

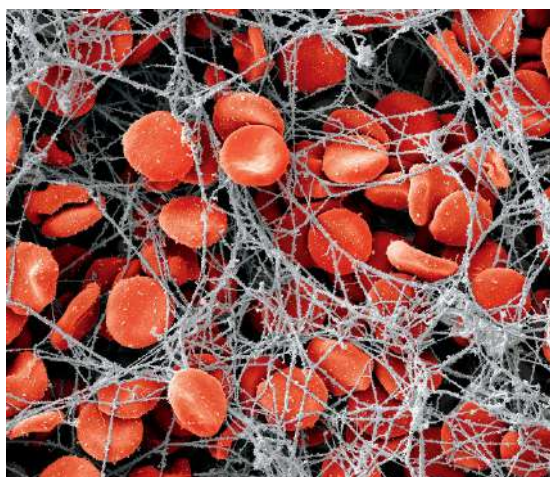


Рисунок 4.30. Фибриновая сеть

## Двигательные белки

Двигательные белки ещё называют молекулярными моторами. Для их работы *требуется энергия АТФ*. Самый известный из двигательных белков – **миозин**, который в комплексе с **актином**, имеет огромное значение в жизни прежде всего *мышечных клеток* (роль ионов кальция и миозиновых «головок»). Актин-миозиновые комплексы устроены так, что *параллельно существующие нити белка скользят друг по другу* за счёт того, что на молекулах миозина есть подвижные участки. Это действие создаёт возможность сокращения мышц. Есть также другие молекулярные моторы – **динеин** и **кинезин**, которые работают внутри клетки, и способны двигаться по белковым микротрубочкам (состоящим из **тубулина**).

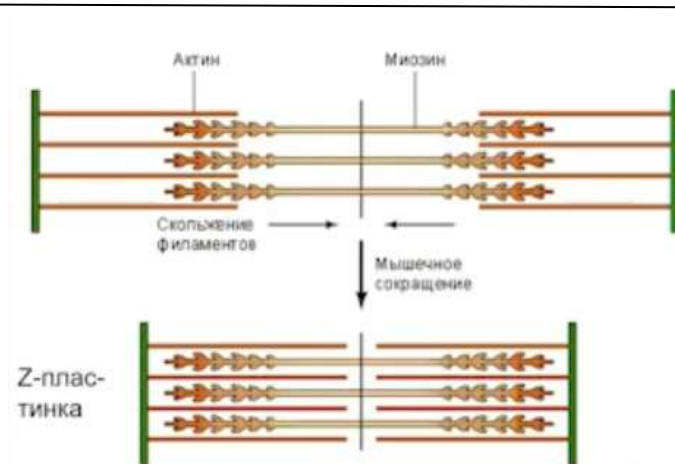


Рисунок 4.31. Актин-миозиновые комплексы

## Структурные белки

Следующая группа – **структурные белки**. В частности, **актин** и **тубулин** отвечают за *глобулярные белки, филаменты и микротрубочки*. Сами по себе, эти белки представляют собой *глобулы*, которые дальше *собираются в четвертичные структуры*. Но есть также структурные белки, которые просто вытянуты в нить, как, в частности, **коллаген**, **кератин** и **эластин** (*соединительная ткань, кожа, волосы, опорно-двигательный аппарат*). Так коллаген (Рис. 4.32.) – это *фибриллярный белок*, имеющий характерное первичное строение: многократно повторяются аминокислотные триады *глицина, пролина и гидроксипролина*. Кстати, реакция превращения пролина в гидроксипролин не идёт без участия **витамина С**. Если вспомнить, при цинге (недостатке витамина С) портится структура коллагена.

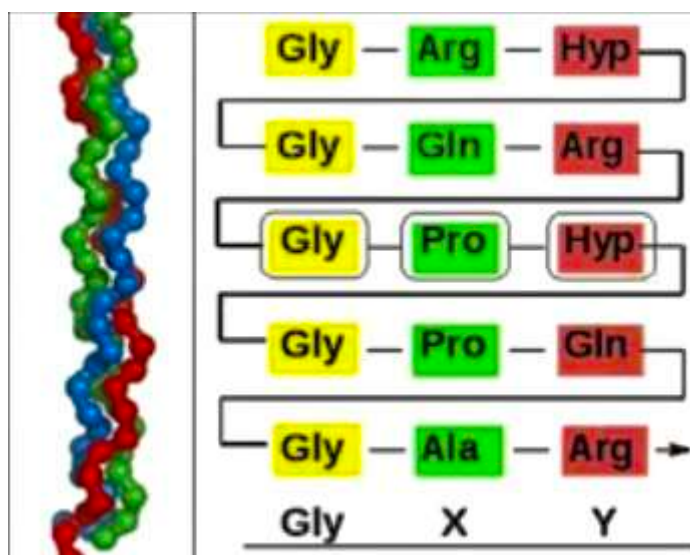


Рисунок 4.32. Строение коллагена



В случае **эластина** мы имеем более изменчивую конфигурацию. **Кератин** же находится в составе *волос* и *ногтей* (и рогов животных), поэтому для него характерны очень мощные и прочные альфа-спирали, дополнительно укрепленные дисульфидными мостиками (Рис. 4.33.).

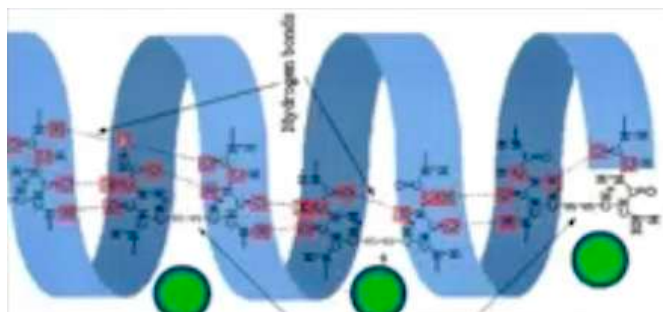


Рисунок 4.33. Структура кератина

## Другие группы белков

Среди других типов белков можно выделить:

1. **Запасающие белки** (*казеины молока, глютен пшеницы, и так далее*).
2. **Сигнальные белки** (*гормоны и предшественники пептидных гормонов, иногда в составе «обычных» белков*).
3. **Белки-токсины** (*яды животных, растений – рицин, бактерий – ботулотоксин*).

Ещё раз скажем, что **четвертичная структура белка** возникает, когда отдельные **белковые молекулы образуют стабильный комплекс**, совместно выполняя определённую функцию (например, *гемоглобин, никотиновый рецептор, актиновые филаменты, оболочки вирусов, и другие*).

**Денатурация белков** – это термическое, химическое и другое *разрушение структуры белка* (обратимое или необратимое).

Переваривание белков в ЖКТ протекает опять же при помощи белков-ферментов (роль кислой и щелочной среды, пролина). Поскольку существует много разных аминокислот, конкретные пептидные связи обладают дополнительными свойствами. Поэтому нужно сразу *несколько пищеварительных ферментов и несколько разных сред*. В итоге, с точки зрения пищеварения, нас интересует уже не конкретный белок, а *тип аминокислот* (как продукт пищеварения). Для организма прежде всего важны так называемые **незаменимые аминокислоты** (строительный материал). Также аминокислоты являются *источником физиологически активных молекул* (адреналин и норадреналин из тирозина, серотонин и мелатонин из триптофана, гистамин из гистидина, и другие).

Надо сказать, что разрушение белков сопряжено с появлением множества отходов азотистого обмена (Рис. 4.34.). Образуются **мочевина** и **мочевая кислота**, которые выходят через почки. Отдельной проблемой является сера, которая в норме удаляется также через почки. Но когда что-то белковое начинает *гнить*, появляется и **сероводород**, и **аммиак**, идентифицируемые по запаху. После гниения азотистые соединения часто поступают в почву в качестве удобрения.

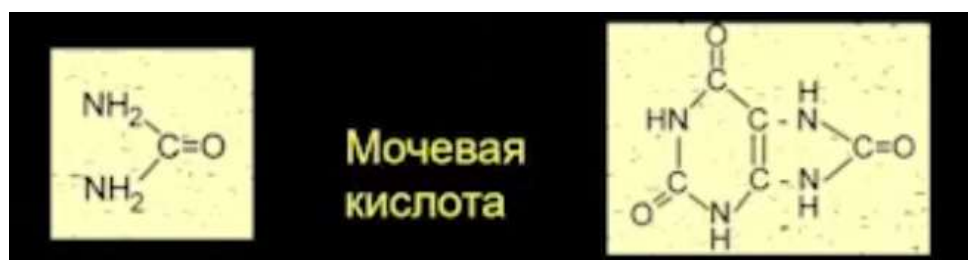


Рисунок 4.34. Мочевина и мочевая кислота

## Лекция 5. Нуклеотиды, ДНК, репликация.

Сегодня мы с вами займёмся рассмотрением **нуклеотидов** и молекулы **дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)**, а также познакомимся с процессом **репликации** и понятием **комплементарности**. ДНК несёт генетическую наследственную информацию и передаёт её потомству (репликация ДНК = размножение на молекулярном уровне). *Генетическая информация определяет первичную структуру белков.* **Ген** – это фрагмент ДНК, кодирующий последовательность аминокислот определённого белка. ДНК человека (23 молекулы) содержит около 20 тысяч генов.

**РНК** (три типа) выполняет вспомогательную функцию, обеспечивает превращение генетической информации в конкретные белки. По сути, само увеличение числа живых организмов немыслимо без копирования структур ДНК. Двойная спираль как бы намекает на *возможность разделения и создания своих копий*. Как это происходит, мы с вами рассмотрим подробнее.

Итак, первая функция ДНК состоит в копировании самой себя (репликации) и, следовательно, в размножении живых организмов. А другая функция завязана на том, что внутри ДНК находятся «инструкции» по сборке белковых молекул. Для того, чтобы возник белок, необходимо, чтобы информация, «записанная» на молекуле ДНК, была передана к **рибосомам** – особым органоидам внутри клетки, занимающимся *синтезом белков*. Саму «инструкцию» по сборке белка мы называем **геном**. Можно сказать, что молекула ДНК состоит из отдельных «страниц текста». Между кодирующими участками, как правило, есть участки, которые управляют активностью генов (включают / выключают).

Каким же образом информация с ДНК поступает на рибосомы для синтеза белков? С помощью синтеза **матричной** (или информационной) **РНК**: создаётся как бы *копия гена, которая переносится к рибосоме*, которая продуцирует белок. В зависимости от того, какой ген пришёл, производится конкретная молекула.

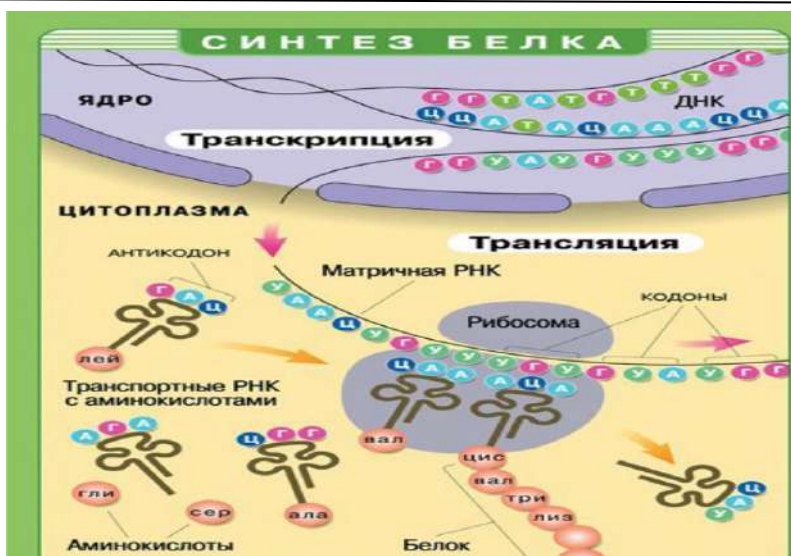


Рисунок 5.1. Общая схема синтеза белка

## Общая структура нуклеотидов

И ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), и РНК (рибонуклеиновая кислота) являются огромными полимерными молекулами, состоящими из мономеров – нуклеотидов. ДНК и РНК собираются из 4-х типов нуклеотидов (у каждого – свои). Здесь стоит также заметить, что и сам нуклеотид – это сложная молекула. Каждый нуклеотид сформирован из 3-х частей: пентозы (рибозы либо дезоксирибозы), азотистого основания (в 1-м положении пентозы) и фосфорной кислоты (в 5-м положении пентозы). Азотистые основания называются так потому, что внутри кольцевых молекул содержится большое количество атомов азота. Именно азотистые основания определяют специфику нуклеотидной молекулы, примерно так же, как радикал определяет специфику аминокислоты. Фосфорная кислота крепится к кольцу, выходящему за пределы кольца. У фосфорной кислоты ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) целых три  $-\text{OH}$ -группы, и одна из них используется для соединения с пентозой.

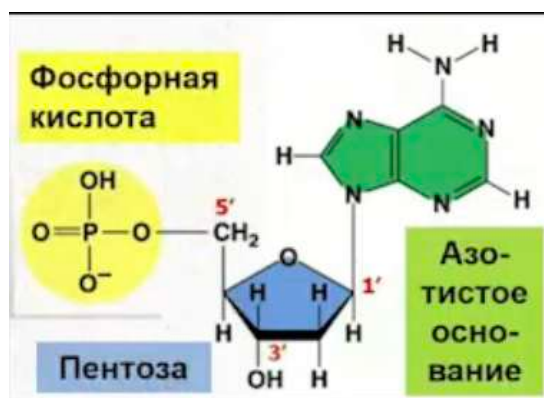


Рисунок 5.2. Общая структура нуклеотида

Соответственно мы имеем структуру, которая называется нуклеотидом. Если в составе нуклеотида **рибоза**, то он будет задействован при *синтезе РНК*, а если **дезоксирибоза** – то при *синтезе ДНК*. На рисунке мы видели как раз дезоксирибозу, потому что *во 2-м положении нет кислорода*. Дезоксирибоза является *более химически устойчивой*. Для синтеза ДНК нужны четыре типа азотистых оснований: аденин, гуанин, тимин, цитозин. Для синтеза РНК также нужны четыре типа азотистых оснований: аденин, гуанин, урацил, цитозин.

Давайте поближе посмотрим на азотистые основания. Химически мы определяем их как **гетероциклические молекулы**, что указывает нам на то, что внутри цикла присутствуют не только *атомы углерода*, но и *атомы азота*. Также стоит отметить, что те азотистые основания, которые входят в состав нуклеотидов, делятся на две группы: пурины и пиримидины. К первым относятся **аденин** и **гуанин**, для которых характерно *наличие двух колец* (из 6 и 5 звеньев соответственно), соединённых вместе.

За счёт неравномерного распределения зарядов азотистые основания способны очень эффективно формировать **водородные связи**. Связь с пентозой происходит через 9-й азот. В случае **аденина** азот в 1-м положении и аминогруппа при 6-м углероде дают две водородные связи с тимином (урацилом). У **гуанина** три водородные связи с цитозином образуют 1-й азот, аминогруппа при 2-м углероде и кислород при 6-м углероде.



Рисунок 5.3. Пурины

Аденин входит в состав *АТФ, ФАД, НАД и НАДФ, КоА* (на аденин похож кофеин). Гуанин является *отходом азотистого обмена у птиц* («гуано») и *наукообразных* (+ «белый пигмент»). Если сейчас удобрения создаются за счёт средств химической промышленности, то в 19 веке гуано было важнейшим *минеральным удобрением*.

К **пиримидинам** относятся другие азотистые основания, такие как **тимин, цитозин** и **урацил**. Их гетероциклические молекулы содержат *одно кольцо с 2-мя атомами азота*. Связь с пентозой осуществляется через 1-й азот. В случае **урацила** и **тимина** азот в 3-м положении и кислород при 4-м углероде дают две водородные связи



с аденином. А у *цитозина* три водородные связи с гуанином образуют кислород при 2-м углероде, азот в 3-м положении и аминогруппа при 4-м углероде.

Если мы будем анализировать химическую структуру и состав этих азотистых оснований, мы увидим, скажем, что *урацил и тимин достаточно схожи* (тимин = метилированный урацил). *Цитозин в ДНК может самопроизвольно терять аминогруппу*, превращаясь в урацил (особый фермент устраняет эти мутации). Пара АТ характерна для молекул ДНК, а пара АУ – для молекул РНК. Надо сказать, что ряд аналогов нуклеотидов используется в создании *противораковых и противовирусных препаратов*, поскольку нуклеотиды могут улучшать полимеризацию и структуру ДНК, транскрипцию РНК.

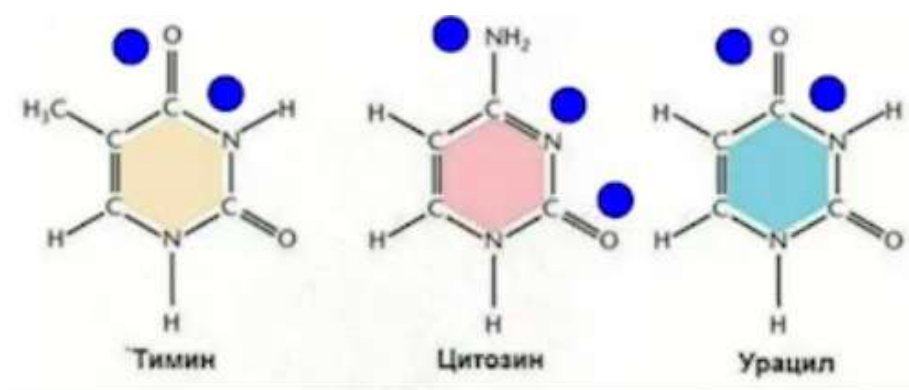


Рисунок 5.4. Пиримидины

Если *гетероцикл крепится к пентозе*, то эта молекулярная конструкция называется **нуклеозид** (например, *дезоксиаденозин фосфат*). И мы видим, как происходит соединение двух нуклеотидов в цепочку (полимеризация): *через фосфорную кислоту и –ОН-группу при 3-м углероде пентозы (3,5-фосфодиэфирные связи)*, при шаге 0,34 нм.

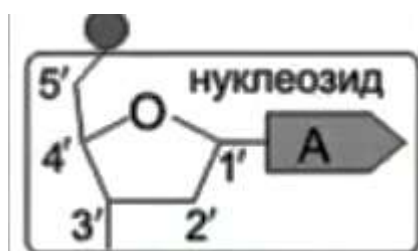


Рисунок 5.5. Нуклеозид

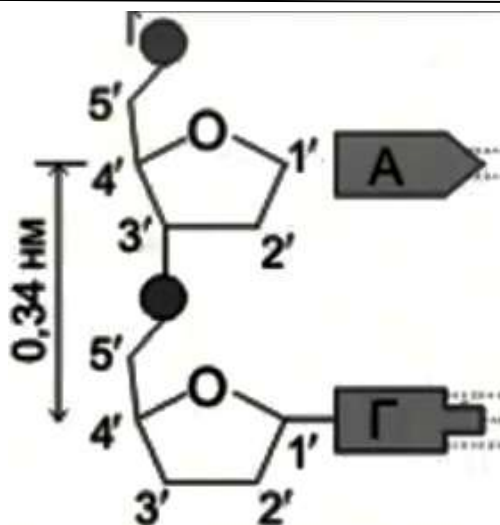


Рисунок 5.6. Полимеризация нуклеотидов

## Двойная спираль ДНК

Эти цепочки могут быть достаточно длинными, и, в случае РНК мы видим *одну цепочку*, а в случае ДНК – *двойную цепь*. Молекула ДНК представляет собой **полинуклеотид, состоящий из двух комплементарных цепей** (и напротив аденина А всегда находится тимин Т, а напротив гуанина Г – всегда стоит цитозин С). Принцип комплементарности гласит о *взаимном соответствии цепей ДНК*, удерживаемых водородными связями между пуринами и пиримидинами. Подозревать, что так устроены молекулы ДНК, начали ещё в 1940-е годы. В конце концов в 1950-м году *Эрвин Чаргафф* сформулировал экспериментально доказанное правило, согласно которому **число А равно числу Т, а число Г равно числу С**. Но как именно это организовано внутри молекулы ДНК, догадались не сразу. В конечном итоге *Уотсон* и *Крик* создали модель **двойной спирали**, о которой мы скажем чуть дальше.

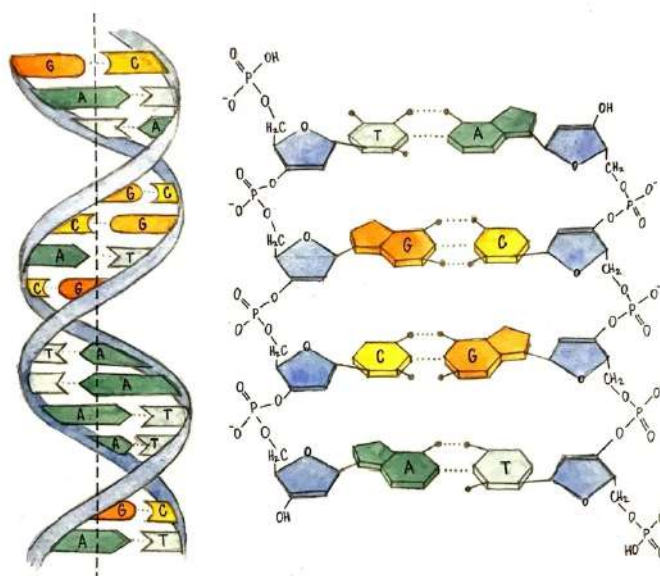


Рисунок 5.7. Двойная цепь ДНК

Это самое «напротив» возникает за счёт наличия водородных связей: *две связи* между аденином и тимином, *три связи* между гуанином и цитозином. Иными словами, напротив основания с *двумя циклами* находится основание с *одним циклом*. Это приводит к тому, что расстояние между цепями является стабильным (2 нм или 20 ангстрем). Давайте рассмотрим простую задачу. В молекуле ДНК 30% молекул аденина. Сколько же в ней остальных нуклеотидов? Мы уже знаем, что напротив аденина всегда располагается тимин, поэтому его в составе также 30%. Оставшиеся 40% - это гуанин и цитозин, которых также поровну (по 20%).

Дальше мы видим, как конкретно *аденин* и *тимин* формируют свои водородные связи: в частности, аминогруппа соединяется с кислородом (Рис. 5.8.). В случае *гуанина* и *цитозина* мы соответственно видим 3 водородные связи (Рис. 5.9.). Стоит заметить, что пары нуклеотидов располагаются горизонтально, перпендикулярно оси цепи. Когда мы смотрим на двойную спираль ДНК, мы можем говорить уже о третичной структуре нуклеотидов. По поводу конкретных связей вам могут встретиться некоторые задачи: в первой молекуле ДНК аденин составляет 30% нуклеотидов, а во второй – 25%. Какая из этих молекул более устойчива к нагреванию? Надо сказать, что при нагревании разделение цепочки происходит за счёт разрыва водородных связей. Раз аденина во второй молекуле меньше, значит там меньше двойных водородных связей и больше тройных. Поэтому *чем больше пар АТ* в молекуле, тем молекула *менее прочна*, а *чем больше пар GC*, тем молекула *прочнее* (больше водородных связей).

Комплементарные пары нуклеотидов образуют «плоские ступени винтовой лестницы». На одном витке находится 10 пар нуклеотидов. Кроме этого, важно понимать, как организована молекула ДНК. **Две соседние цепи находятся в антипараллельном**

**состоянии:** если мы смотрим на *пентозы левой цепочки*, то кислороды находятся выше колец, а у *пентоз правой цепочки* – ниже. То есть, проходя по каждой пентозе, мы будем встречать сначала 3-й углерод, а потом 5-й – если мы слева, или сначала 5-й углерод, а потом 3-й – если мы справа (3,5- «текст гена», а 5,3- его комплементарное отображение).

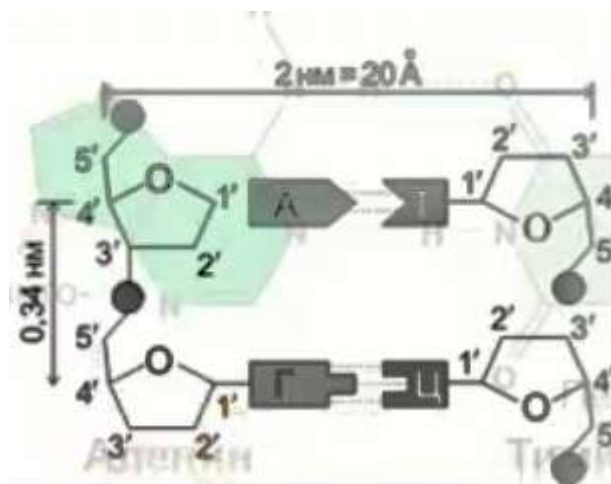


Рисунок 5.8. Антипараллельность

Почему это значимо? Прежде всего, это важно с точки зрения того, как передаётся генетическая информация. Потому что внутри молекулы ДНК каждый конкретный триплет кодирует аминокислоту в белке. Получается, что правая и левая цепочки содержат разные нуклеотиды с точки зрения генетического кода. Иными словами, если мы говорим про двойную спираль, то *только одна цепочка из пары несёт истинную генетическую информацию* (в то время как вторая цепочка представляет её «зеркальный» перевод). Если мы хотим считывать генетический код, мы должны знать, на какой из двух цепей она записана => **Во время транскрипции считывание происходит именно в направлении от 3 к 5**. Впоследствии оказалось, что *каждый конкретный ген в пределах одной спирали может оказаться на одной цепи или на другой*. Соответственно, если мы пойдём сверху, то 3 – 5 направление будет у противоположной цепи.

Когда в школе рассказывают о ДНК, то приходится значительно упрощать картину. Мы видим рисунки, где что-то изображено верно, а что-то не совсем верно с точки зрения конкретной детали ДНК (Рис. 5.9.). Слева мы не видим, что комплементарные пары имеют одинаковую длину (не показано, что пурин длиннее пиримидина). Если мы смотрим на правое изображение, то там не указана ориентация пентоз (зато хорошо видна разница в длине азотистых оснований). Далее мы видим ещё несколько изображений: слева отмечены только «перила» (сахар и фосфат), а справа синим обозначена цепочка из дезоксирибоз и фосфатов, а жёлтым – нуклеотидные пары, плотно упакованные внутри молекулы ДНК (Рис. 5.10.). В каждом конкретном случае

важно понимать ключевые моменты, которые отмечены на рисунке, но также отдавать себе отчёт в том, что это всё-таки значительное упрощение исходной структуры.

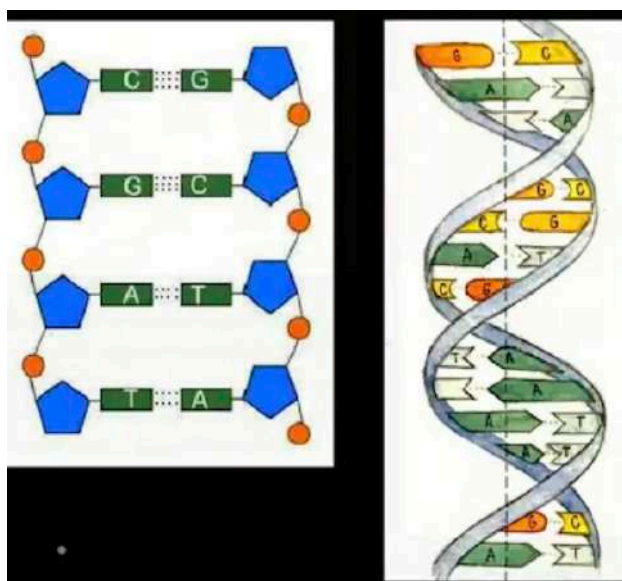


Рисунок 5.9. Изображения двойной цепи ДНК (1)

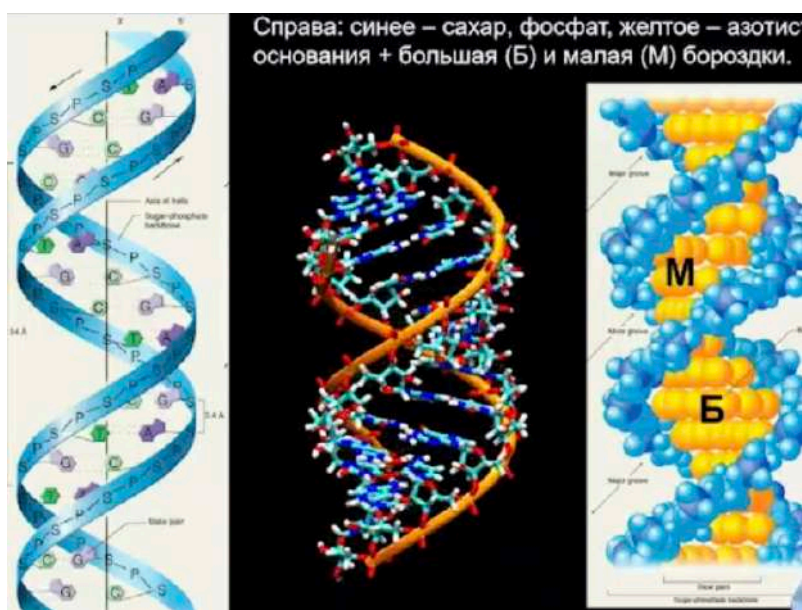


Рисунок 5.10. Изображения двойной цепи ДНК (2)

Далее мы обратимся к истории открытия двойной спирали ДНК. Как мы помним, *Чаргафф* сформулировал правило, после чего потребовалось внести принцип комплементарности в саму молекулярную структуру. Подсказкой в этом деле стал **рентгеноструктурный анализ** *Мориса Уилкинса* и *Розалинды Франклин*, который уже высветил очертания спиралевидной структуры. Гениальное обобщение этой схемы было



представлено *Фрэнсисом Криком* и *Джеймсом Уотсоном* в 1953 году на основании имеющихся сведений. Они создали модель двойной спирали ДНК, с учётом принципа комплементарности и пространственного расположения элементов. За это открытие Уотсон и Крик были удостоены *Нобелевской премии*.

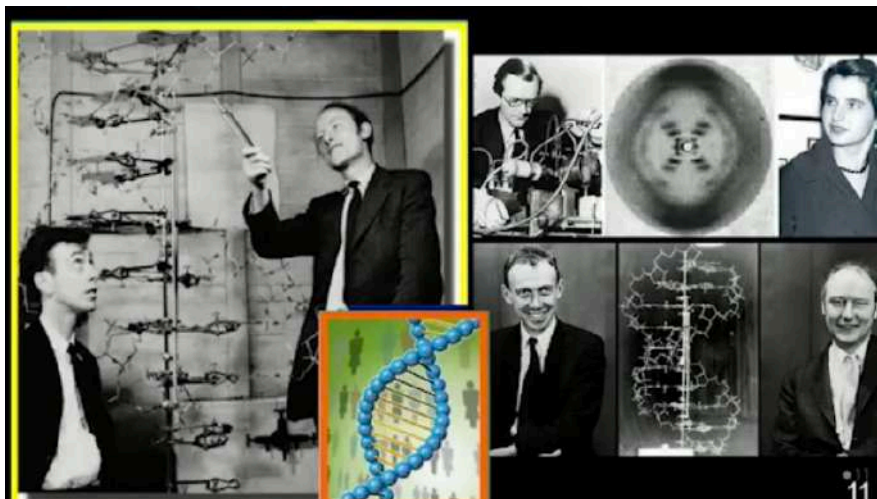


Рисунок 5.11. История открытия двойной спирали

## Репликация ДНК

Важнейшей задачей молекулы ДНК является **репликация** (самокопирование). В основе этой функции лежит *способность самоудваиваться с использованием принципа комплементарности* (размножение на молекулярном уровне). Мы видим упрощённый вариант описания данного процесса (Рис. 5.12.), когда к молекуле ДНК с края подходит специальный фермент **хеликаза**, который начинает *расплетать цепочки молекул ДНК*. И далее на каждую цепочку садится другой фермент **РНК-полимераза**, который начинает *достраивать комплементарные цепочки* на копиях. В итоге получится две одинаковых молекулы, совпадающих с исходной молекулой ДНК (материнской ДНК). Такой способ репликации называется *полуконсервативным путём репликации* (в образованных спиральях 1 старая и 2 новая цепочка).

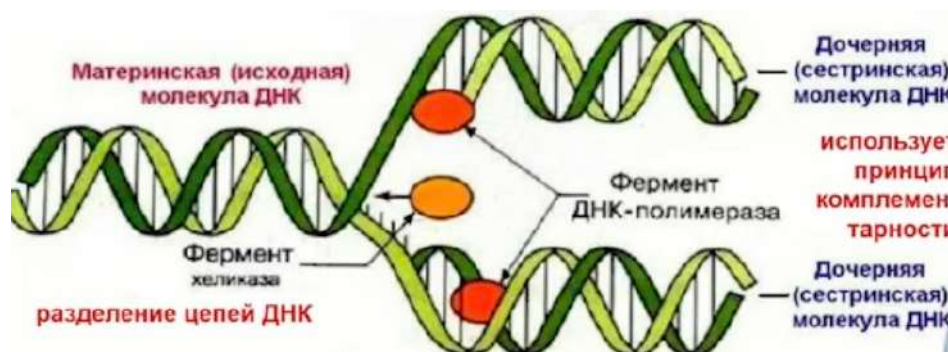


Рисунок 5.12. Схема репликации ДНК

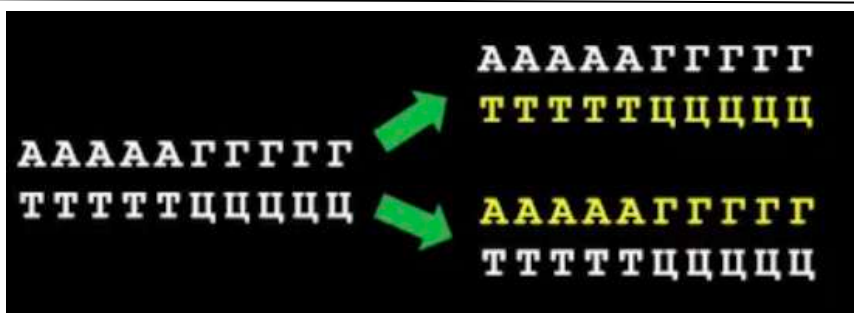


Рисунок 5.13. Достраивание дочерних цепочек ДНК

Здесь очень важным моментом является то, что ДНК-полимеразы могут работать только в 3 – 5 направлении (фермент не может копировать цепочку, находящуюся в 5 – 3 направлении). Поэтому, когда хеликаза разъединяет две цепи, то одна цепь (лидирующая) копируется непрерывно, а во второй цепи (отстающей) фермент ждёт, что освободится большой фрагмент ДНК, чтобы «сесть» в начало этого фрагмента и запустить копирование в правильном направлении (Рис. 5.14.). По мере копирования, хеликаза проходит дальше, и возникает место для посадки новой ДНК-полимеразы. В итоге получается, что *вторая цепь копируется фрагментами*, которые называются **фрагментами Оказаки**. Затем приходит другой специальный фермент **ДНК-лигаза**, который *сшивает имеющиеся фрагменты*.

Кроме указанных ферментов, здесь присутствуют также другие важные детали. Например, фермент **топоизомераза**, который помогает расплетать ДНК перед хеликазой, или **SSB-белки**, которые прикрывают одноцепочечную ДНК от обратного слипания. Ещё можно отметить наличие **РНК-праймеров** и особых ферментов **праймаз**. Дело в том, что ДНК-полимераза не может начать синтезировать цепочки с пустого места. Ей обязательно нужно, чтобы в начале цепи стояли маленькие фрагменты РНК. Поэтому синтез каждой комплементарной цепочки начинается с того, что на её кончик садится праймаза, которая создаёт небольшой кусочек РНК, от которого отрастает цепь ДНК. Затем праймер замещается специальными ферментами.

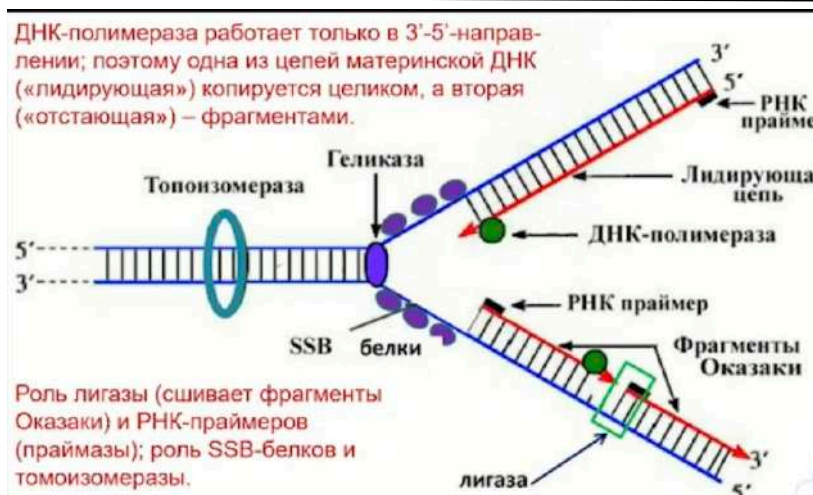


Рисунок 5.14. Подробная схема копирования цепей ДНК

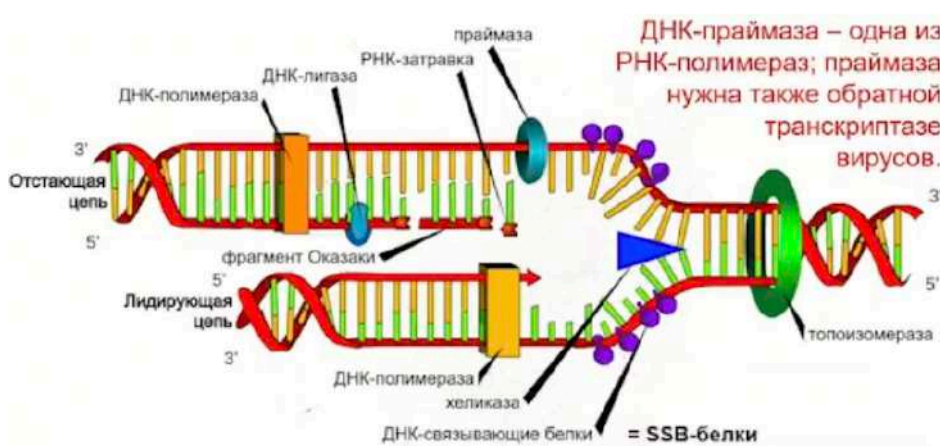


Рисунок 5.15. Основные ферменты, участвующие в репликации

Размер праймеров составляет 10-12 нуклеотидов. Но после завершения репликации они аккуратно удаляются. Есть и ещё одна схема, которая ближе к реальности демонстрирует, что на отстающей цепи работают не несколько ДНК-полимераз, а всего одна (Рис. 5.16.). ДНК-праймаза представляет собой по сути одну из РНК-полимераз. Надо сказать, что скорость репликации для *бактерий* – 1-2 тысячи нуклеотидов в секунду, для *эукариотов* – 100-200 нуклеотидов в секунду. Но у бактерий лишь одна точка начала репликации, а у последних – несколько (повышение скорости копирования). Опять-таки, одним из упрощений школьных схем, связанных с описанием процесса репликации, является указание на то, что она начинается с конца молекулы. На самом деле репликация начинается из внутренней зоны, где есть специальные последовательности нуклеотидов (метка начала репликации), откуда происходит одновременное копирование цепей в разные стороны.

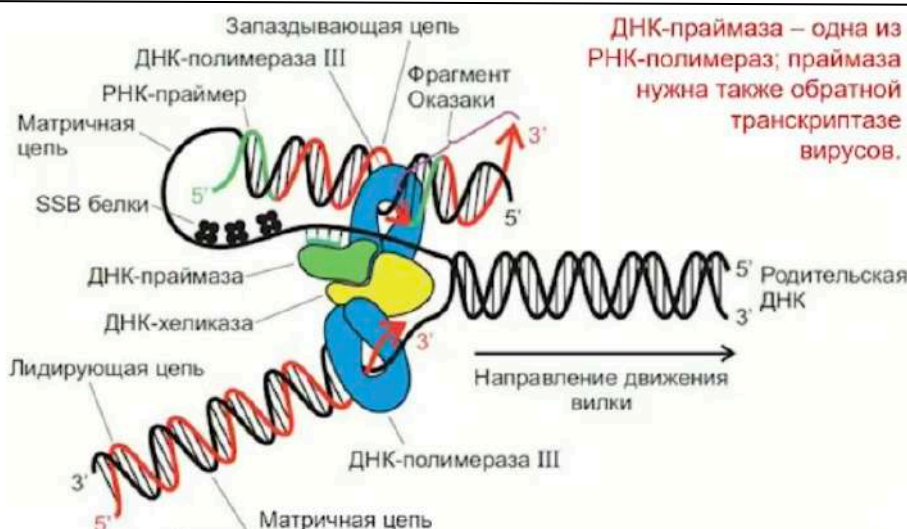


Рисунок 5.16. Увеличенное изображение репликации

Далее мы видим копирование ДНК у бактерий (Рис. 5.17.). Есть **одна точка начала репликации**, куда присоединяются хеликазы, которые начинают расплетать молекулу ДНК. И в правой, и в левой части создаются *комплементарные цепочки*. При замыкании получаются *две копии исходной материнской молекулы*. В случае бактерий эти молекулы крепятся к клеточной стенке, после чего происходит **процесс клеточного деления**. А у эукариотов существует **несколько точек**, с которых начинается копирование (Рис. 5.18.). Соответственно, молекула ДНК раскрывается, и двустороннее копирование идёт из нескольких мест сразу. Правда у эукариотов с этим связана проблема. Если у бактерий репликация идёт на кольцевой хромосоме, то здесь молекулы имеют концевые участки, и в ходе реплицирования происходит потеря праймера последнего фрагмента Оказаки (и области до него). В итоге сама особенность репликации приводит к **укорачиванию хромосом**, что может грозить потерей генетической информации.

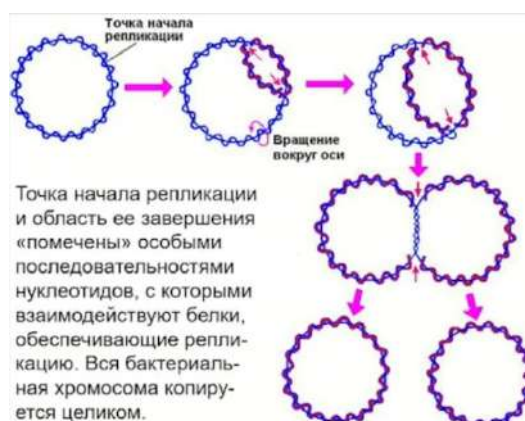


Рисунок 5.17. Репликация у бактерий



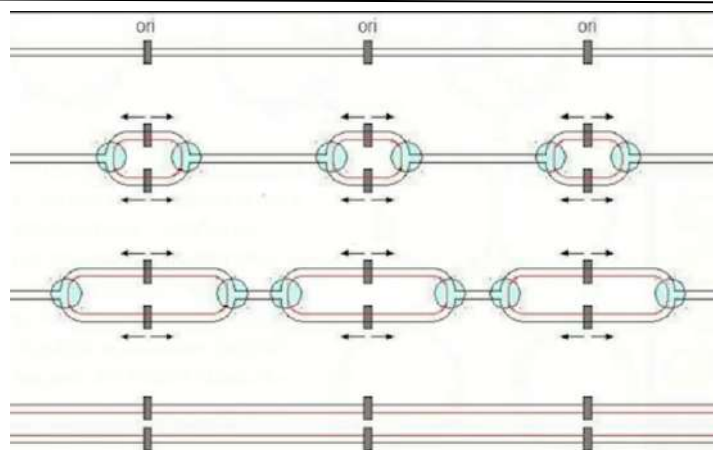


Рисунок 5.18. репликация у эукариотов

Упрощая, можно сказать, что ДНК-полимеразы эукариотов не могут копировать концы цепей ДНК, и при каждой репликации теряется 50-100 нуклеотидов. Чтобы это не привело к повреждению генетического материала, используется так называемый **эффект теломер**. На концах цепей ДНК находятся особые *множественные повторы одной и той же последовательности* TTAGGG – теломеры. Именно они теряются при репликации, и это обеспечивает среднее количество клеточных делений в районе 50 раз (предел Хейфлика). *Столовые клетки* и *раковые клетки* используют механизм удлинения теломер за счёт работы фермента **теломеразы**, и потому они могут делиться очень много раз.

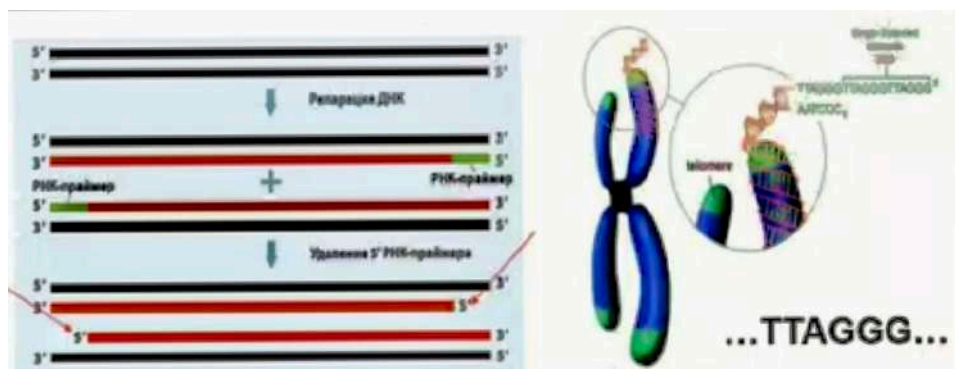


Рисунок 5.19. Эффект теломер

Стоит упомянуть, что ДНК укладывается внутри ядра в хромосомы (Рис. 5.20.). Особенно эта укладка важна *перед делением клетки*, когда нужно создать *компактные хроматиды*. На первом структурном уровне спираль ДНК наматывается на особые **белки-гистоны** со щелочными свойствами (много *аргинина* и *лизина*): 8 молекул гистона + ДНК = **нуклеосома**. У фосфорной кислоты в составе ДНК остаётся 3-я –ОН-группа, поэтому данная молекула обладает *кислыми свойствами* и хорошо *связывается с щелочами*.



Между нуклеосомами образуется гибкий участок, позволяющий затем укладывать их в спиральную структуру под названием **соленоид**. Далее много соленоидов формируют сначала **волокна**, потом **петли**, а потом и **нити**, которые в итоге собираются в **хромосому** (X). Стадии этой компоновки можно посмотреть на отдельной схеме (Рис. 5.21.).

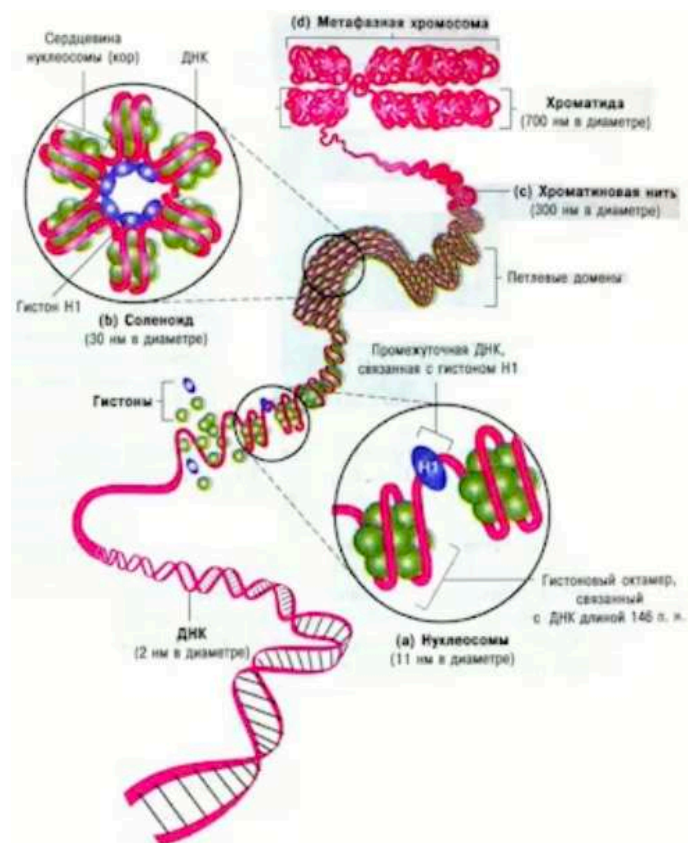


Рисунок 5.20. Укладка ДНК в хромосомы (1)

Так соленоидный уровень позволяет *скручивать нуклеосомную нить в фибриллы*. Петлевой уровень означает *упаковку фибрилл петлями*, которые фиксируются особым белковым матриксом (скэффолд). Доменный уровень подразумевает *образование петельных доменов*, которые крепятся к белковому матриксу областями с высоким содержанием АТ пар нуклеотидов. В итоге мы получаем хромосомный уровень. Все эти стадии позволяют обеспечить очень **плотную упаковку генетической информации**. Понятно, что после деления клетки ДНК разматывается, чтобы отдельные молекулы стали доступны для копирования.

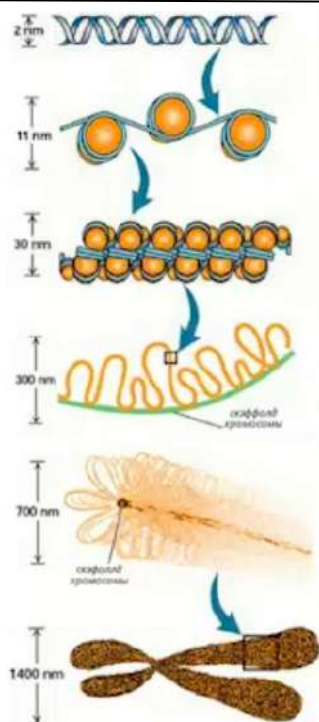


Рисунок 5.21. Укладка ДНК в хромосомы (2)

**ДНК** – это по сути инструкция по сборке белковых молекул или молекул РНК. Для выполнения репликации последовательность нуклеотидов часто не так уж важна. Однако эта последовательность реально очень значима, поскольку кодирует первичную структуру белков и РНК (гены). **Ген** – это участок ДНК, задающий последовательность аминокислот в белке (триплетный код), либо последовательность нуклеотидов в функциональной РНК (тРНК, рРНК, рибозимы). Между генами же находятся участки, управляющие активностью генов с учётом определённых сигналов. К этим участкам могут присоединяться, например, гормоны вместе с белковыми рецепторами. Наконец, нужно отметить, что молекулы ДНК находятся не только в ядре, но также в митохондриях и пластидах (у растений).

Повреждение ДНК – это **мутации**, которые происходят достаточно часто:

- Ошибки при копировании** (замены нуклеотидов из-за нарушения принципа комплементарности; замена аминокислот в белках)
- Повреждение нуклеотидов** (химические изменения: окисление, дезаминирование цитозина и так далее)
- Разрывы одной или двух цепей нуклеотидов** (роль ДНК-лигаз)

Поэтому существуют мощные системы репарации ДНК. В частности, **полимеразы** могут заменять неправильно поставленные нуклеотиды. А **лигазы** сшивают разорванные фрагменты в соответствии с принципом комплементарности.

Отдельными вариантами изменения строения ДНК являются метилирование ДНК и ацетилирование гистонов:

- Пути регуляции активности генов: *изменения сохраняются при делении клеток и даже при образовании половых клеток (эпигенетика)*
- Метилирование цитозина** (в 5-м положении) снижает активность генов
- Ацетилирование** делает более слабой связь гистонов с ДНК и увеличивает активность генов

Как было сказано в самом начале, некоторые азотистые основания (в частности, в составе нуклеотидов) могут выполнять дополнительные функции. Наиболее известна история про **АТФ**. *Макроэргические связи* между мини-полимерами фосфатов в данной молекуле позволяют запасать, а потом передавать энергию, превращая её в деятельность тех или иных белков. Если оставить одну фосфорную кислоту и повторно соединить её с пентозой, возникнет **цАМФ** (циклическая аденозинмонофосфорная кислота) – важный *внутриклеточный передатчик сигналов*. И когда некий нейромедиатор действует на рецептор, это может приводить к синтезу цАМФ, которая будет влиять на работу тех или иных генов.

Сам **аденозин** возникает, если АТФ теряет все фосфаты (сигнал об утомлении). В организме есть специальные рецепторы к аденозину, которые создают *ощущение усталости*. Работе именно этих рецепторов мешает такое вещество, как **кофеин**, которое *блокирует аденозиновые рецепторы* (иллюзия бодрости). На кофеин также похожа **мочевая кислота**, которая является *продуктом азотистого обмена*. Если у человека много мочевой кислоты, возникает риск *подагры* (отложения мочевой кислоты в суставах), с одновременным эффектом усиления ощущения бодрости.

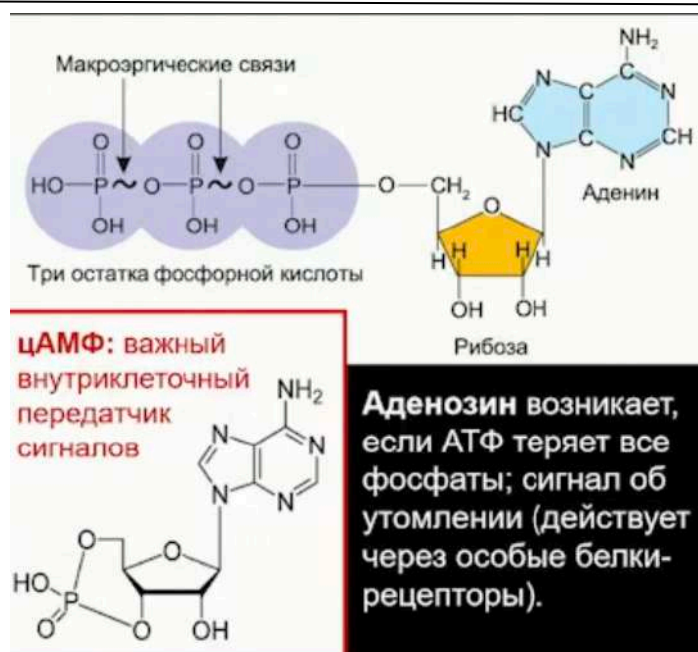


Рисунок 5.22. Энергетическая функция азотистых оснований

Некоторые нуклеотиды являются **противовирусными препаратами**. Например, вы создаёте некоторый аналог *гуанозина*, который *блокирует ДНК-полимеразу вируса герпеса*. Так работает ацикловир. В случае ВИЧ огромную роль играет фермент **обратная транскриптаза**, который на РНК создаёт ДНК. Если ей подсунуть аналог тимина, то происходит заклинивание его работы. Наконец, коронавирус и грипп – это *РНК-вирусы*, и для лечения этих заболеваний часто используют аналоги нуклеотидов (например, аналог *цитозина* – **молнупиравир**). Гуанозин по строению ближе к *пуринам*, а два других примера – к *пиримидинам*.

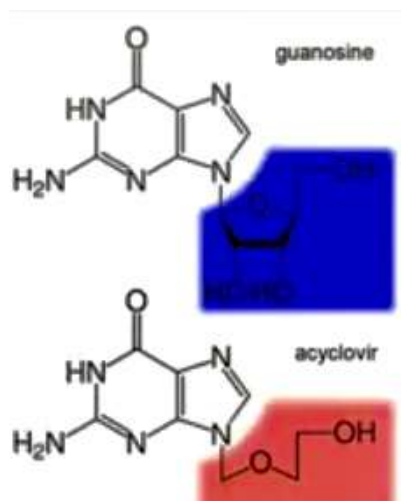


Рисунок 5.23. Гуанозин

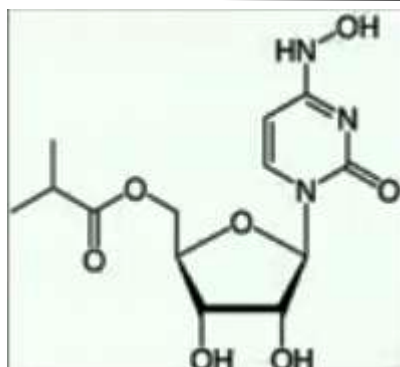


Рисунок 5.24. Молнупиравир

Упомянутая **обратная транскриптаза** – интереснейший фермент, характерный для так называемых **ретровирусов** (в том числе ВИЧ) и который на основе РНК создаёт вирусную ДНК. Обратная транскриптаза ВИЧ сначала проходит вдоль РНК вируса, синтезируя на основе РНК первую цепь ДНК. Затем фермент возвращается обратно, разрушая «материнскую» РНК и создавая вторую (комплементарную первой) цепь ДНК. Сходным образом работают теломеразы.

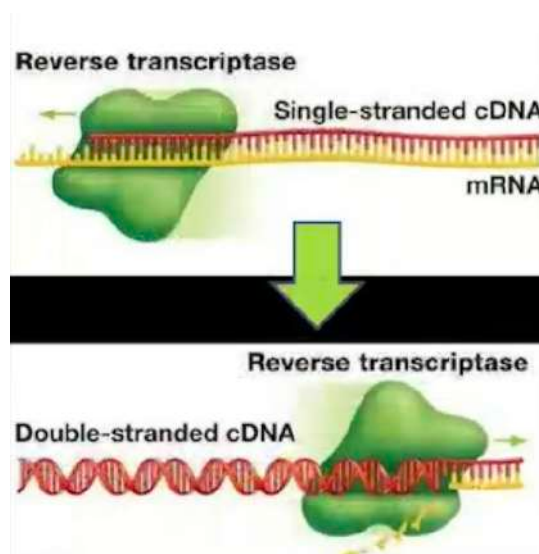


Рисунок 5.25. Обратная транскриптаза

Наконец, скажем пару слов о **ПЦР** – **полимеразной цепной реакции** (Рис. 5.26.). Это биотехнологическая процедура, которая позволяет *многократно скопировать некий фрагмент ДНК*. И есть аппараты-*амплификаторы*, которые производят эту процедуру. Например, у нас есть известный кусочек ДНК вируса, на который нужно проверить человека. Берётся множество фрагментов этого вируса, запускается в аппарат, где они нагреваются выше 90%. При такой температуре водородные связи разрушаются. После этого важно подобрать комплементарные фрагменты ДНК, которые присоединятся к 3-концам соответствующих цепочек (при  $t = <70$  градусов). А потом в растворе с



помеченными кусочками начинает работать ДНК-полимераза, которая создаёт целые участки цепочек. И можно повторить цикл десятки раз, что позволяет накопить достаточное количество молекул, которые можно детектировать, используя антитела.

Если же нам нужно детектировать РНК (например, РНК коронавируса), перед основной процедурой используется **обратная транскриптаза**: на основе РНК создаётся ДНК, которая уже подвергается полимеразной цепной реакции. Самая тонкая проблема здесь состоит в том, что *раствор то нагревается* (почти до 100 градусов), то *охлаждается*, что усложняет поиск такой ДНК-полимеразы, которая способна выдержать такой перепад температур. Она была найдена в *термостабильных бактериях*, которые живут в вулканах. Но ей обязательно нужны *ионы магния, праймеры и нуклеотиды*, которые вбрасываются в форме дезоксинуклеотид трифосфатов.

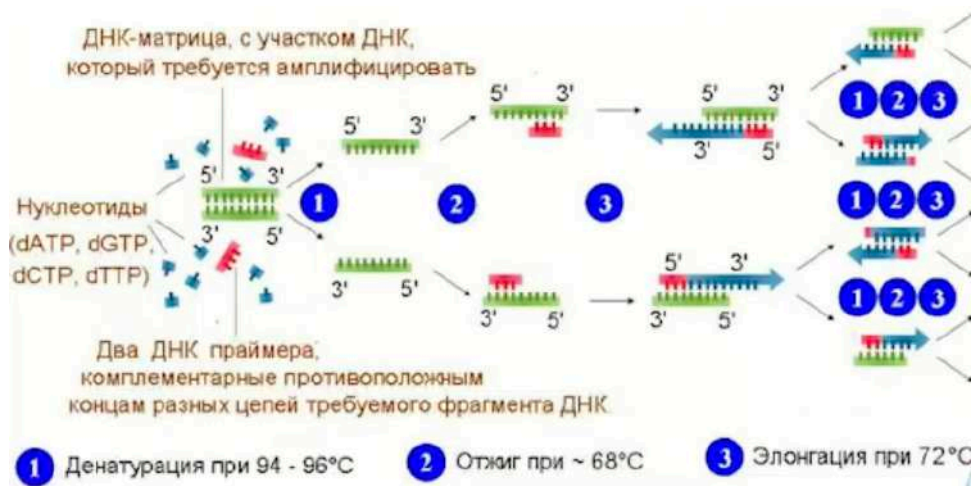


Рисунок 5.26. Полимеразная цепная реакция

## Лекция 6. Транскрипция, типы РНК.

В прошлый раз мы говорили о структуре ДНК, о принципе комплементарности, репликации. А сегодня мы займёмся рассмотрением того, как на основе ДНК создаются молекулы РНК, какова их структура и в чём состоит их функция. Хотя завершение этого разговора перейдёт уже на следующую лекцию, когда мы займёмся изучением трансляции. **Трансляция** – это синтез белка на основе генетического сигнала.



Рисунок 6.1. Схема копирования гена

Уже было сказано, что ДНК несёт в себе генетическую информацию и передаёт её потомству. Генетическая информация, как мы выяснили, определяет первичную структуру белков. Синтез белка осуществляют рибосомы. Для того, чтобы «дотащить» генетический сигнал до них, нужно скопировать ген. **РНК** (*три основных типа*) обеспечивает превращение генетической информации в конкретные белки:

1. Матричная (информационная) РНК
2. Транспортная РНК
3. Рибосомальная РНК

Копирование генов осуществляется при помощи *информационной РНК*. Основой большой и малой субъединиц рибосомы является *рибосомальная РНК*. А подвозит аминокислоты для синтеза белка *транспортная РНК*. Все виды РНК возникают за счёт считывания структуры ДНК (**транскрипция**). Транскрипция реализуется с помощью специальных ферментов **РНК-полимераз** по *принципу комплементарности*. Если молекулы ДНК – это «база данных», содержащая информацию о первичной структуре белка, то молекулы РНК – это посредники для синтеза белка. Наиболее явную функцию посредника выполняет матричная (информационная) РНК.

**РНК (рибонуклеиновая кислота)** состоит из мономеров – рибонуклеотидов. Каждый из них сформирован из 3-х частей: *пентозы* (рибозы), *азотистого основания* (в 1-м положении пентозы) и *фосфорной кислоты* (в 5-м положении пентозы). В ДНК, как мы помним, на месте рибозы оказывается дезоксирибоза (у неё во 2-м положении нет кислорода – что создаёт большую прочность молекулы). С точки зрения развития жизни,

считается, что *ДНК в ходе эволюции постепенно сменила РНК*, которая изначально предположительно выполняла и роль носителя генетической информации, и роль фермента.



Рисунок 6.2. Общая структура РНК

Итак, в структуре РНК к рибозе присоединяются **аденин, гуанин, урацил** или **цитозин** (в случае ДНК вместо урацила присутствует тимин). Напомним себе, что **пурины** (аденин, гуанин) содержат *два гетероцикла*, а **пиримидины** (тимин, цитозин, урацил) содержат *один гетероцикл*. Они образуют комплементарные пары, и надо сказать, что принцип комплементарности работает также и в случае отношения ДНК и РНК, а также в случае отношения двух цепей РНК. Это всё определяется *конфигурацией молекул и количеством водородных связей*.

Бывают ситуации, когда *две цепочки РНК соединяются друг с другом*, тогда они называются **самокомплементарные участки РНК**. Они позволяют РНК формировать вторичную и третичную структуры. Вспомним также, что соединение азотистого основания с сахаром называют **нуклеозидом**. Далее при полимеризации отдельных нуклеотидов образуются связи между фосфорными кислотами и –ОН-группами при 3-м углероде сахара. Соответственно возникают **3,5-фосфодиэфирные связи**. В случае РНК транскрипция гена с образованием РНК происходит по принципу **антипараллельной цепи** (как и у ДНК): РНК-полимераза использует как матрицу 3-5 цепь ДНК.

## Транскрипция РНК на ДНК

Мы видим молекулу ДНК, на которой синтезируется РНК (Рис. 6.3.). Мы наблюдаем, как *двойная спираль ДНК расплетается* на относительно коротком участке, и на цепочке работает фермент **РНК-полимераза**, который идёт по цепи в направлении 3-5, синтезируя РНК в *комплементарно-антипараллельном направлении* 5-3. Надо

обратить внимание на терминологию, которая используется в отношении цепей ДНК в тот момент, когда мы говорим о транскрипции. Так цепь, которая используется в качестве матрицы для синтеза РНК, называется **матричной** (или кодирующей). Противоположная комплементарная цепочка называется **смысловой** (потому что эта цепочка практически совпадает с итоговой цепочкой РНК, за исключением смены тимина на урацил). И, опять-таки, нужно подчеркнуть, что из двух цепей ДНК только одна используется для синтеза РНК, но при этом в случае каждого конкретного гена матричная последовательность может оказаться на любой из цепей. Поэтому очень важно в тот момент, когда появится РНК-полимераза, чтобы была выбрана правильная цепь и направление копирования. Это реализуется за счёт того, что *в начале каждого гена стоит определённая запускающая последовательность*, именуемая **промотором**.

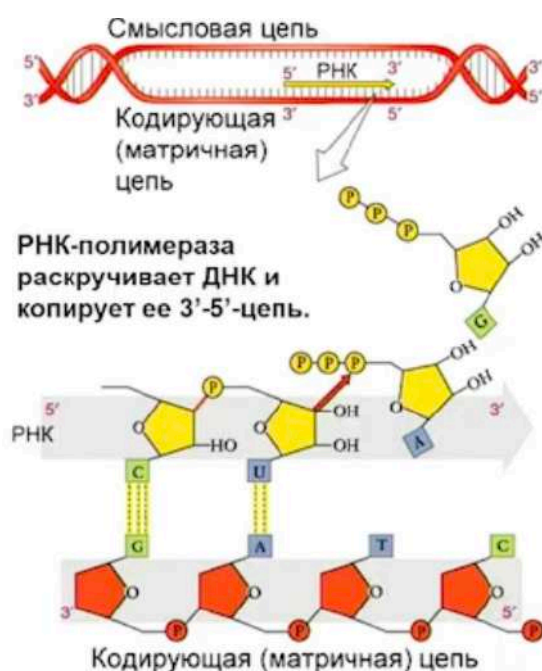


Рисунок 6.3. Транскрипция РНК на матричной ДНК

Мы можем детально рассмотреть этапы транскрипции, где виден сам процесс работы РНК-полимеразы (Рис. 6.4.):

- 1) «Посадка» РНК-полимеразы на особую последовательность нуклеотидов в начале гена (промотор)
- 2) РНК-полимераза *раскручивает двойную спираль ДНК и комплементарно достраивает по 3-5 цепи ДНК цепь РНК*
- 3) Синтез РНК идёт в *направлении 5-3* (антипараллельно матричной цепи ДНК)
- 4) Для синтеза РНК используются **рибонуклеотид-трифосфаты** (в частности, АТФ), а вместо тимина встраивается **урацил**

5) В конце гена – «сброс» РНК-полимеразы (терминация)

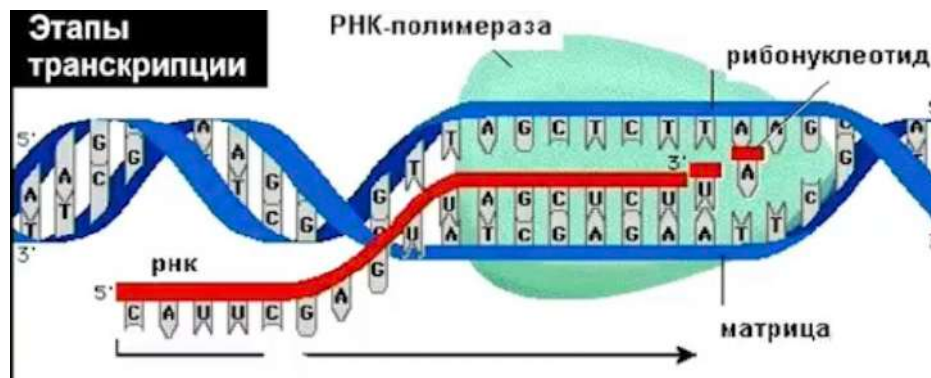


Рисунок 6.4. Этапы транскрипции

В зону промотора сначала садятся специальные *вспомогательные белки*, которые узнают зону промотора в случае эукариотов по последовательности тимина/аденина (**ТАТА-факторы**). Они запускают расплетание ДНК и обеспечивают посадку РНК-полимеразы «в правильную сторону». После того, как произошла инициация, начинается раскручивание спирали и движение по цепи в ходе комплементарного синтеза. Эта часть процесса именуется элонгацией. Далее участки, пройденные полимеразой, скручиваются обратно в спираль. В конце концов, РНК-полимераза добирается до конца гена, и происходит терминация – отделение фермента от цепи. ДНК возвращается в исходный вид, а мы имеем 5-3 транскрипт РНК, который может использоваться для ряда задач.

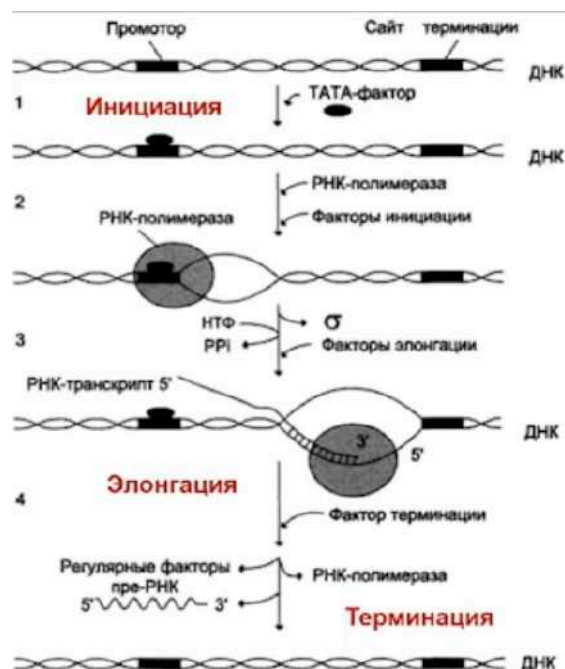


Рисунок 6.5. Подробная схема транскрипции



В случае *эукариотов* ТАТА-участок находится примерно за 30 пар нуклеотидов до старта транскрипции, но есть и другие варианты «метки» промотора. У *прокариотов* (бактерий) аналог ТАТА-участков располагается примерно за 10 пар нуклеотидов до начала гена (стартовой точки транскрипции). Далее располагается участок, который не участвует в считывании гена, но служит местом посадки фермента и вспомогательных белков (Рис. 6.6.). При этом общая длина промотора составляет 35 пар нуклеотидов. Ещё левее находится *регуляторная зона гена* (управляет активностью). В принципе, описание процесса считывания описывается в терминах «по течению» и «против течения».



Рисунок 6.6. Структура типичного промотора

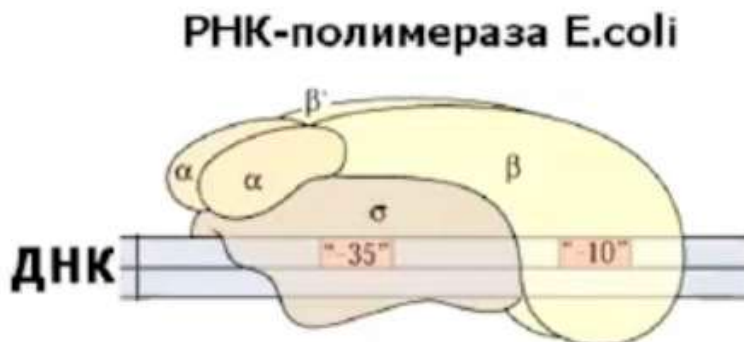


Рисунок 6.7. РНК-полимераза

Возвращаясь к эукариотам, надо сказать и об альтернативных механизмах обозначения «метки» начала транскрипции. В частности, существует **DPE-участок** – «нисходящий промоторный элемент», который находится *ниже точки старта* и встречается *чаще, чем TATA-box* (в начале гена могут быть как TATA, так и DPE). Ко всем таким зонам сначала присоединяются **инициирующие белки** (Initiator), а затем на них «садится» сама РНК-полимераза, и начинается рост РНК (**элонгация**).

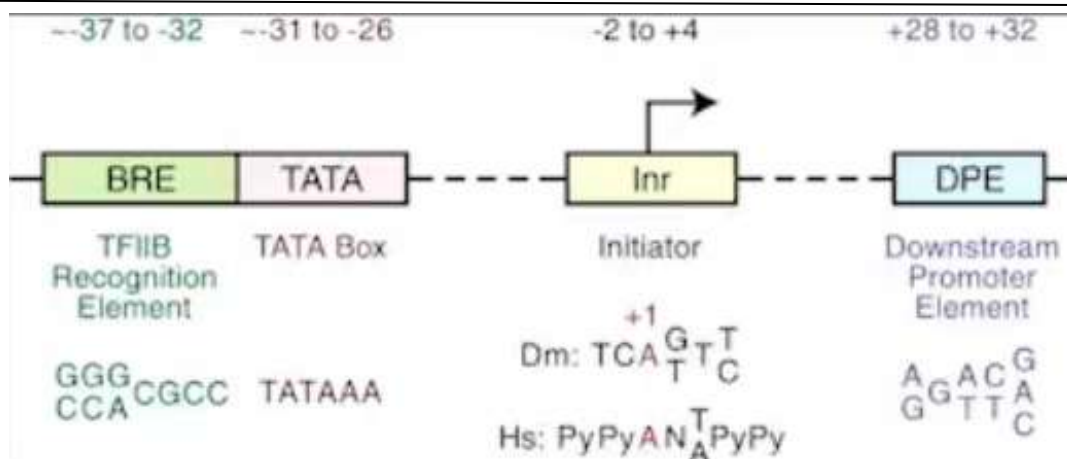


Рисунок 6.8. Альтернативная «метка» начала транскрипции у эукариотов

Также следует осознать, что в общем-то не особо важно, с какого конкретно нуклеотида начнётся транскрипция, поскольку **синтез белка начинается с триплета АУГ** (который кодирует аминокислоту **метионин**). Элонгация (удлинение) растущей молекулы РНК идёт со скоростью 40-50 нуклеотидов в секунду (Рис. 6.9.). Внутри РНК-полимеразы находится расплетённый участок ДНК длиной около 20 пар нуклеотидов. При этом около 12 нуклеотидов комплементарно соединены с растущей РНК. В сравнении с ДНК *транскрипция РНК протекает заметно медленнее*. Тем более, что внутри считываемой области могут попадаться препятствия: в частности, это могут быть *метилованные нуклеотиды, ацетилованные гистоны*.

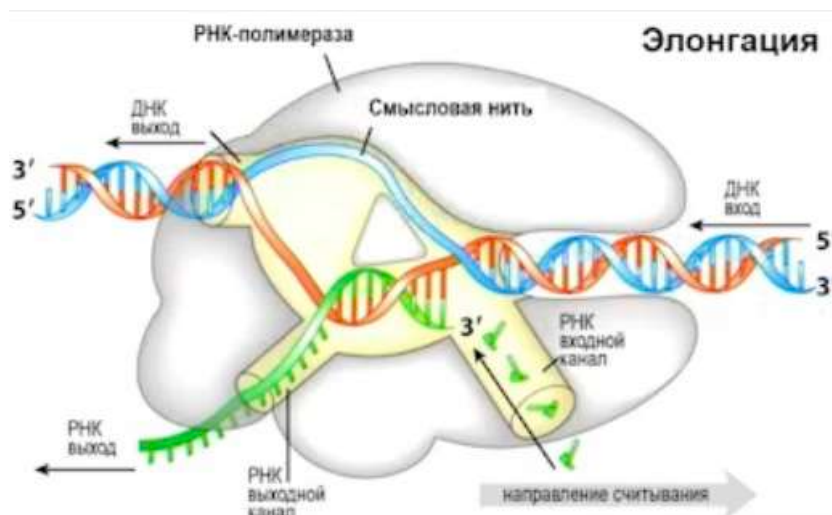


Рисунок 6.9. Увеличенное изображение РНК-полимеразы в ходе транскрипции

## Механизмы регуляции генов

Заключительная фаза терминации имеет несколько механизмов:

- **Образование самокомплементарной шпильки РНК**

- «Догоняющий» Rho-белок
- Белковые метки на молекуле ДНК

Довольно хорошо изучен механизм, при котором в конце гена мы обнаруживаем такую последовательность нуклеотидов, что после транскрипции *молекула РНК создаёт самокомплементарную шпильку*, которая как бы «спихивает» РНК-полимеразу с ДНК. Получается, что в конце гена на молекуле ДНК большое количество *гуанинов и цитозинов* встречается с большим количеством *гуанинов и цитозинов* молекулы РНК. Далее образуются множественные пары, образующие замкнутый участок. За шпилькой следует **поли-урацил участок**, который облегчает отрыв от ДНК, поскольку между А и У двойные, а не тройные водородные связи. Кстати, следует также сказать, что самокомплементарные участки формируют вторичную и третичную структуру РНК.

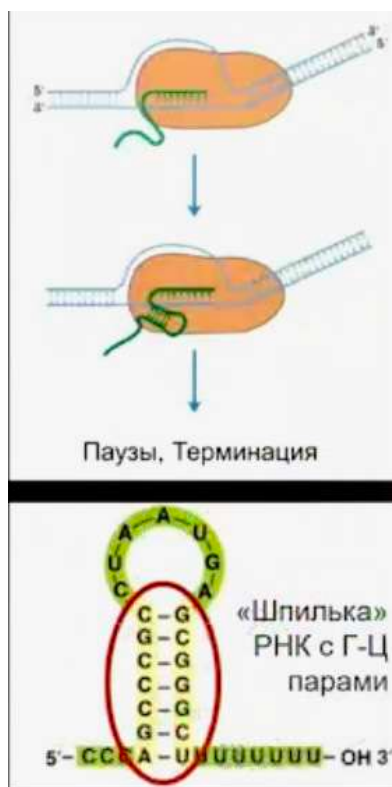


Рисунок 6.10. Самокомплементарная «шпилька» РНК

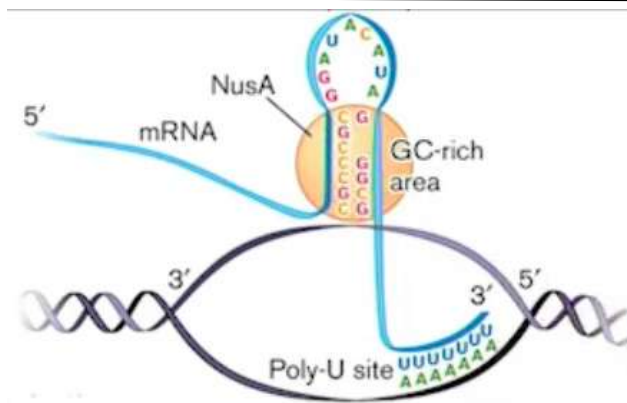


Рисунок 6.11. Механизм терминации

Ну и ещё один механизм терминации – это специальные **Rho-белки**, которые садятся на растущую РНК и начинают двигаться по ней с 3'-конца до РНК-полимеразы, останавливая процесс транскрипции (Рис. 6.12.). Стоит отметить, что нет необходимости жёстко задавать окончание синтеза РНК, потому что оно итак помечено **стоп-кодонами**.

У бактерий *кишечной палочки* (*E. coli*) один тип РНК-полимеразы, но для того, чтобы он правильно и эффективно работал, существуют не менее 100 регулирующих белков **транскрипционных факторов**. У *эукариотов* три типа РНК-полимеразы: для синтеза **рРНК** (I), **мРНК** (II) и **тРНК** (III). Также в процессе очень важны **ионы цинка** и **магния**. У *РНК-вирусов* работает **РНК-зависимая РНК-полимераза** (которая создаёт цепочку РНК на основе РНК).

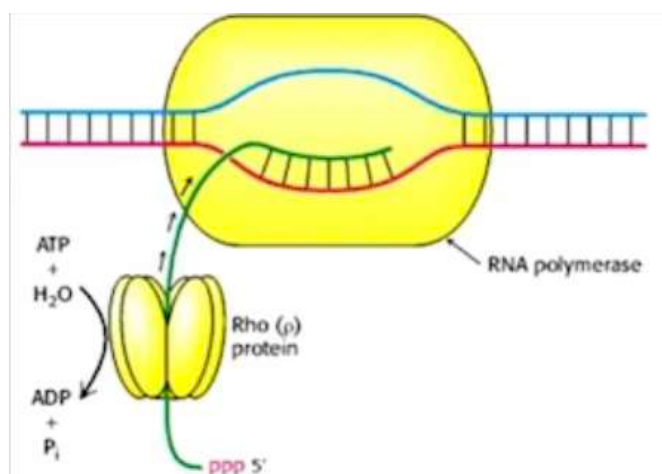


Рисунок 6.12. Rho-белок

Кроме зеркального комплементарного копирования одной из цепей ДНК, при образовании РНК у *эукариотов* происходят дополнительные процессы: **сплайсинг** и **альтернативный сплайсинг** (сращивание / склеивание концов). В случае генов, характерных для *эукариотов*, мы видим также, что не вся генетическая информация в

дальнейшем будет использована для синтеза функциональной РНК. Есть участки, которые сохраняются в зрелой РНК – экзоны, а есть и некодирующие участки – интроны. Последние необходимо удалить (вырезать). Когда создана мРНК, длинная молекула при помощи специальных ферментов *нарезается* в местах присутствия интронов и *склеивается* по экзонам после. Смысл этого процесса во-многом состоит в том, чтобы использовать для окончательной версии мРНК не какие-то стабильные наборы остатков нуклеотидов, а *тасовать между собой эти наборы*. Например, можно взять и склеить участки-экзоны 1,2,3,4 – тогда получится конкретный белок с конкретной последовательностью аминокислот. Но можно также вместе с 1-м интроном отрезать и 1-й экзон, склеив только оставшиеся 2,3 и 4 (Рис. 6.13.). Это будет означать, что на основе одного и того же гена создаются белки с разной последовательностью аминокислот и соответственно с разными свойствами.

Это очень важно, потому что умножать без конца количество генетической информации оказалось слишком сложно и неэффективно в рамках эволюции. По приблизительным оценкам около 20 тысяч генов человека дают разнообразие белков на уровне 100 тысяч типов (без учёта формирования четвертичных белковых структур). Таким образом расширяется возможность реагировать на разные стимулы, функционировать в разной среде, перерабатывать различные молекулы, и так далее. Это, а не только большее количество генов, выгодно отличает представителей эукариотов.

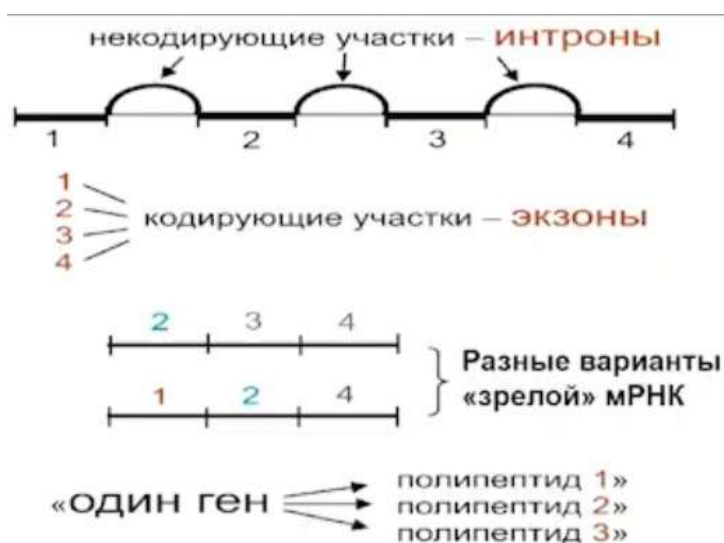


Рисунок 6.13. Сплайсинг и альтернативный сплайсинг

Очень важным моментом является **регуляция активности генов** (Рис. 6.14.). Представьте, в клетках организма по 20 тысяч генов. Но оказывается, что *клеткам для работы нужны разные гены*. Клетке печени нужны свои белки, мышцам – свои, нервам – свои. Во время эмбрионального развития работают совершенно особые белки. Во всяком случае, в отличие от бактерий, у которых большинство генов стабильно (не



всегда), для эукариотов более важна спецификация работающих генов. Поэтому необходимы механизмы «включения» и «выключения» генов. Эти функции выполняются в районе промоторов – помочь РНК-полимеразе начать работу по синтезу, или помешать ей осуществить транскрипцию.

В более простом варианте мы видим следующую ситуацию: между промотором и структурным геном находится небольшая зона оператора. Вот на этот оператор могут садиться какие-то регуляторные факторы. Прежде всего речь идёт о белках-репрессорах. Есть специальные гены, которые создают их, чтобы они садились на зону оператора и закрывали проход ферменту полимеразе. Но могут появляться дополнительные факторы, которые соединяются с белком-репрессором, и последний освобождает зону прохода.

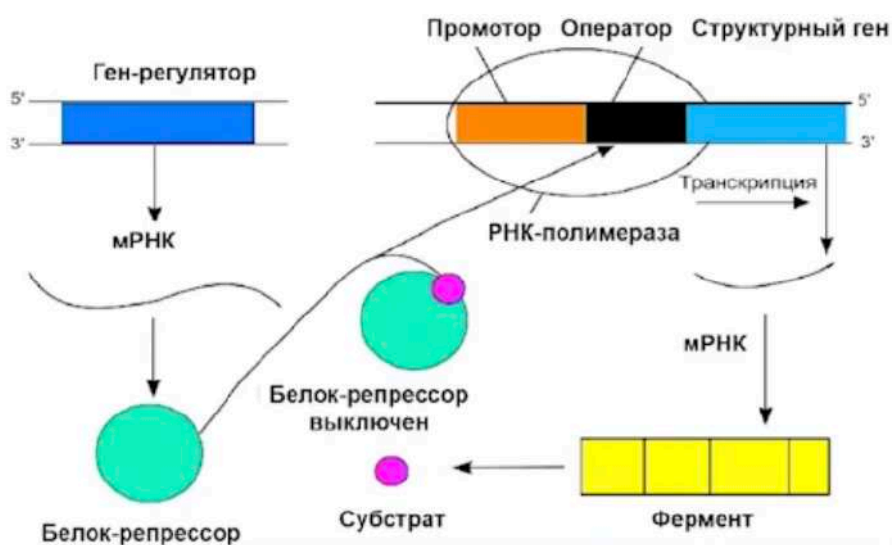


Рисунок 6.14. Регуляция активности генов

Есть ещё один способ регуляции у бактерий, который был описан в своё время на примере кишечной палочки – «лактозный оперон». То вещество, которое может блокировать работу репрессора, называется субстратом. Лактозный оперон кодирует несколько белков-ферментов, способных перерабатывать лактозу (молочный сахар). Но если лактоза отсутствует в среде, то специальный белок садится на операторную зону и блокирует синтез ферментов лактозного обмена. Но с появлением присоединившейся к нему лактозы, репрессор уходит, и синтез возобновляется. Надо учитывать, что регуляторные участки часто влияют не на саму РНК-полимеразу, а именно на те белки, которые «салятся» перед ней.

Дополнительный механизм состоит в действии малых регуляторных РНК – продуктов той ДНК, которая находится между классическими генами («мусорная ДНК» - более 90% ДНК эукариотов). Дело в том, что при анализе генов эукариотов было установлено, что собственно гены, явно кодирующие белки, занимают не более 5-10%

общей длительности ДНК. Вначале считалось, что «мусорная ДНК» накопилась в процессе эволюции и почти не участвует в обмене веществ и других значимых процессах. Но со временем стали обнаруживать, что эти участки во-многом и выполняют регуляторную функцию. Эти промежутки могут работать на синтез дополнительных РНК, которые могут присоединяться к зоне промотора / оператора и даже к самим генам, влияя на их работу. Кроме того, регуляторную функцию могут выполнять и фрагменты интронов (в том числе, присоединяясь к гену и мешая продвижению РНК-полимеразы). Во всяком случае, констатируем, что «включить» или «выключить» ген, изменить его активность можно за счёт самых разных механизмов.

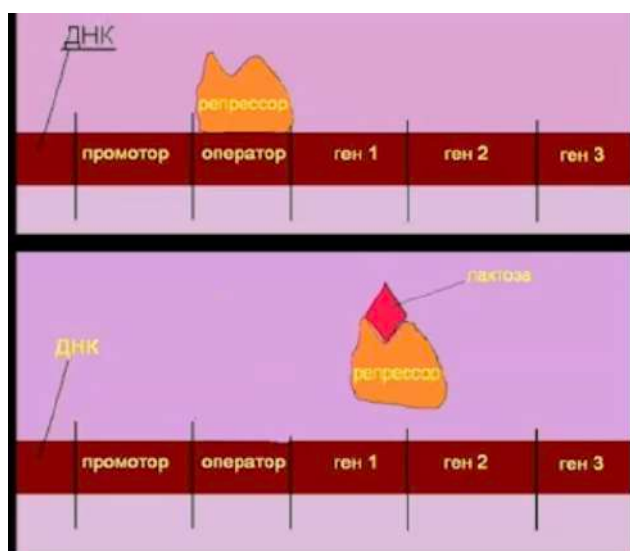


Рисунок 6.15. «Лактозный оперон»

Вот ещё один пример, когда казавшаяся «мусорной» ДНК способна в очень удалённом от промотора участке присоединить *регуляторный белок*, после чего молекула ДНК *складывается* таким образом, что зона присоединения оказывается в непосредственной близости от промотора и будет *помогать или мешать* ДНК-полимеразе проводить синтез (Рис. 6.16.). Этот механизм называется **эффектом «петлевого взаимодействия»** удалённых участков ДНК: *энхансеров* (активаторы) и *сайленсеров* (выключение).

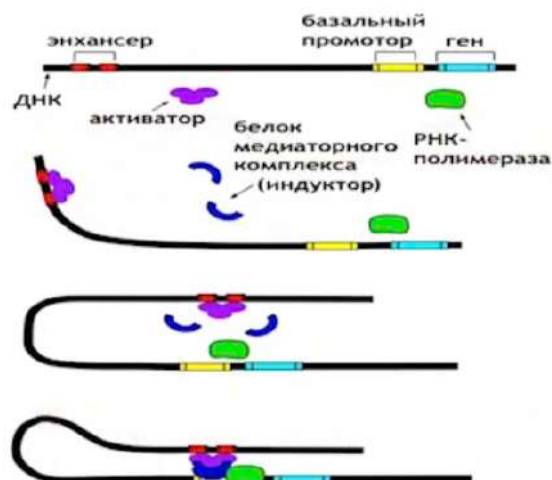


Рисунок 6.16. Эффект «петлевого взаимодействия»

## Основные типы РНК

В ходе транскрипции образуются три основных типа РНК: **мРНК** (иРНК), **тРНК** и **рРНК**. Два последних приобретают характерную форму за счёт самокомплементарных участков, и это очень важно, поскольку *рРНК* *связывается с белками и образует субъединицы рибосомы*. В то же время информационная РНК всего лишь будет вставляться в рибосому, поэтому пространственная конфигурация для неё не столь значима. Кроме этих основных типов РНК можно выделить **РНК-ферменты** (*рибозимы*) и **регуляторные РНК**.

На рисунке мы видим взаимодействие всех главных видов РНК (Рис. 6.17.). **Матричная иРНК** становится «зрелой» после вырезания интронов, и у неё есть пара интересных особенностей строения: «кэп» и **поли-адениновый хвост** (AAAA). Эти конструкции нужны прежде всего для того, чтобы *помочь иРНК выйти из ядра* (через ядерные поры) и *защитить её от действий нуклеаз* (поскольку в цитоплазме довольно много пищеварительных ферментов). Кроме того, **рибосомальная РНК** соединяется прямо в ядрышке со специальными рибосомальными белками. Возникают *большая и малая субъединицы*, которые выходят через поры, а *сборка рибосомы идёт уже на матричной РНК*.

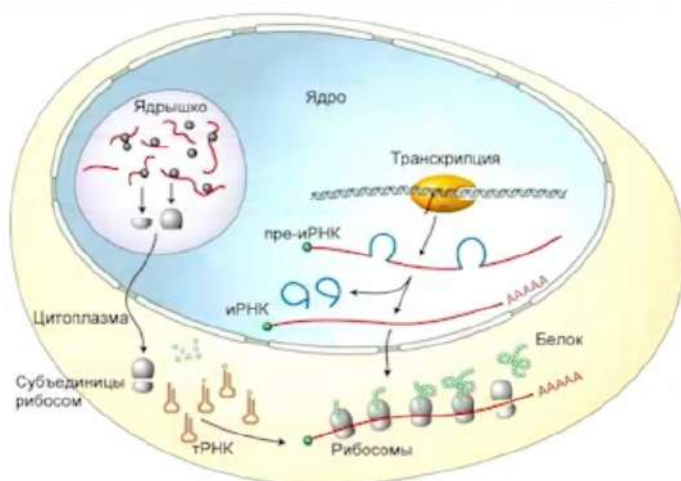


Рисунок 6.17. Взаимодействие главных типов РНК

Отдельно мы видим схему процессов созревания («процессинга»), начиная со *сплайсинга*, через *кэпирование* (на 3'-конце) *полиаденилирование* (на 5'-конце), и заканчивая *выходом из ядра* через поры (Рис. 6.18.). Кэпом («шапкой») у эукариотов является **7-метил-гуанозин**, который присоединяется с 5'-конца и *защищает мРНК от разрушения*, а также *помогает транспорту и посадке рибосомы*.

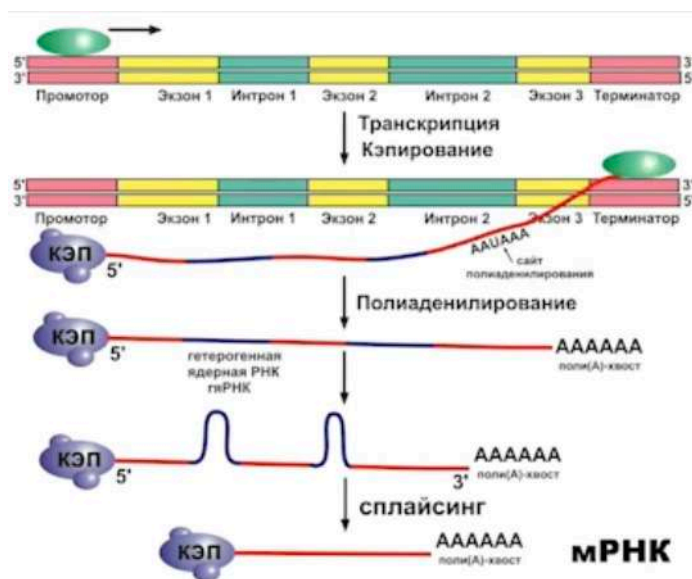


Рисунок 6.18. Процессинг мРНК

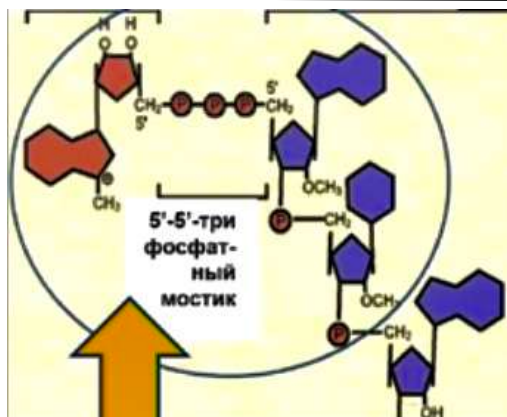


Рисунок 6.19. «Кэп» («сар»)

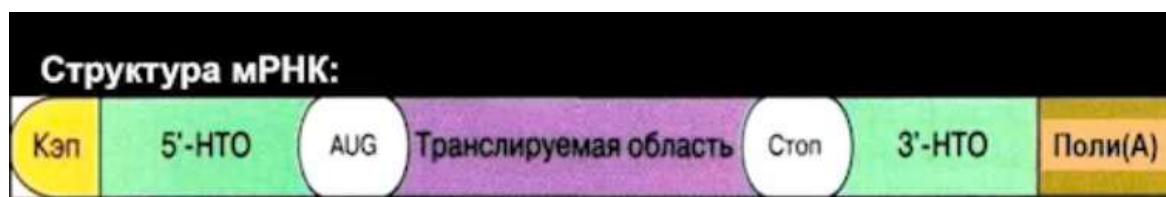


Рисунок 6.20. Структура «зрелой» мРНК

В структуре «зрелой» мРНК присутствуют НТО – **нетранслируемые области**. **Полиаденазин** представляет собой довольно *длинный хвост* (у человека порядка 200-300 А), который *защищает мРНК от деградации в цитоплазме*, а короткий ААА-хвост провоцирует *разрушение мРНК*. По итогу каждая мРНК успевает большое количество раз пройти через рибосому и послужить основой для синтеза белка.

Надо сказать, что **мРНК существует во многих типах** (по типу активных генов). Это *длинные молекулы*, состоящие из нескольких тысяч нуклеотидов. Попутно заметим, что существует методы определения того, какие иРНК использует конкретная клетка. **тРНК насчитывается 50 типов в цитоплазме и 22 типа в митохондриях** (у человека). Это *короткие молекулы* (70-90 нуклеотидов). тРНК собирается в «клеверный лист» за счёт четырёх самокомплементарных участков (Рис. 6.21.). На одной стороне крепится *аминокислота* (триплет ЦЦА), а на противоположном конце находится *антикодон*. Наконец, **рРНК в цитоплазме эукариотов насчитывает 4 типа** (цитоплазма), три из которых входят в состав большой субъединицы, а одна – в основу малой. Это достаточно *крупные молекулы* длиной 1000-2000 нуклеотидов (такой РНК в клетке по массе более 80%, в то время как на транспортную РНК приходится 10-15%, а оставшиеся 5% - на матричную РНК).



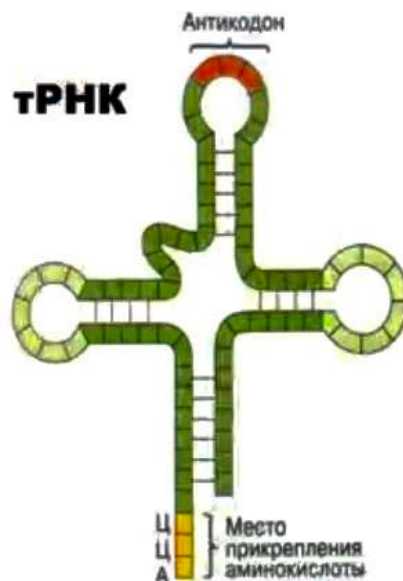


Рисунок 6.21. Транспортная РНК

Прикрепление аминокислоты в соответствии с антикодом обеспечивают **аминоацил-тРНК-синтетазы** (у человека 20 типов – по числу аминокислот). Они сначала *присоединяют аминокислоты*, а затем *переносят их на аденин* (Рис. 6.22.). В следующий раз мы обсудим этот процесс подробнее в ходе обсуждения *трансляции*. Могут встретиться различные задачи, например, «если антикодон ГГГ, то какая будет аминокислота»? Решение задачи предполагает, что вы берёте таблицу генетического кода и РНК и комплементарно обращаете ГГГ в ЦЦЦ, что соответствует *пролину* (Рис. 6.23.). А если антикодон УАЦ, то его комплементарным отражением будет АУГ – *метионин*. Всего насчитывается 64 варианта триплетов (из них 61 работающий).

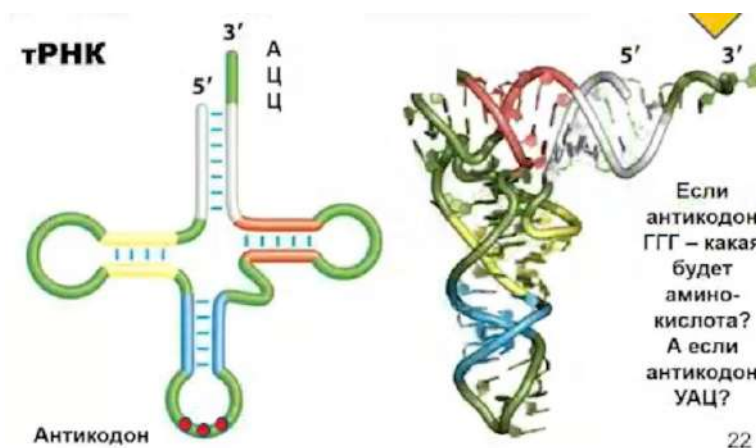


Рисунок 6.22. Действие тРНК

ТАБЛИЦА ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА иРНК					
Первое основание	Второе основание				Третье основание
	У	Ц	А	Г	
У	Фен	Сер	Тир	Цис	У
	Фен	Сер	Тир	Цис	Ц
	Лей	Сер	СТОП	СТОП	А
	Лей	Сер	СТОП	Три	Г
Ц	Лей	Про	Гис	Арг	У
	Лей	Про	Гис	Арг	Ц
	Лей	Про	Гли	Арг	А
	Лей	Про	Гли	Арг	Г
А	Иле	Тре	Асп	Сер	У
	Иле	Тре	Асп	Сер	Ц
	Иле	Тре	Лиз	Арг	А
	Мет (Старт)	Тре	Лиз	Арг	Г
Г	Вал	Ала	Асп	Гли	У
	Вал	Ала	Асп	Гли	Ц
	Вал	Ала	Глу	Гли	А
	Вал	Ала	Глу	Гли	Г



Рисунок 6.23. Таблица генетического кода

Фермент аминоацил-тРНК-синтетаза, которая прикрепляет аминокислоту к тРНК, распознаёт не антикодон, а общую конфигурацию «своей» тРНК (Рис. 6.24.). Если аминокислоты имеют сходные радикалы, то их ААТС проводят *дополнительный контроль точности присоединения* (в итоге ошибки очень редки – 1:10000 и реже). Сначала фермент (показан зелёным) захватывает аминокислоту, потом присоединяет свою тРНК и создаёт связь (Рис. 6.25.). Но есть также зона повторной проверки, которая позволяет *разрушить связи, если опознание не срабатывает*. Это важный механизм, поскольку в результате сбоя могут образовываться дефектные белки.

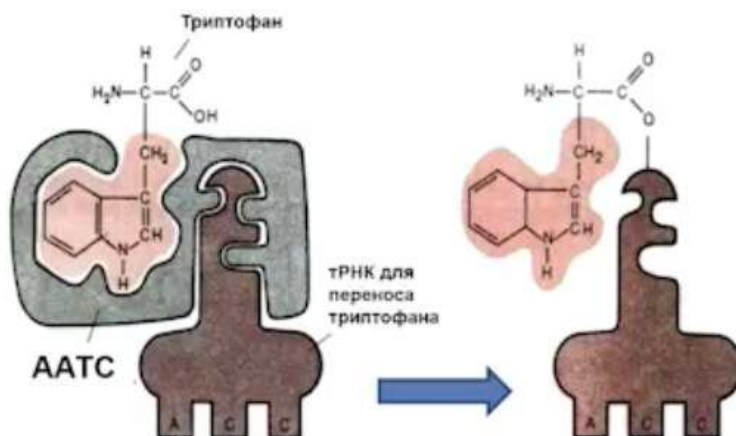


Рисунок 6.24. Схема работы ААТС

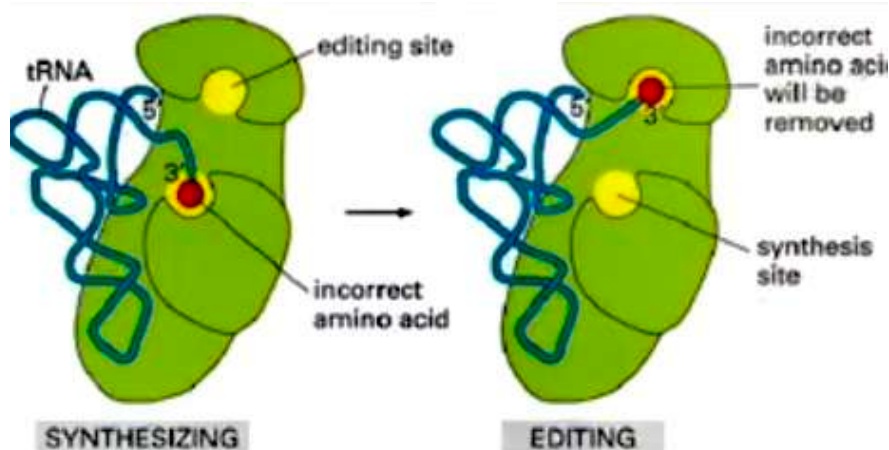


Рисунок 6.25. Дополнительный контроль точности присоединения

рРНК, будучи самыми большими по суммарной массе РНК в клетке, обладают огромным количеством *самокомплементарных участков* (60% от массы рибосомы). В итоге это даёт возможность правильной укладки субъединиц рибосомы: в эту каркасную конструкцию встраиваются *рибосомальные белки* (40% от массы рибосомы). У прокариотов в малой 30S субъединице одна 16S рРНК (около 1500 нуклеотидов). В большой 50S субъединице – две рРНК 23S (около 3000 нуклеотидов) и 5S (120 нуклеотидов). *S* – это **коэффициент седиментации** (скорость выпадения осадков при центрифугировании), который измеряется в *Сведбергах*.

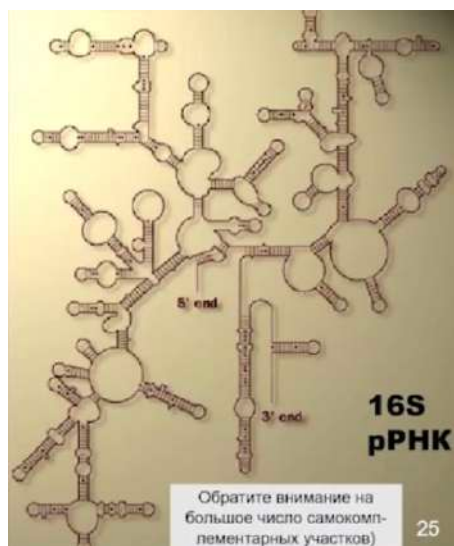


Рисунок 6.26. 16S рРНК большой субъединицы рибосомы прокариот

Рибосомы эукариотов (цитоплазматические) крупнее: большая 60S субъединица содержит три молекулы рРНК (28S, 5.8S, 5S), а малая 40S субъединица – одиночную 18S

рРНК. Рибосомы пластид (23S+5S+4.5S+16S) и, особенно, митохондрий (16S+12S) легче и ближе по параметрам к прокариотическим.

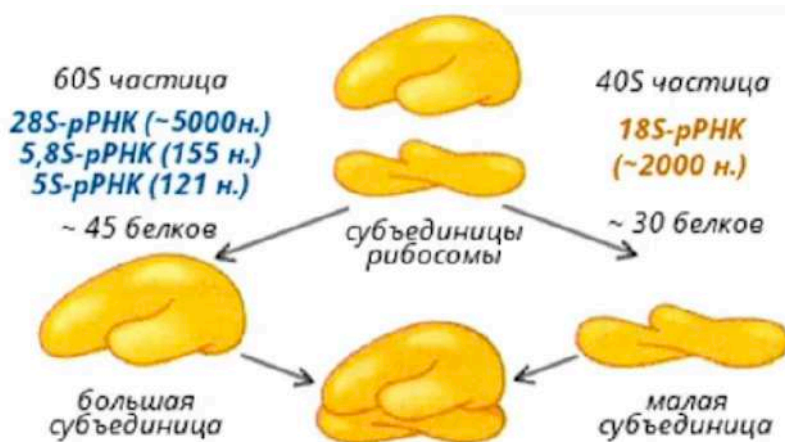


Рисунок 6.27. Рибосома эукариот

**Пре-РНК** всех рибосомальных РНК (и части тРНК) прокариотов является продуктом активности одного гена, после чего пре-РНК *разрезается на части особыми ферментами* (у эукариотов это же справедливо для процесса формирования 18S, 5.8S и 28S рРНК). Ген пре-рРНК от 1 до 15-20 раз повторяется в геноме прокариотов (*E. coli* – 7 раз), а в геноме эукариотов – сотни раз (у человека – 300-400 раз на хромосомах 13-15, 21, 22). Формирование субъединиц рибосом заметно внутри ядра, поскольку возникают структуры, которые называются **ядрышками**.

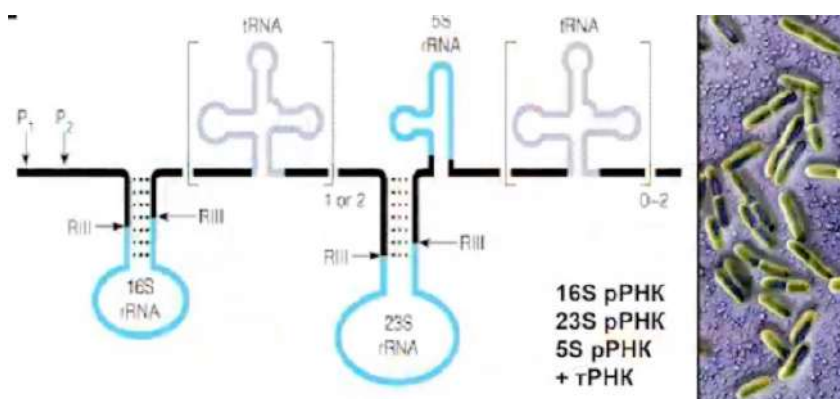


Рисунок 6.28. Прокариотическая рибосома

Образовавшиеся рибосомы выходят через *ядерные поры* и начинают работать, в частности, находясь на поверхности *эндоплазматической сети* (Рис. 6.29.). Кроме того, здесь мы также видим *митохондрии*, где имеются свои рибосомы. А на следующем рисунке мы можем найти разные типы РНК внутри ядра и ядрышка (Рис. 6.30.). Цифры 1-3 обозначают синтез мРНК и её выход через пору, 4 – вход рибосомальных белков в

ядро, 5-9 – синтез рРНК и сборку субъединиц рибосомы, 10 – выход субъединиц через поры, а 11- начало процесса трансляции (синтез белков).

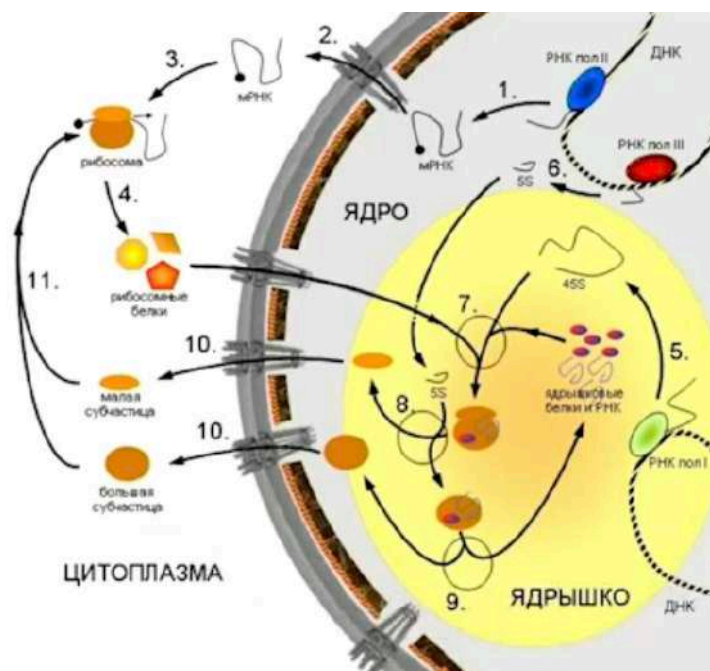


Рисунок 6.29. РНК-процессы внутри ядра

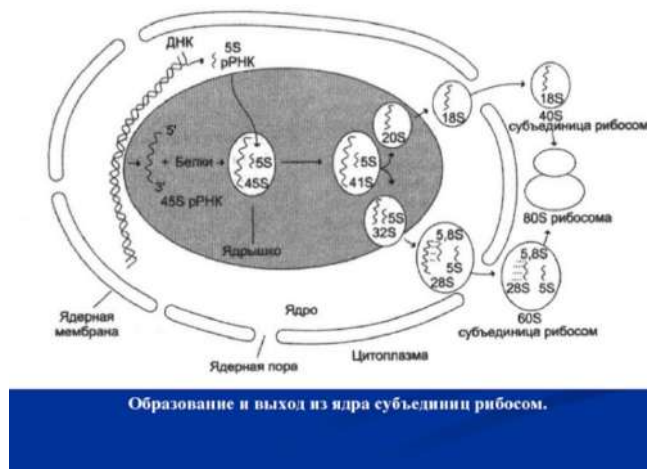


Рисунок 6.30. Схематичное изображение процесса образования рибосом

## Некоторые другие функции РНК

Наконец, мы можем перечислить другие функции РНК:

- **Рибозимы** (сплайсинг, пептидная связь при трансляции, саморазрезание РНК вирусов)



- **Внутриклеточная регуляция** (управление транскрипцией, короткие анти-смысловые РНК снижают активность генов и мРНК)
- **Межклеточная регуляция** (экзосомы и секреция микро-РНК)

Так присутствует способность части РНК *организовывать химические реакции* (ферментативные функции). Интересно, что такими функциями обладает даже рибосомальная РНК, и когда происходит процесс образования пептидных связей в ходе трансляции, этот процесс катализируется именно рРНК. *Внутриклеточная регуляция* предполагает управление транскрипцией за счёт, например, фрагментов интронов. Эти же маленькие комплементарные кусочки могут выделяться клеткой в форме маленьких мембранных пузырьков. Это является механизмом *межклеточной регуляции*, в частности, при развитии эмбриона и некоторых патологических процессах.

РНК-полимераз достаточно много, но существуют также **РНК-зависимые РНК-полимеразы вирусов** и ДНК-зависимые РНК-полимеразы (**праймазы**, которые необходимы для *старта репликации*). Отдельно пойдёт разговор про **РНК-вирусы**, потому что может оказаться, что некий организм вообще обходится без ДНК.

Согласно современным представлениям о механизмах возникновения жизни, самым первичным процессом было возникновение молекул РНК, которые обладают *способностью к самокопированию* и при этом выполнять *ферментативные функции*. Но дальше в ходе эволюционного развития функция репликации была передана *ДНК* (более прочной молекуле), а ферментативные задачи – *белкам*. Таким образом у РНК осталось ещё много *посреднических задач*, важных для жизни клетки и всего организма.

## Лекция 7. Трансляция, генетический код.

Цикл из трёх тем (репликация, транскрипция, трансляция), связанных между собой, рассказывает о том, что называют **«молекулярной машиной»**, которая обеспечивает сначала *копирование ДНК*, затем *создание РНК на ДНК*, а потом *превращение нуклеотидного кода в последовательность аминокислот*. Это превращение именуется **трансляцией**, то есть переводом последовательности нуклеотидов в последовательность аминокислот с учётом триплетного генетического кода. В ходе этого процесса соединяют свои усилия *все три типа РНК* (матричная, транспортная и рибосомальная).

### Участники процесса трансляции

**Информационная РНК** – это по сути набор инструкций (генов) по сборке белка, которая поступает из ДНК. У человека около 20 тысяч генов, каждый из которых кодирует определённую аминокислотную последовательность и может быть основой для создания **матричной РНК**. Эта РНК «вставляется» внутрь рибосомы, и происходит «печатание» белковой молекулы. Но для этого нужно обеспечить «поставку» аминокислот, чем занимается **транспортная РНК**. Получается, что одна и та же «информация» хранится в разных формах (последовательности нуклеотидов или последовательности аминокислот). Именно в форме *аминокислотных цепей* белки начинают выполнять ряд своих важных функций в организме.

Этот перевод нуклеотидов в аминокислоты требует того, что называется **генетическим кодом**. Реально этот «шифр» представляет собой триплетный код, когда три очередных нуклеотида внутри молекул ДНК и матричной РНК кодируют очередную аминокислоту в белковой молекуле. Получается, что превращение последовательности нуклеотидов в последовательность аминокислот идёт на основе *универсального триплетного кода*.

**Транспортная** и **рибосомальная** типы молекул **РНК** обладают *большими самокомплементарными участками*, которые позволяют создавать определённую 3D-структуру этих молекул. В соответствии с этим и сама рибосома имеет некоторую конфигурацию. После формирования, *рибосомы*, как мы уже говорили, выходят через ядерные поры, собираются на матричной РНК и приступают к синтезу, начиная с 5'-конца (там, где «кэп») по направлению к 3'-концу.

На рисунке можно увидеть сопоставленные вместе все типы РНК (Рис. 7.1.). Размеры рибосомы составляют примерно 20 нм (рРНК – самая *большая по массе* в клетке), и она состоит из большой и малой субъединиц (содержащих 5000 и 2000 нуклеотидов соответственно). Транспортная РНК достаточно *невелика*, поскольку её

задача – переносить аминокислоты. Наконец, мРНК имеет очень *длинную* цепь и играет самую важную роль в образовании белков, хотя её суммарная масса составляет 5-10% от всей РНК клетки. На 5'-конце (в начале «инструкции») находится «кэп» (7-метилгуанозин) и метка в виде **метилованных нуклеотидов**. «Шапка» *защищает мРНК* от действия нуклеаз в цитоплазме, *помогает транспорту из ядра*, а также является *местом первичной посадки рибосомы*. Вирусы для существования в клетках эукариотов, вынуждены синтезировать «кэп» с помощью собственных или клеточных ферментов, либо «красть» готовый «кэп» (вирусы гриппа). Кроме «кэпа», имеются также **полиаденазиновые участки**, предназначенные для *защиты матричной РНК* с 3'-конца. Кстати, АТФ использует специальный фермент **полиаденилат-синтетаза**, отщепляя от АТФ фосфорные кислоты и осуществляя *полиаденилирование*.

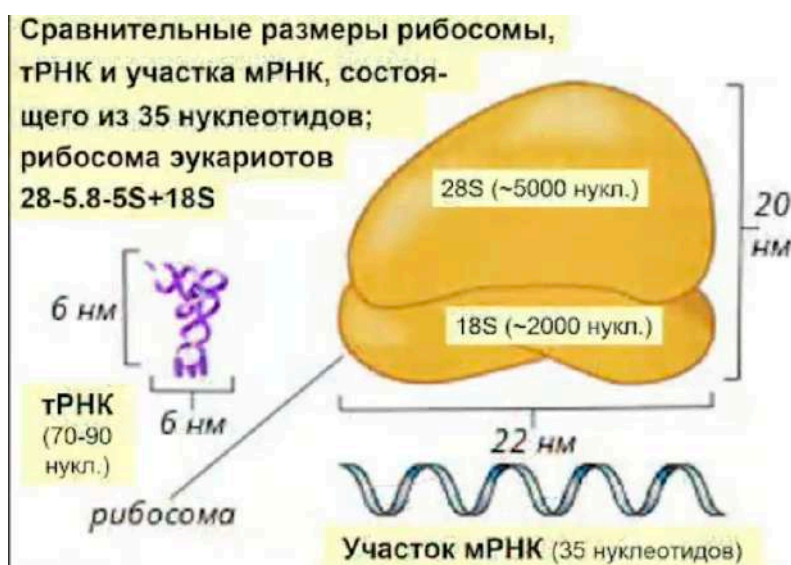


Рисунок 7.1. Участники процесса трансляции

На следующем рисунке представлено эволюционное «древо», построенное на основе анализа рибосомальной РНК. Оно показывает связь **доменов** (надцарств) **бактерий, архей** и **эукариот** с *последним всеобщим предком* (Рис. 7.2.). Видно, что человек (относится к эукариотам) ближе к археям, чем к бактериям. И среди большого домена эукариотов выделены отдельные царства. Помимо **животных, грибов и растений**, существует множество царств **простейших**, которые совершенно по-разному решают те или иные биохимические задачи. Так же видно, что «кэп», как один из механизмов защиты от вирусов, возникает в самом начале эволюционного развития эукариотов.

Наряду с появлением «кэпа», для эукариотов было характерным появление **5'-экзонуклеаз**, которые нужны для того, чтобы *вылавливать вирусы в цитоплазме*, а также **изменение механизма инициации трансляции** (рибосомы эукариот садятся на «кэп»). Однако ясно, что вирусы в ходе эволюции тоже находят свои пути «кэпирования».



Рисунок 7.2. Эволюционное «дерево»

Следующий участник процесса трансляции – это **транспортная РНК**, имеющая 4 самокомплементарных участка (Рис.7.3.). Собственно, тот «клеверный лист», который собирается в итоге, на одном конце несёт **антикодон** (триплет, комплементарный кодону иРНК), а на другом конце (стеблевая зона) – к последовательности ЦЦА крепится та **аминокислота**, которая соответствует и кодону, и антикодону. Прикрепление аминокислоты в соответствии с антикодомом обеспечивают **аминоацил-тРНК-синтетазы / трансферазы**, которые сначала присоединяют аминокислоты, а затем переносят их на аденин тРНК. Раз аминокислот 20 типов, то и видов транспорта должно быть много (у человека 50 типов – в цитоплазме, и 22 – в митохондриях).



Рисунок 7.3. Структура тРНК

Табличка генетического кода содержит 64 варианта триплетов (собранные из 4-х вариантов нуклеотидов), из которых 61 являются «рабочими». 3 оставшихся триплета кодируют «стопы» – сигналы о терминации трансляции (УАА, УАГ, УГА). Стартовым же триплетом при трансляции является АУГ (УАЦ – антикодон), который кодирует метионин. Таким образом, ДНК состоит из нуклеотидов, а белок – из аминокислот. Трансляция с языка нуклеотидов на язык аминокислот происходит при помощи генетического кода.

## Генетический код и его свойства

**Генетический код** определяется как *система записи генетической информации о последовательности расположения аминокислот в белках в форме последовательности нуклеотидов в ДНК и РНК. Свойствами генетического кода являются:*

- Триплетность** (запись генетической информации в форме триплетов)
- Однозначность** (каждый триплет кодирует только определённую аминокислоту)
- Универсальность** (генетический код одинаков почти у всех живых видов)
- Избыточность** (64 триплета на 20 аминокислот)

Первое основание	Второе основание				Третье основание
	У	Ц	А	Г	
У	Фен Фен Лей Лей	Сер Сер Сер Сер	Тир Тир Стоп-код Стоп-код	Цис Цис Стоп-код Три	У Ц А Г
Ц	Лей Лей Лей Лей	Про Про Про Про	Гис Гис Гли Гли	Арг Арг Арг Арг	У Ц А Г
А	Иле Иле Иле Мет	Тре Тре Тре Тре	Асп Асп Лиз Лиз	Сер Сер Арг Арг	У Ц А Г
Г	Вал Вал Вал Вал	Ала Ала Ала Ала	Асп Асп Глу Глу	Гли Гли Гли Гли	У Ц А Г

Рисунок 7.4. Триплеты генетического кода

В другом варианте изображения таблицы генетического кода первый нуклеотид триплета показан в центре, а второй и третий – вокруг него по более широкому радиусу (Рис. 7.5.). Помним, что чтение триплета рибосомой на матричной РНК происходит в направлении 5-3, поскольку мРНК образуется как антипараллельная цепь (а чтение ДНК – в 3-5 направлении). 3 аминокислоты кодируются 6-ю триплетами, 5 аминокислот – 4-мя триплетами, 9 аминокислот кодируются 2-мя триплетами, изолейцин – 3-мя триплетами, а метионин и триптофан – 1-м триплетом. Как правило, наиболее вариabельным является 3-й нуклеотид в триплете (имеет минимальное значение), а 1-й и



2-й являются более стабильными в коде (2-й – самый стабильный и меняется только у серина).

Один из самых интригующих вопросов – это вопрос о том, каким образом сложился именно такой вариант генетического кода. На данный момент развития знаний полной ясности в этом вопросе нет, хотя существует большое количество разнообразных гипотез.

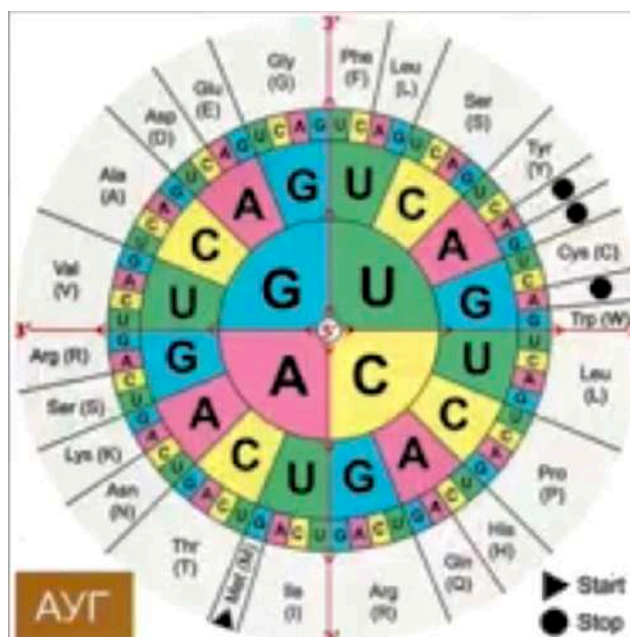


Рисунок 7.5. Альтернативный вид таблицы генетического кода

Интересно, что принцип «универсальности» выполняется почти всегда, но в настоящее время известны десятки исключений, которые, в частности, касаются:

- *Иной (дополнительной) кодировки «стопа» в митохондриях* (у человека для этого используются коды аргинина АГА, АГГ)
- *Использование одного из «стопов» для кодировки какой-либо аминокислоты* (чаще всего в митохондриях: нередко это триптофан; у позвоночных используется триплет УГА)
- *Кодировки 21-й аминокислоты (селеноцистеин некоторых бактерий, пирролизин метаногенных архей) одним из «стопов»*

В **селеноцистеине** сера заменена на селен (ближайшие родственники), а в **пирролизине** структура меняется довольно значительно. В обоих случаях появляется дополнительный генетический код.

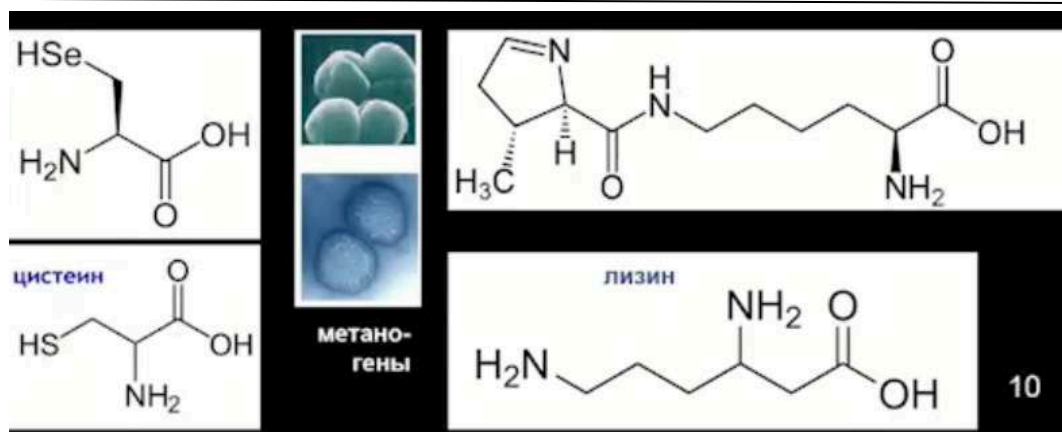


Рисунок 7.6. Цистеин / селеноцистеин, лизин / пирролизин

Помимо свойств триплетности, однозначности, универсальности и избыточности, можно говорить также о таких свойствах генетического кода, как:

- «**Неперекрываемость**» (каждый нуклеотид входит в состав только одного триплета – «рамка считывания»: очень важно правильно стартовать, и потеря даже одного нуклеотида нарушает весь процесс)
- **Полярность** (определённые триплеты задают начало и конец трансляции: АУГ и три стоп-кодона)



Рисунок 7.7. Структура мРНК прокариот

В молекулярной биологии есть выражение о том, что крайне важно правильно установить рамку считывания. Потому что если вы сдвинетесь на нуклеотид, весь генетический код «сдвинется», и вы будете читать и кодировать совершенно другие аминокислоты. Что касается полярности, то считывание триплетов происходит в направлении 5-3.

**Соответствие кодонов и аминокислот** – результат очень древних *эволюционных процессов*. Показано, что аминокислоты с общими путями биосинтеза часто имеют общую первую позицию кодонов. Это, возможно, является наследием *более раннего и простого генетического кода*, который содержал *меньшее количество аминокислот*, чем современный, но постепенно включил в свой состав все 20 аминокислот. Также стоит сказать, что кодонами аминокислот со схожими физико-химическими свойствами, как правило, похожи. Это, видимо, *смягчает последствия точечных мутаций и нарушений трансляции*.

**Стереохимическое сродство** (сходство и соответствие пространственных конфигураций) **РНК и аминокислот** обусловлено тем, что *генетический код возникал с «опорой» на высокое сродство каждой аминокислоты с её кодонами, антикодонами и «протокодонами»* (последние есть в акцепторном стебле тРНК). Хотя здесь жёсткого соответствия по типу «ключ – замок» нет (как в случае белков-рецепторов). Сродство аминокислоты и антикодона означает, что *предковым тРНК соответствовали те аминокислоты, с которыми они связывались наиболее прочно*. В ходе эволюции сродство антикодонов и аминокислот заменилось соответствием *аминоацил-тРНК-синтетаз и аминокислот*.

Можно предположить, что *древние тРНК были концевыми участками («теломерами»?) древних мРНК* – крупных молекул, способных к самокопированию. Вероятно, такому самокопированию способствовало присоединение определённых аминокислот к определённым триплетам будущих тРНК (протокодоны стеблевых участков). На следующем этапе эволюции тРНК начинают в ходе созревания *отрезаться от крупной материнской молекулы и не просто переносят аминокислоты, но и способствуют их сборке в пептидную цепь* (саму сборку ведут **рибозимные участки** древней мРНК – в дальнейшем такие участки дали *рибосомы*).

Важно, что полученные пептиды оказываются способны выполнять различные полезные для РНК функции (гистоноподобные, ферментативные). Один из таких ферментов становится предком **аминоацил-тРНК-синтетаз**, и тогда присоединение аминокислот к кодонам и антикодонам сменяется их *присоединением к ЦЦА-концам тРНК*. Таким образом, постепенно формируется *трансляционная «машина»*, которая всё ещё очень сложна для понимания с точки зрения эволюции. Однако, за последние десятилетия появилось множество интересных предположений и представлений, которые постепенно позволяют нам представить, как жизнь, возникнув в форме молекул РНК (**гипотеза «РНК-мира»**), постепенно создала и присоединила «помощников» в виде пептидов и белков. А с другой стороны, появилась ДНК, которая более надёжно хранит генетическую информацию.

## Строение рибосомы

Надо вспомнить, что в ядрышках *рибосомальная РНК объединяется с белками* (либо в случае с большой субъединицы – несколько рРНК), в результате чего формируются субъединицы, и собирается **рибосома**. Матричная ДНК выходит через пору, входит в рибосому и создаёт рибосомальные белки, которые возвращаются обратно в ядро и идут в ту зону, где синтезируется рибосомальная РНК. Она формирует сложную объёмную самокомплементарную конструкцию, и в этот «каркас» встают отдельные значимые «детали»-белки. В итоге возникают большая и малая субъединицы, которые выходят через поры и собирают рибосому, которая запускает трансляцию.

Рибосомы прокариот и эукариот заметно различаются по размеру. В *малой субъединице* и у тех, и у других только *одна рибосомальная РНК*, а в *большой субъединице* – *две рРНК* (у прокариот) и *три рРНК* (у эукариот).

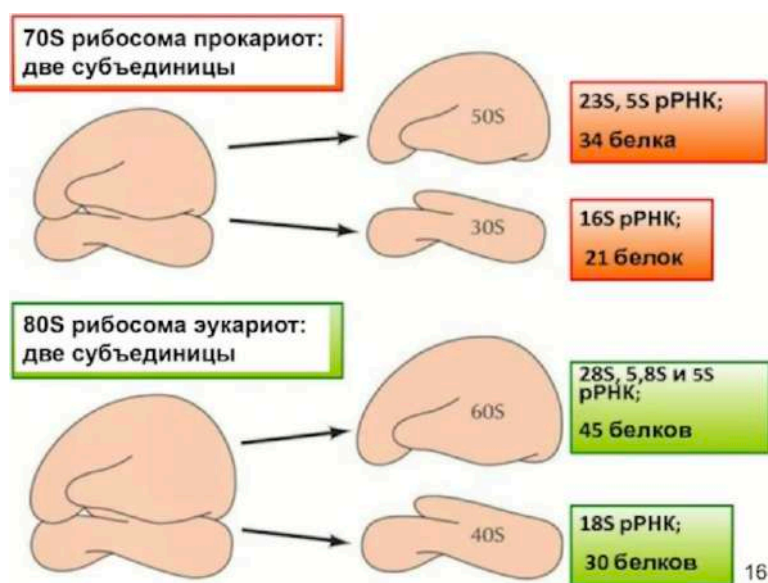


Рисунок 7.8. Рибосомы прокариот и эукариот

В ходе трансляции работают обе субъединицы (Рис. 7.9.): *малая удерживает мРНК*, а *большая присоединяет очередную тРНК с аминокислотой (А-сайт, аминокислотный центр) и фиксирует тРНК с растущей пептидной цепью (П-сайт, пептидильный центр)*. В момент переброски рибосома сдвигается на один триплет. Вход в рибосому контролируется кодонами и стоп-кодонами малой субъединицы. Растущая пептидная цепочка выходит из рибосомы через молекулярный *тоннель в большой субъединице* (и часто попадает внутрь канала гранулярной эндоплазматической сети). В ходе трансляции рибосома движется в направлении 3'-конца мРНК.

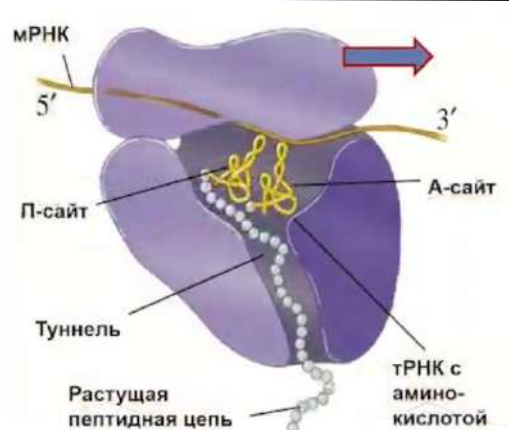


Рисунок 7.9. Работающая рибосома

Мы видим ещё одну схему, которая характерна для школьных учебников (Рис. 7.10.). В данном случае мы не очень понимаем, в какую сторону движется рибосома (не помечены 3'- и 5'-концы). Но по остальным элементам можно установить, что движение происходит справа-налево, поскольку растущая цепь уходит направо. Основной процесс трансляции заключается в том, что *каждая тРНК своим антикодоном должна найти соответствующий кодон* (подтверждается правильность «доставки» аминокислоты). Далее *на эту аминокислоту переносится пептидная цепочка* (интересно, что не наоборот).

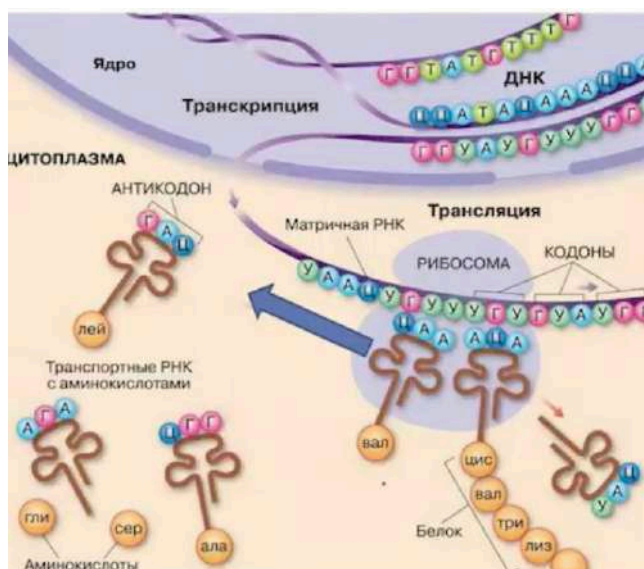


Рисунок 7.10. Трансляция на рибосоме

Далее мы видим **аминоацильный центр** (куда входит тРНК с очередной аминокислотой), а также **пептидильный центр** (где находится тРНК, которая держит растущую белковую молекулу) и **выход** (Е-сайт – exit), куда тРНК попадает после того, как передаст свою цепочку. Надо отметить, что трансляция происходит со скоростью 10-



15 аминокислот в секунду, поэтому транспортные РНК буквально «толпятся» у А-сайта, в поисках нужного кодона.

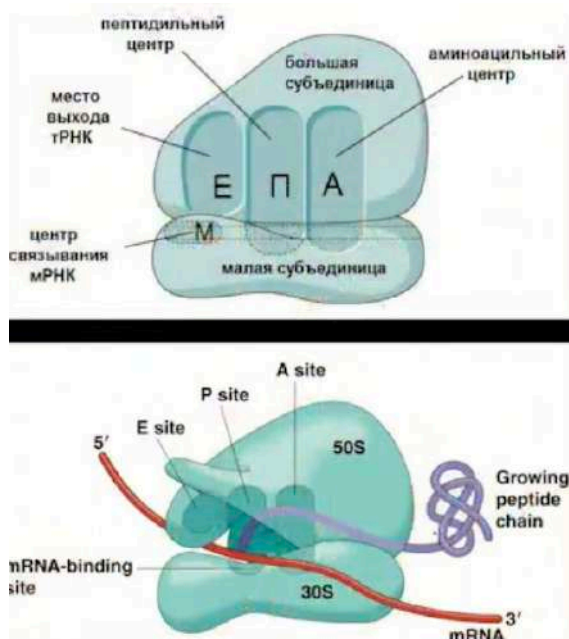


Рисунок 7.11. Структура сайтов внутри рибосомы

Современная техника позволяет увидеть структуру тоннеля внутри рибосомы, из которого выходит белковая цепь и начинает скручиваться в альфа-спираль (Рис. 7.12.).

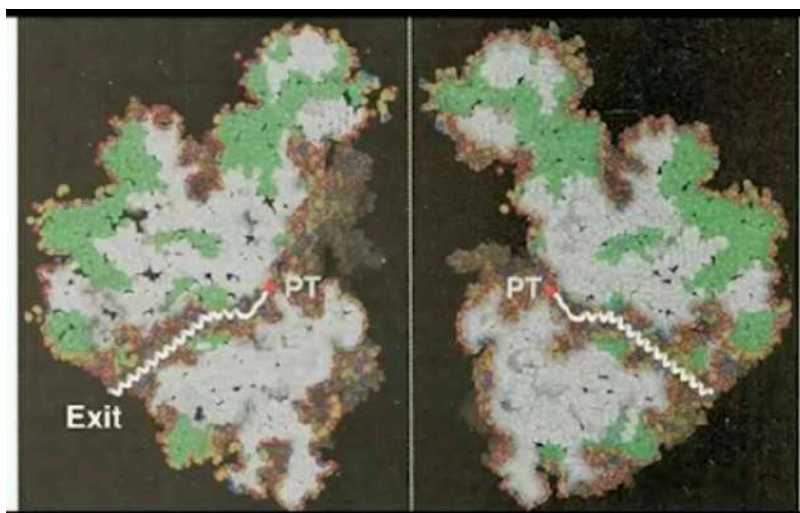


Рисунок 7.12. Микроскопическое изображение молекулярного тоннеля рибосомы

## Стадии трансляции

Общая схема трансляции (Рис. 7.13.) показывает, что существует **несколько стадий** процесса: **инициация**, **элонгация** и **терминация**. В ходе инициации происходит

сборка рибосомы на триплете, кодирующем метионин (АУГ). Элонгация предполагает удлинение пептидной цепи с участием только одной тРНК. Наконец, терминация означает, что после встречи с одним из стоп-кодонов (УАГ) рибосома прекращает процесс. Здесь также не обошлось без упрощения: внутри рибосомы показана всего лишь одна тРНК, хотя должны быть как минимум две. Также не помечено направление 3-5 движения по мРНК.

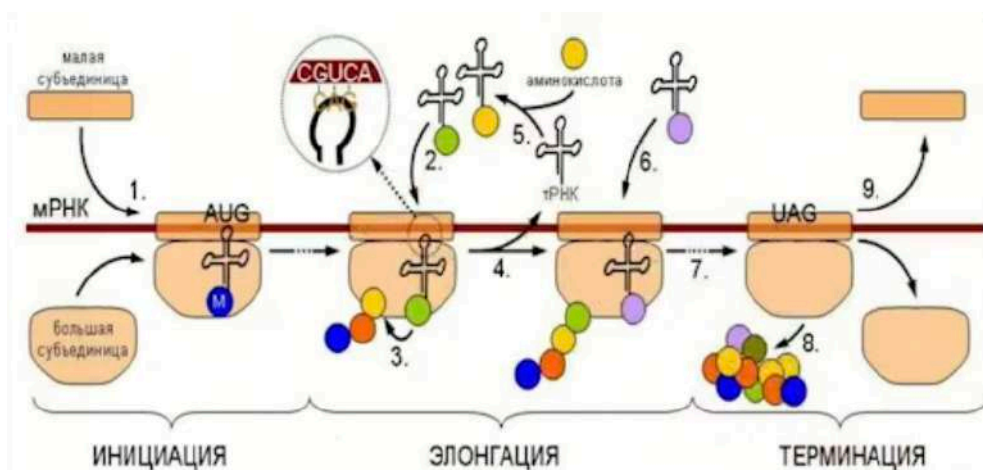


Рисунок 7.13. Общая схема трансляции

Чуть более сложная схема демонстрирует нам детально фазу инициации (Рис. 7.14.). Мы видим, что всё начинается с *малой субъединицы*, которая *садится* на «кэп» (а вовсе не на триплет метионина). Она начинает двигаться по 5-3 направлению на мРНК в поисках триплета АУГ. Этому помогают особые белки («**факторы инициации**»: 3 белка у прокариотов и более 10 белков у эукариотов), связанные с малой субъединицей. Кстати, влияя на эти «факторы», *можно осуществлять синтез нужного белка более или менее интенсивным, или вовсе остановить его* (так, например, действуют некоторые антибиотики). После встречи с метиониновым кодоном, с ним связывается особая **инициаторная тРНК**, несущая **метионин** (антикодон УАЦ).

На следующем шаге уже происходит сборка рибосомы. С малой субъединицей образует комплекс большая субъединица, причём тРНК метионина попадает в П-сайт (пептидилный центр) большой субъединицы, а зона А становится свободной, и туда может входить следующая тРНК, которая «нащупает» нужный триплет. Возникает пептидная связь, метионин перебрасывается на вторую аминокислоту, и рибосома делает «шаг вперёд» в направлении 3'-конца. Тем самым мы переходим к фазе элонгации. Удлинение предполагает *работу большой субъединицы рибосомы* в качестве рибозимы: именно она производит «переносы» и *создание пептидной связи* (на рисунке кодону мРНК УУУ будет соответствовать антикодон ААА и аминокислота **фенилаланин**). Возникает пептидная связь, после чего рибосома смещается ещё на один триплет. В результате тРНК фенилаланина переходит в П-сайт, а тРНК метионина – в Е-сайт

(покидает рибосому). Цикл входа-выхода повторяется снова и снова, пока не встретится стоп-кодон (УАА).

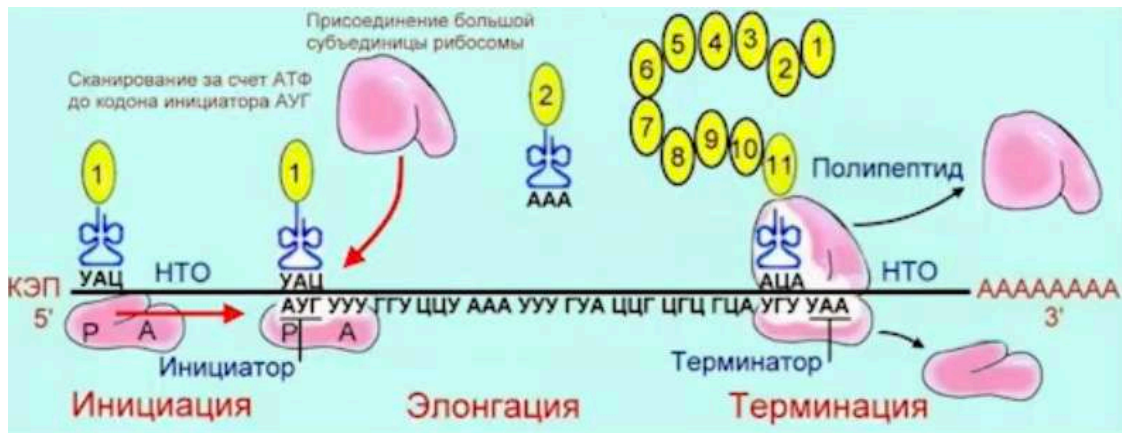


Рисунок 7.14. Детальная схема фаз репликации

Отдельно показаны «шаги» процесса элонгации (Рис. 7.15., Рис. 7.16.):

- 1) **Образование пептидной связи между метионином и фенилаланином**
- 2) **Сдвиг (транслокация) рибосомы вправо**, при котором *тРНК* фенилаланина переходит из *А-сайта* в *П-сайт*
- 3) **Выход *тРНК* метионина и вход третьей *тРНК*, несущей глутамат (кодон ГАА) в *А-сайт***
- 4) **Образование пептидной связи между дипептидом и глутаматом**
- 5) **Сдвиг рибосомы вправо**, при котором *тРНК* фенилаланина из *П-сайта* переходит в *Е-сайт*
- 6) **Выход *тРНК* фенилаланина из рибосомы и вход четвёртой *тРНК*, несущей валин (кодон ГУГ) в *А-сайт***
- 7) **Образование тетрапептида => транслокация**, и так далее

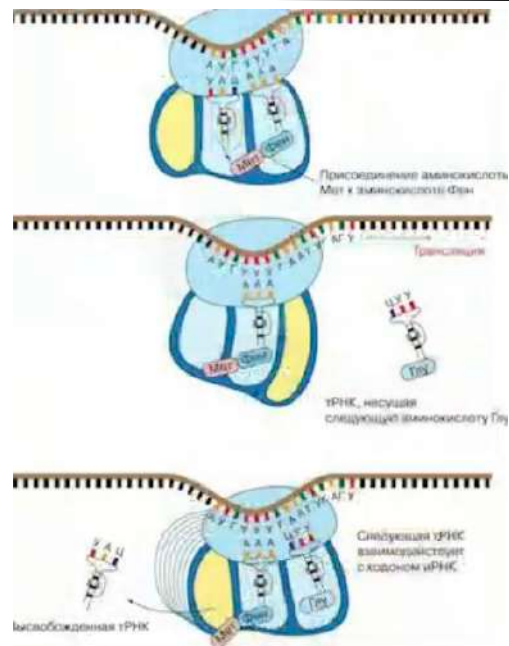


Рисунок 7.15. «Шаги» элонгации (1)

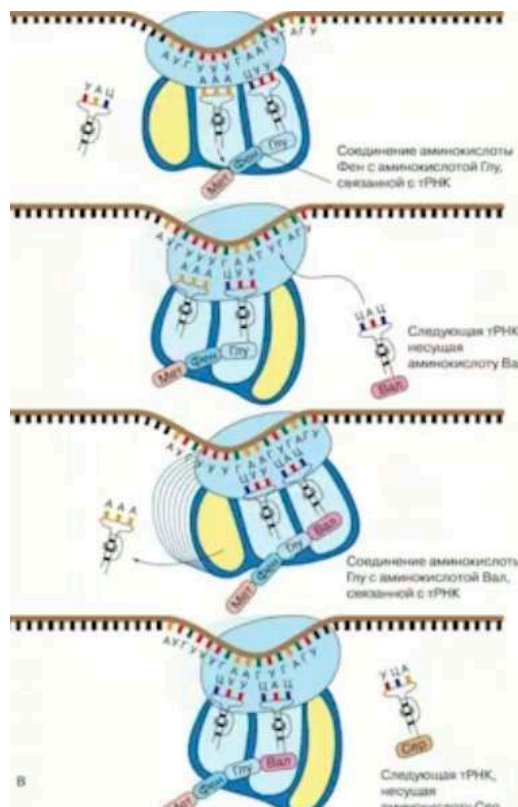


Рисунок 7.16. «Шаги» элонгации (2)

Пептидная цепочка постепенно растёт по тоннелю, и в тот момент, когда триплеты уже выходят из большой субъединицы, приходят **специальные структурные**



**белки**, которые прикрепляют рибосому, например, к мембране эндоплазматической сети, и *синтезируемый белок проходит внутрь канала ЭПС*. Эта общая логика заслуживает внимания, поскольку так функционируют практически все живые клетки бактерий и вирусов на нашей планете.

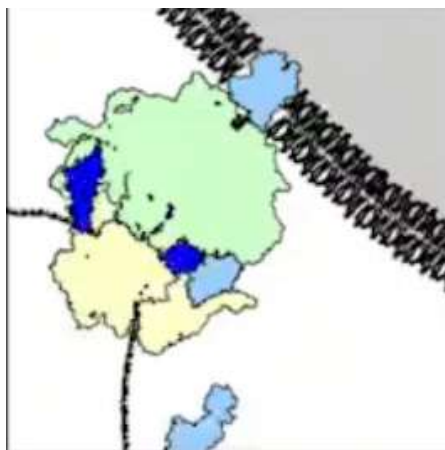


Рисунок 7.17. Действие структурных белков на рибосому

Можно сделать несколько ремарок к различным фазам трансляции. В частности, *инициаторная мет-тРНК отличается от мет-тРНК, участвующей в элонгации*. Кроме того, помимо посадки рибосомы на «кэп», *возможна посадка рибосомы на особые последовательности нуклеотидов внутри мРНК* (и поиск ближайшего АУГ). Кстати, этот вариант проще использовать вирусам. Что касается элонгации, то надо сказать, что происходит распределение ролей: так, в частности, *малая субъединица контролирует комплементарность* (и цепляется за мРНК и продвигает её), а *большая субъединица соединяет аминокислоты*. Наконец, в ходе терминации в *А-сайт входит один из трёх стоп-кодонов* (УАА, УАГ, УГА), после чего происходит *диссоциация рибосомы*.

Мало того, что *матричная РНК может искать и другую рибосому* («файл» генетического кода может многократно использоваться), *зачастую ещё до диссоциации одной рибосомы, на «кэп» усаживаются другие рибосомы*, и возникает **полирибосома** (механизм, который позволяет синтезировать актуальные белки с гораздо большей интенсивностью).

Естественно, всё не так просто даже с терминацией. *Недостаточно входа стоп-кодона*, чтобы рибосома прекратила работу. В этом участвуют также особые белки («**терминирующие факторы**»), которые соединяются со стоп-кодонами. При этом N-концевой метионин, как правило, «срезается» с получившейся белковой молекулы специальными ферментами. Рибосома, таким образом, выполняет следующие функции:

- Генетическая** (декодирующая – малая субъединица)
- Механическая** (перемещение мРНК – малая субъединица)



□ Ферментативная (рибозим – большая субъединица)

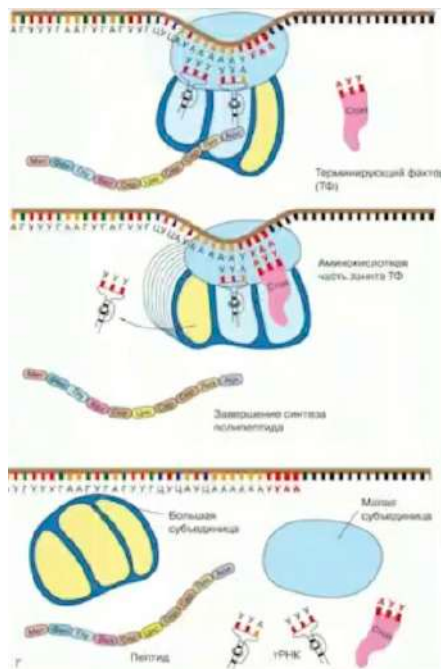


Рисунок 7.18. Подробная схема терминации

На схеме показан момент образования связи между очередной аминокислотой и ранее синтезированным пептидом (Рис. 7.19.). Важно заметить, что не аминокислота переносится на пептид, а пептид на аминокислоту.

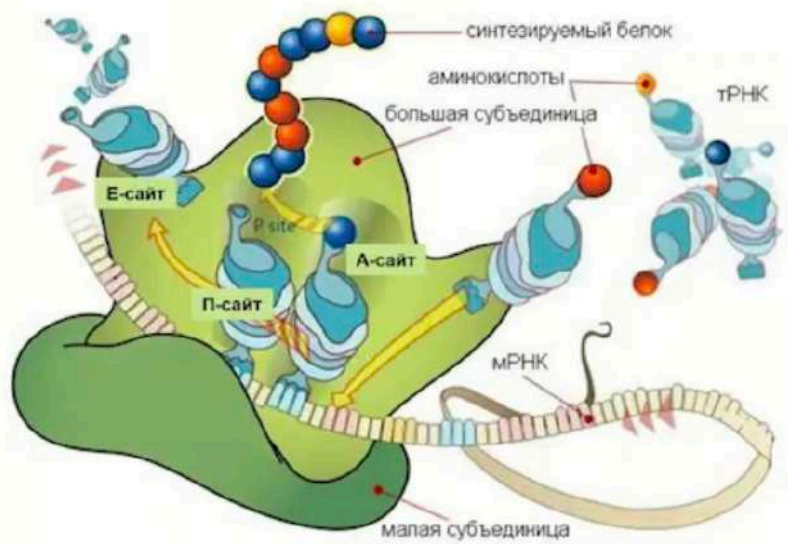


Рисунок 7.19. Момент образования связи аминокислоты и пептида

Отдельно можно рассмотреть образование такой структуры, как **полисома**, когда на мРНК усаживаются сразу несколько рибосом (Рис. 7.20.). Наряду с этим возникает

вопрос: в какую сторону движутся рибосомы, и где у мРНК 3'-конец? Логика ответа в целом такова: *чем дальше рибосома ушла, тем больше пептидной цепи она успела синтезировать.*

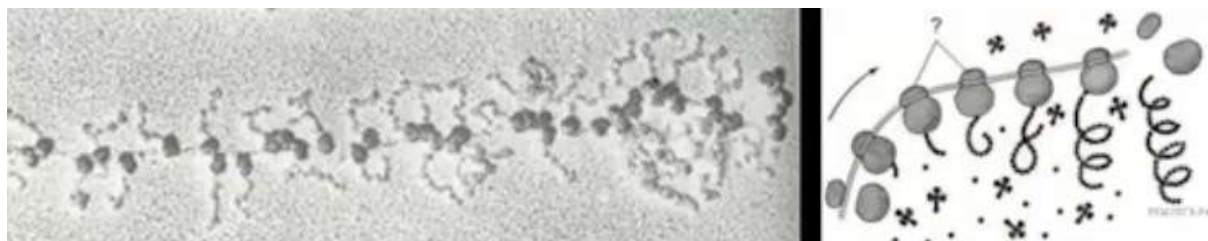


Рисунок 7.20. Полисома

В ЕГЭ встречается довольно много задач по процессу трансляции. Например, вам даётся фрагмент двуцепочечной ДНК и говорится, что одна из них соответственно будет *смысловой*, а другая – *транскрибирующей*. Вам предлагается *определить белковую последовательность*, кодируемую данным фрагментом, а также *указать полученную последовательность иРНК* и *вычислить нуклеотид, с которого начнётся синтез*. Для решения вы должны на той РНК, которая будет комплементарно создана на нужной цепочке, найти ближайший к 5'-концу триплет метионина (АУГ), а дальше с помощью таблицы генетического кода, какие аминокислоты (при правильно установленной рамке считывания) будут синтезироваться.

Наконец, скажем несколько слов о переходе к следующей теме, посвящённой **вирусам**. Вирусы на молекулярном уровне способны в той или иной степени «подчинять» рассмотренные нами системы трансляции и «принуждать» клетку производить вирусные белки. Во всяком случае, имеющиеся знания о молекулярных процессах ДНК и РНК очень актуальны, в частности, при производстве РНК-лекарств. Такие препараты комплементарны участкам генов или мРНК и снижают их активности. Так **РНК-вакцина** (актуальная в период коронавирусной пандемии) держит в жировой капсуле *молекулу РНК*, которая, оказавшись в нужной клетке, *подталкивает эту клетку синтезировать вирусный белок* (антиген), на который начинается *выработка антител*.

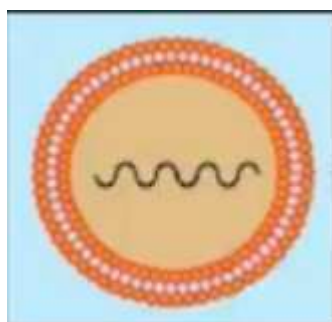


Рисунок 7.21. РНК-вакцина

---

Как вирусная РНК взаимодействует с рибосомами? Если это **(плюс)РНК**, то она сразу способна запустить синтез вирусных белков. Если же это **(минус)РНК**, то сначала нужна работа РНК-зависимой РНК-полимеразы. При этом появление РНК без «кэпа» и двуцепочечной РНК активирует *защитные механизмы клетки* (экзонуклеазы, интерферон: «выключение» белков, участвующих в инициации трансляции).

## Лекция 8. Вирусы.

Сегодня мы поговорим о том, что собой представляют **вирусы**, как они существуют и почему они так опасны для клеток (в том числе и для человека). Наш организм – это своего рода крепость, которая постоянно осаждается *потенциальными паразитами*. Это могут быть *одноклеточные грибы, простейшие, гельминты*. Но прежде всего это *бактерии и вирусы*. С другой стороны, вирусы – это такие сущности, которые атакуют любые виды клеток, в том числе бактериальные (*бактериофаги*). Средний размер бактерии – 1-2 мкм, а размер вирусов – 50-100 нм, поэтому можно представить, как множество вирусных клеток атакуют, например, кишечную палочку (Рис. 8.1.).



Рисунок 8.1. Бактериальный вирус

Вирусы ВИЧ и герпеса имеют стандартные габариты, хотя есть и более мелкие, и более крупные вирусные частицы (Рис. 8.2.).

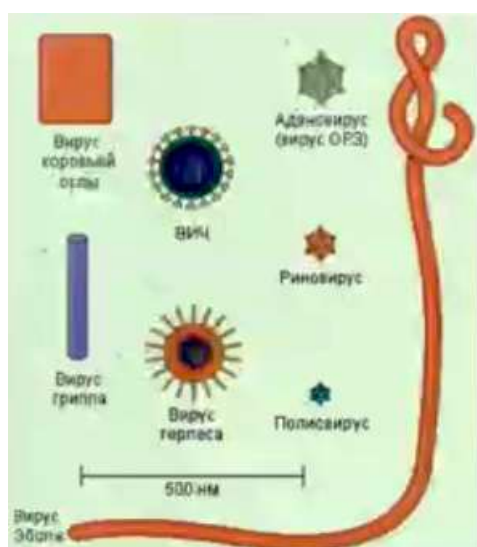


Рисунок 8.2. Примеры вирусов

**Вирус** (от лат. *Virus* – яд) – это неклеточный инфекционный агент, воспроизводящийся только внутри живых клеток. Вирусы *поражают все типы организмов*: растения, животных, бактерий, архей.

Вирусы были открыты в конце 19 века. Это открытие связано с именами *Дмитрия Ивановского*, который описал небактериальный патоген растений табака (1892), и *Мартина Бейеринка*, который открыл вирус табачной мозаики (1898). Сейчас известны более 10 тысяч видов вирусов, хотя их существует, по-видимому, *более 100 миллионов видов*. Вирусы обнаружены почти в каждой экосистеме на Земле (в почве, в воздухе, в воде) и являются самой многочисленной биологической формой на планете. Они – облигатные (обязательные) паразиты и *не способны размножаться вне клеток*.

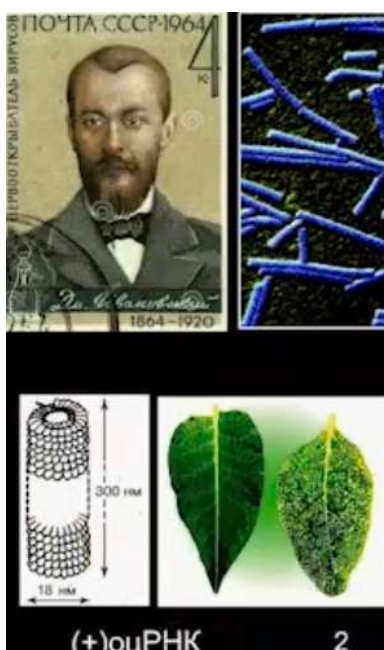


Рисунок 8.3. Открытие вируса табачной мозаики

## ДНК- и РНК-вирусы

На совсем упрощённом уровне мы говорим, что есть *капсид* – белковая оболочка, внутри которой находится *молекула ДНК* или *РНК*. Соответственно, речь идёт о **ДНК-вирусах** или об **РНК-вирусах**. +вирус означает, что так РНК, которая находится внутри вирусной частицы, означает, что та может сразу входить в рибосому и давать белковые молекулы за счёт трансляции. -вирус означает, что сначала требуется его скопировать, зеркально отразить, и только потом дочерняя РНК-цепочка может быть основой матрицы для синтеза молекул.

Ещё раз подчеркнём, что вирусы вне клетки не проявляют признаков живого и ведут себя как частицы биополимеров: *отсутствует обмен веществ и энергии, и нет*



*аппарата трансляции* (синтеза белка), *сложность которого превышает сложность самих вирусов*. Вирусы похожи на живые организмы в том, что:

- имеют свой набор генов**
- эволюционируют путём естественного отбора**
- способны размножаться, создавая собственные копии путём самосборки**

Вирусная частица включает **нуклеиновую кислоту** (+ может быть связанный с ней белок – нуклеокапсид) и **белковую оболочку** (капсид). Также многие вирусы дополнительно имеют **мембрану** (которая создаётся при отделении от клетки-хозяина), встроенные в неё белки и *белки внутри капсида*, которые нужны для осуществления жизненного цикла вируса.

Один из мелких вирусов, взятых в качестве примера – так называемый **пикорнавирус (+)оцРНК полиомиелита**. У него мы наблюдаем *капсид* и *одноцепочечную плюс-РНК* (РНК зависима РНК-полимераза). Здесь очень небольшое количество белков, и все они хорошо известны. Вирус полиомиелита – это очень значимый для человечества вирус, который способен вызывать *тяжелейшие заболевания, связанные с разрушением мотонейронов и параличом*. Белок **VP4** отвечает за *высвобождение вирусной РНК из капсида* и активируется *после присоединения вируса к клетке*. РНК вируса использует рибосомы клетки, запуская синтез полипротеина. Полипротеин «режет» сам себя, давая *структурные белки VP1-VP4*.

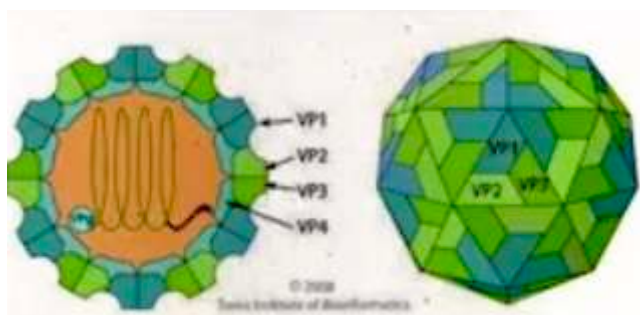


Рисунок 8.4. Пикорнавирус полиомиелита

Капсид является не просто защитной оболочкой, но также содержит белки, которые ищут клетку-мишень определённого типа с молекулярными метками на поверхности. И после того, как вирус присоединяется к клетке с помощью оболочки, его внутренняя молекула проникает в клетку целиком, либо инъецируется. Обратите внимание, что *часть белков работает на копирование самих себя*, благодаря чему возникает возможность сборки новых вирусных частиц.

## Классификации вирусов

Пикорнавирус полиомиелита – это пример очень просто устроенного вируса. Но есть большое количество других разнообразных вирусов. Есть различные варианты классификации вирусов, в основном исходя из их внешнего вида. Например, в середине 20 века использовалась классификация, за основу которой взято наличие или отсутствие дополнительной мембранной оболочки:

### 1. Безоболочечные (8 групп)

#### 1.1. Двунитчатая ДНК

#### 1.2. Двунитчатая РНК

#### 1.3. Однунитчатая РНК

- калицивирусы
- пикорнавирусы

#### 1.4. Однунитчатая ДНК

- парвовирусы

### 2. Оболочечные (13 групп)

#### 2.1. Двунитчатая ДНК

- вирусы оспы
- вирусы герпеса
- гепаднавирусы

#### 2.2. Однунитчатая РНК

- парамиксовирусы
- ортомиксовирусы
- рабдовирусы
- ретровирусы
- коронавирусы
- буньявирусы
- аренавирусы
- тогавирусы
- флавивирусы
- филовирусы

Как мы видим, внутри классов нужно смотреть на то, *какая нуклеиновая кислота* присутствует в клетке вируса, и на то, *сколько нитей в молекуле*. Но эта классификация является несколько устаревшей. Современная классификация по Дейvidу Балтимуру предполагает, что мы исходим из нуклеиновой кислоты (7 групп):

- (I) **Вирусы, содержащие двуцепочечную ДНК и не имеющие РНК-стадии** (герпесвирусы, поксвирусы).
- (II) **Вирусы, содержащие одноцепочечную ДНК** (парвовирусы). В этом случае ДНК всегда положительной полярности.
- (III) **Вирусы, содержащие двуцепочечную РНК** (ротавирусы).
- (IV) **Вирусы с одноцепочечной РНК положительной полярности** (пикорнавирусы, флавиновирусы, коронавирусы).
- (V) **Вирусы с одноцепочечной РНК негативной или двойной полярности** (ортомиксовирусы, филовирусы).
- (VI) **Вирусы, содержащие одноцепочечную РНК положительной полярности и имеющие в своём жизненном цикле стадию синтеза ДНК на матрице РНК** (ретровирусы – ВИЧ)
- (VII) **Вирусы, содержащие частично двуцепочечную и частично одноцепочечную ДНК и имеющие в своём жизненном цикле стадию синтеза ДНК на матрице РНК** (ретроидные вирусы – гепатит В)

«**Положительная полярность**» предполагает кодирующую цепь, дающую при трансляции активный белок. Вирусы с «**негативной полярностью**» несут в вирионе РНК-зависимую РНК-полимеразу. *Ретовирусы* и *ретроидные вирусы* – это наиболее сложные с точки зрения организации жизненного цикла вирусы, потому что у них стадии ДНК сменяются стадиями РНК.



Рисунок 8.5. Разнообразие вирусов

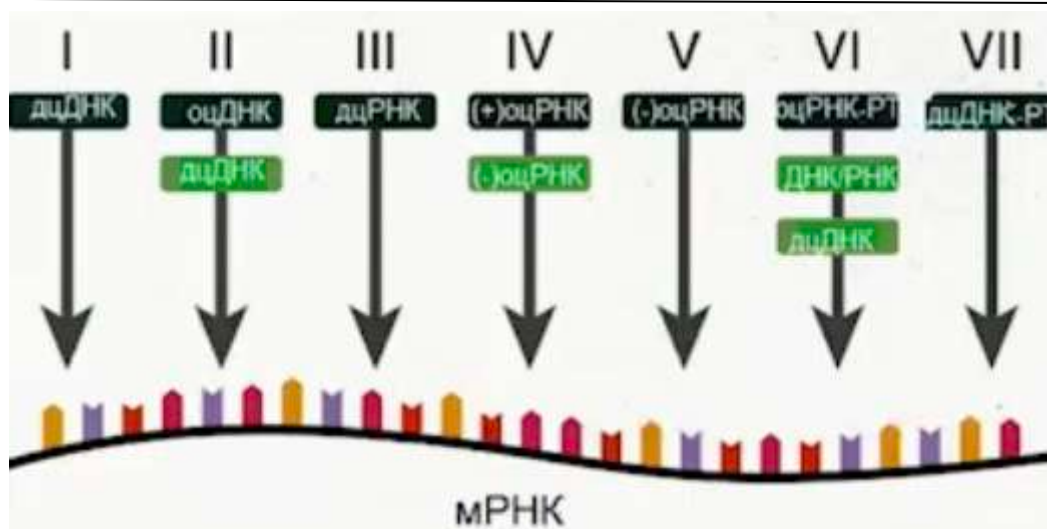


Рисунок 8.6. Классификация вирусов по Д. Балтимору

**Пикорнавирус полиомиелита** присоединяется к мембране клетки, и РНК сразу входит внутрь цитоплазмы, где собираются вирусные частицы, которые в итоге разрушают мембрану клетки и выходят в межклеточную среду (Рис. 8.7.). В данном случае вирус действует очень грубо. А далее мы с вами видим уже вариант *оболочечного* вируса – **вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)**, который гораздо более коварен, поскольку инфицирует человека пожизненно. Давайте рассмотрим его устройство. Размер вируса ВИЧ – 100-120 нм, внутри находится положительная одноцепочечная РНК длиной примерно 9 тысяч нуклеотидов. РНК внутри ВИЧ соединена со специальными белками (нуклеокапсиды). Также мы обнаруживаем *мембрану*, под которой находится *дополнительный белковый слой* (Рис. 8.8.). Кроме того, большое значение имеет белок *gp120*, который служит для связывания с CD4 лимфоцитов, а также белок *gp40* – гликопротеин, «прорывающий» мембрану лимфоцита. Наконец, ВИЧ несёт внутри себя целый ряд белковых молекул, которые сразу после заражения способны помогать вирусу размножиться: **интеграза**, **обратная транскриптаза** (Vif, Vpr, Nef, p7) и **протеаза** (режет вирусные нарезка вирусного полипептида на функциональные белки).

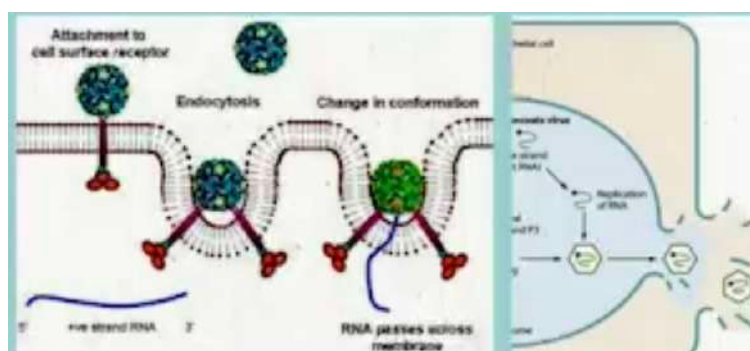


Рисунок 8.7. Вирус полиомиелита проникает в клетку

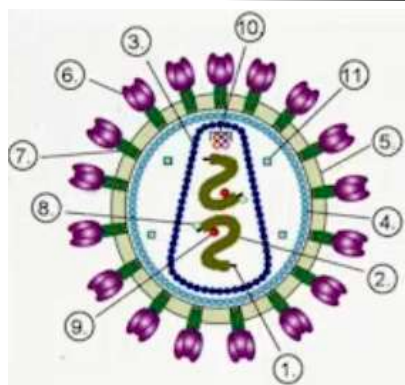


Рисунок 8.8. Строение ВИЧ

## Жизненный цикл вируса

Типичный жизненный цикл +РНК вируса включает несколько стадий (Рис. 8.9.):

1. Попасть в организм очередного хозяина
2. Найти клетку-мишень
3. Проникнуть внутрь клетки
4. Запустить синтез вирусных белков (РНК-полимераза, протеазы)
5. Запуск копирования РНК
6. Запуск ускоренного синтеза вирусных белков
7. Сборка вирусных частиц (вирионов)
8. Выход вируса из клетки
9. Заражение других клеток и следующего хозяина

Итак, для того, чтобы присоединиться к клетке, вирус должен её опознать по *особой молекулярной метке*. В случае коронавируса этой меткой является белок ACE2 – белок альвеолярных клеток 2-го типа. После того, как вирус присоединился к клетке, он должен *проникнуть внутрь клетки* либо полностью, либо только его нуклеиновая кислота. Коронавирус осуществляет проникновение *целиком*. Далее из вирусной частицы *выходит РНК, присоединяется к рибосомам*, и начинается *синтез вирусных белков*, которые нужны для размножения вируса. Затем *копируется вирусная РНК*, и запускается синтез вирусных белков, связанных *со сборкой вирусных частиц*. *Собираются вирусные частицы* (в случае коронавируса – на мембранах эндоплазматической сети и комплекса Гольджи), *выходят из клетки* (клетка-хозяин при этом может остаться живой, а может погибнуть) и *заражают другие клетки*.



Интересно, что помимо стандартных пунктов, для вирусов важно также производить белки, подавляющие иммунные реакции хозяина. Серьёзную опасность для здоровья человека представляют те вирусы, которые в ходе эволюции оказались способны к **переккомбинации** и **мутациям**. В ходе этих изменений молекулы вируса могут приобретать такие черты, что становятся похожи на собственные белки организма (**молекулярная мимикрия**). Именно это явление может быть причиной *аутоиммунных заболеваний*.

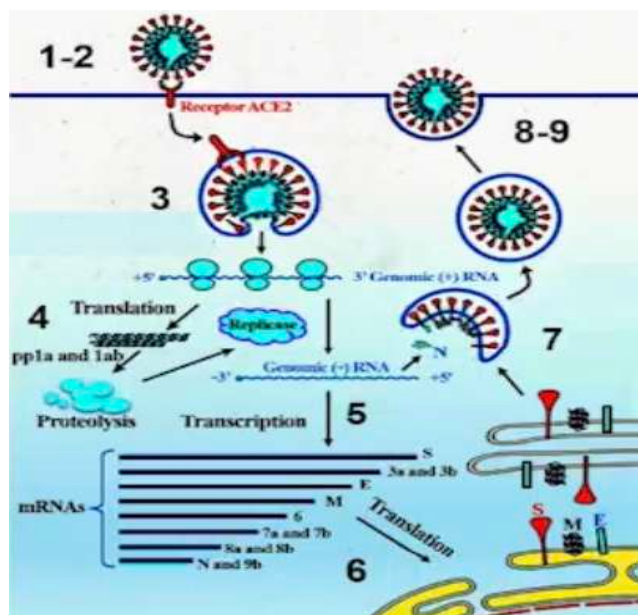


Рисунок 8.9. Жизненный цикл вируса

## Этапы жизненного цикла вируса

Давайте теперь пройдёмся по этапам жизненного цикла вируса чуть более детально. Первым делом рассмотрим, как происходит заражение (Рис. 8.10.). Это может быть инфекция, передающаяся воздушно-капельным путём, либо через воду и пищу, либо через непосредственный контакт, либо через повреждённый участок кожи (попадание патогена в кровь и ткани). При этом большую роль играет степень устойчивости вируса во внешней среде. *Гепатит В* и *ротавирусы* могут сохранять способность к заражению и размножению спустя *месяцы* и *годы*, после попадания в среду. *Коронавирус* и *грипп* – несколько *часов* или *суток*. Примерно то же самое можно сказать о *ВИЧ*, хотя внутри заражённого шприца с остатками крови может выживать *в течение месяца*.



Рисунок 8.10. Заражение вирусом

Как вирус находит клетку-мишень, в общем виде мы уже обозначили. На примере коронавируса мы видим, что в мембране находятся так называемые **спайтовые белки** (S-белок), которые настроены на белок-метку альвеолярных клеток (**ACE-2** рецептор – белок ангиотензин-превращающего фермента). Затем при участии *дополнительных мембранных ферментов* (**TMPRSS2** – одна из протеаз для работы с межклеточным матриксом) клетка либо захватывает вирусную частицу (фагоцит), либо вирус сливается с мембраной клетки. В обоих случаях генетический материал вирусной частицы оказывается внутри альвеолы.

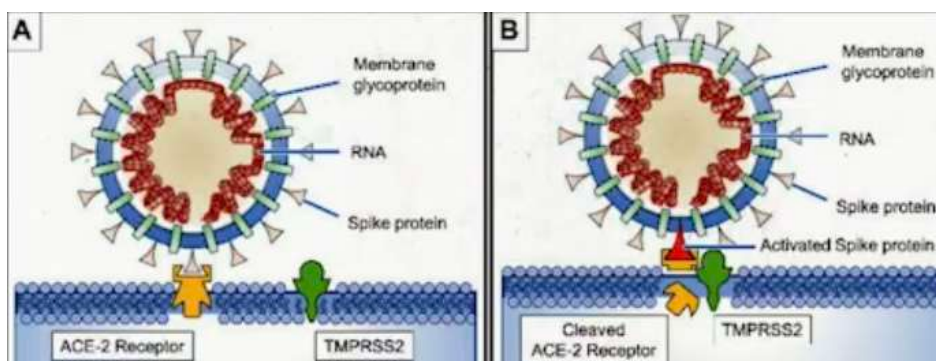


Рисунок 8.11. Механизм внедрения коронавируса в клетку

Что характерно именно для **коронавирусов**, так это то, что заражение начинается с *альвеол*. Но тяжёлое разрушение альвеолярных клеток приводит к *попаданию вируса в кровотоки*. Оказывается, что ACE-2 белки есть не только на альвеолярных клетках, но и на *поверхности эндотелия, на клетках печени, сердца и почек*, и тем самым начинается множественное повреждение организма.

В случае ВИЧ мы видим, что присутствует оболочка, и на поверхности сидят белки **gp120** (служит для присоединения к белку CD4, характерном для **Т-лимфоцитов** – клеток, которые помогают *В-лимфоцитам* синтезировать антитела) и белки **gp41**

(провоцирует слияние мембран). Вирус иммунодефицита опасен тем, что бьёт в самую сердцевину наших иммунных реакций – **затормаживает активность системы приобретённого иммунитета**. Наряду с этим *ВИЧ постоянно мутирует*, поэтому иммунная система не успевает сформировать необходимые антитела.

На поверхности клетки белки вируса при помощи вспомогательных белков (CCR5, CXCR4) присоединяются к белкам CD4 лимфоцита, и *вирусная мембрана сливается с клеточной*. Таким образом, капсид с нуклеиновой кислотой попадает внутрь цитоплазмы и встраивается в ДНК, начиная *синтезировать РНК-копии* и вирусные белки. На мембране *собираются новые вирусные частицы*, которые затем открепляются, унося с собой мембрану. В принципе, поверхностные белки вируса работают как специфические молекулярные машины, выполняющие ряд вспомогательных функций.

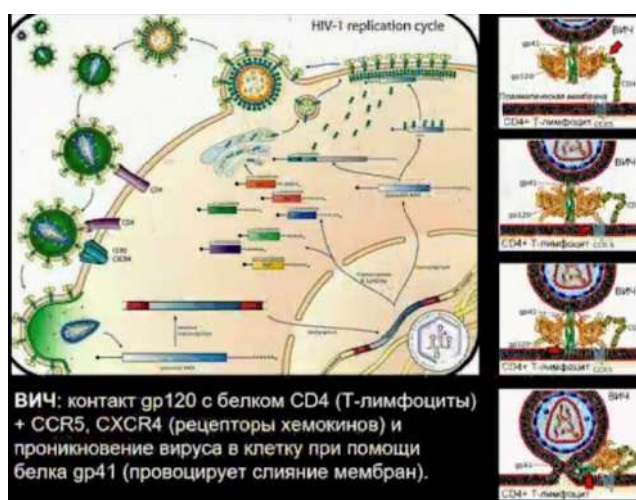


Рисунок 8.12. Схема работы вируса ВИЧ

На третьей фазе вирус проникает в клетку (Рис. 8.13.). Как мы уже видели в случае *пикорнавируса*, РНК может буквально *инъекцироваться* внутрь клетки. Подобным образом работают и бактериофаги. В других случаях *мембрана оболочечного вируса сливается с клеточной мембраной*, и капсид оказывается в цитоплазме. Так же есть и иной механизм, когда момент присоединения по сути запускает **реакцию фагоцитоза**. Иными словами, *клетка считает вирус «добычей» и захватывает его*. Образуется некое подобие *пищеварительной вакуоли*, в которую вбрасываются ферменты, *закисляющие среду*. Опускается рН, и это снижение является *сигналом для вирусной частицы* о том, что *пора выпускать капсид*. Тогда вирусная частица пристыковывается к мембране пищеварительной вакуоли, и после слияния мембран, *капсид высвобождается* и оказывается в межклеточном пространстве. По такому пути происходит, в частности, заражение вирусом гриппа.

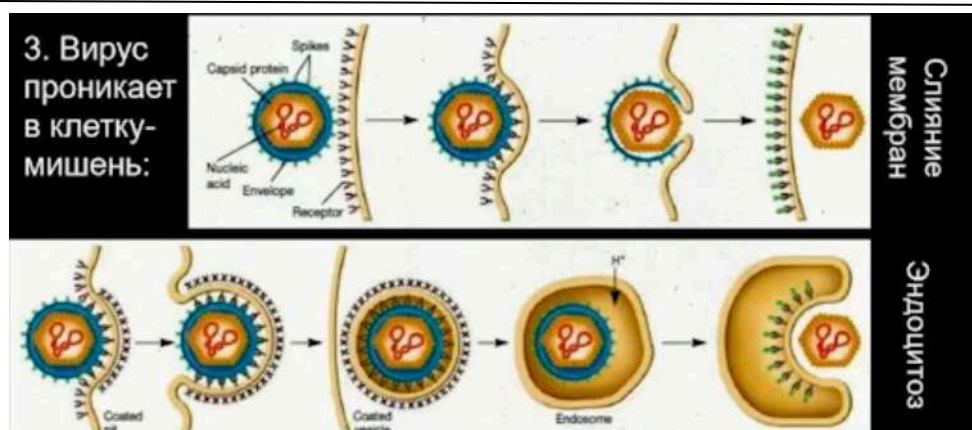


Рисунок 8.13. Проникновение вируса в клетку-мишень

На следующих фазах (4 и 5) мРНК коронавируса запускает синтез вирусных белков и РНК:

- «старт» на 5'-конце (30 тысяч нуклеотидов, 10 генов)
- на основе генов ORF 1a и ORF 1b синтезируется РНК-полимераза
- РНК-полимераза создаёт сначала «зеркальную» копию РНК, а на её основе – как полную +РНК, так и участки +РНК (для синтеза вирусных протеаз, структурных и анти-иммунных белков)

Впечатляет то, насколько малым количеством генов обходятся вирусы. Порой их всего десятки, но они причиняют огромные проблемы клеткам организмов. Сама эволюция вируса в условиях высокой плотности популяций, приводит к возникновению новых, более резистентных вариаций. Очень часто *вирусная РНК синтезирует белок целиком*, и внутри него отдельные *функциональные белки впоследствии «нарезаются»*. РНК-полимераза возникает при первом проходе коронавирусной РНК через рибосому, и дальше фермент на исходной молекуле РНК создаёт сначала (-) РНК, а затем (+) РНК. Когда возникают как новые *полные молекулы РНК*, которые пойдут в собранные вирусные частицы, так и их *части*, которые *участвуют в процессе трансляции* вирусных белков.

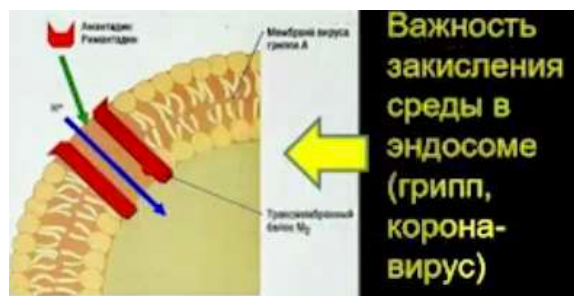


Рисунок 8.14. Синтез вирусных белков и РНК



Если мы будем мешать работать РНК-зависимой РНК-полимеразе, то мы можем остановить процесс трансляции в самом начале. Если вместо нуклеотидов «подсунуть» ферментам нечто аналогичное, можно вызвать замедление и остановку копирования вирусной РНК. Например, так работает **молнупиравир**, который рассматривается в качестве эффективного *аналога цитозина* при лечении от *коронавирусной инфекции*.

Ещё раз посмотрим на **коронавирус** на подробном изображении (Рис. 8.15.). РНК вируса связано с *белковым нуклеокапсидом*. Белки Е и М входят в состав *мембраны*, которую вирус «крадёт» у хозяйской клетки. *S-белок* выполняет сразу две функции: присоединяется к ACE-2 и обеспечивает «разрыв» мембраны. Отдельно представлены **гены коронавируса** и *кодируемый ими белок* (Рис. 8.16.). Можно сказать, что сейчас хорошо изучена третичная структура S-белка, поскольку человечество бросило огромные силы на борьбу с пандемией.

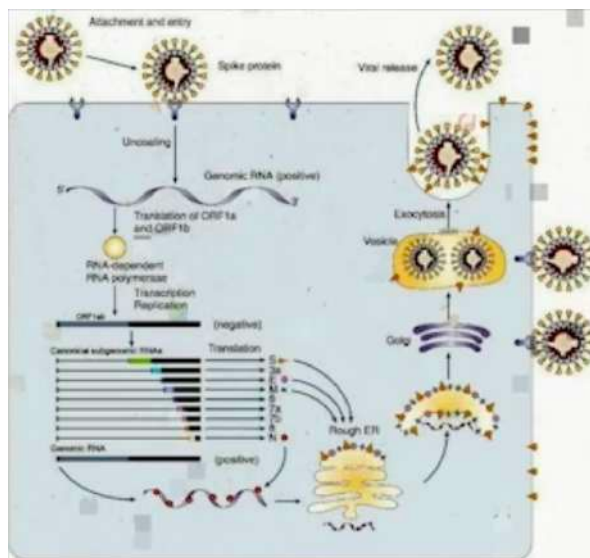


Рисунок 8.15. Коронавирус

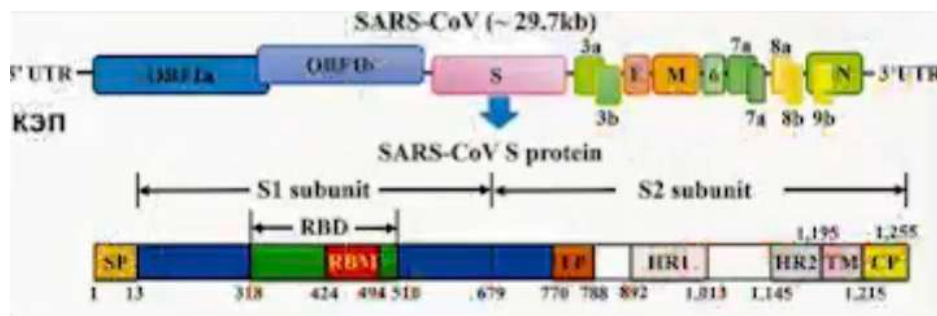


Рисунок 8.16. Гены и кодируемый белок Covid

Как вирус собирается, чуть более детально мы видим далее (Рис. 8.17.). Коронавирус оказывается внутри «пищеварительной» вакуоли, и, после соединения



мембран, *вирусная РНК* *начинает копирование и синтез белков*. Далее на каналах эндоплазматической сети начинается процесс сборки вирусных частиц: белки создают конфигурацию, которая служит для *эффективного функционирования вириона*. Собранные на мембране, все эти частицы отпочковываются и входят внутрь каналов комплекса Гольджи. Внутри комплекса Гольджи «вворачивается» будущая мембрана вириона с белками и РНК (Рис. 8.18.). В этот момент к мембране, которая обогащена вирусными белками, присоединяется РНК с белковым нуклеокапсидом. Именно там создаются вакуоли, которые в итоге «выбрасывают» зрелые коронавирусные частицы в межклеточную среду в результате **экзоцитоза** (Рис. 8.19.).

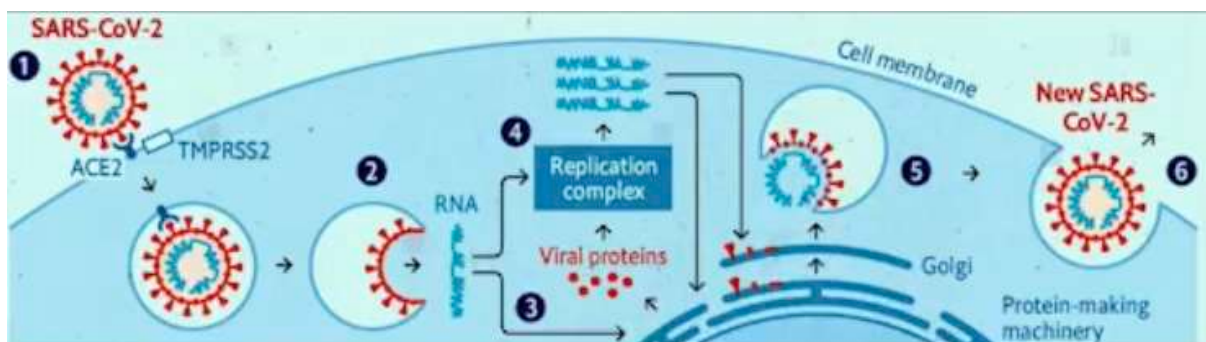


Рисунок 8.17. Механизм образования вирионов коронавируса

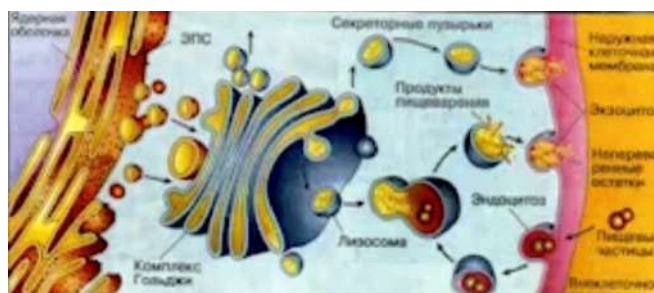


Рисунок 8.18. Взаимодействие вируса с комплексом Гольджи

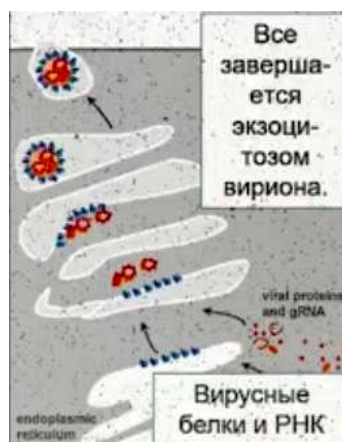


Рисунок 8.19. Экзоцитоз

Если же мы говорим о **ВИЧ**, то сборка вирусной частицы идёт на *наружной мембране*. При этом осуществляется работа обратной транскриптазы и *интегразы*, и ДНК вируса встраивается в ДНК клетки. Естественно, что те препараты, которые направлены на борьбу с ВИЧ, сдерживают работу вирусных ферментов.

Ещё один вариант «созревания» вирусных частиц представлен на примере **вируса гриппа** – главного ортомиксовируса человечества (Рис. 8.20.). Это *оболочечный вирус*, и его поверхностные белки реагируют на *сиаловую кислоту*. Сиаловая кислота является компонентом *муцина*, присутствующего в *слизи наших дыхательных путей*. Для присоединения у вируса есть специальный фермент **гемагглютинин**, который контактирует с сиаловой кислотой, после чего вирус «ныряет» в цитоплазму, и происходит закисление содержимого вакуоли. После этого «сигнала», высвобождается РНК гриппа (Рис. 8.21.), которая состоит из 8 кусочков. Это позволяет вирусу гриппа, перекомбинируя данные фрагменты, очень быстро производить новые штаммы.

Фрагменты РНК копируются за счёт соответствующей **РНК-полимеразы**, и при этом *вирус вынужден «украсть» «кэп»* для того, чтобы молекулы могли двигаться и участвовать в трансляции. И так же, как в случае ВИЧ, *сборка вирионов происходит на поверхности мембраны* (сюда встают молекулы гемагглютинина). А ещё очень важную роль играет молекула **нейраминидазы**, которая нужна для того, чтобы вирусная частица могла *окончательно отделиться от клетки-мишени* (потому что в момент отсоединения гемагглютинин цепляется за сиаловую кислоту и мешает отходу). Соответственно, если мы *мешаем нейраминидазе*, то получаем препараты, препятствующие распространению вируса гриппа по организму.

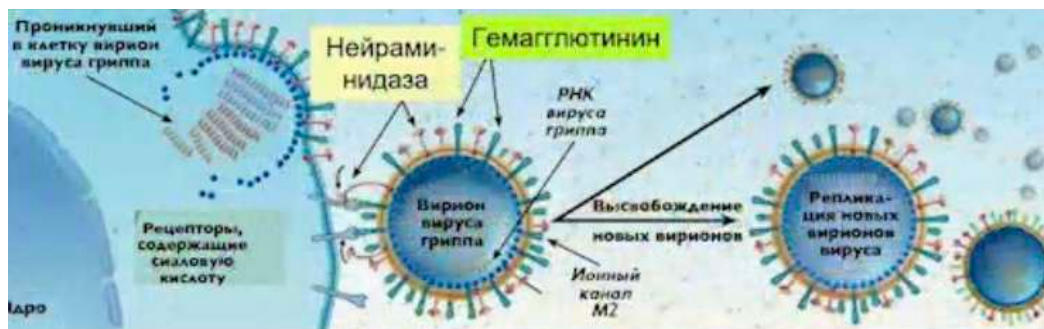


Рисунок 8.20. Образование вирусных частиц гриппа (1)

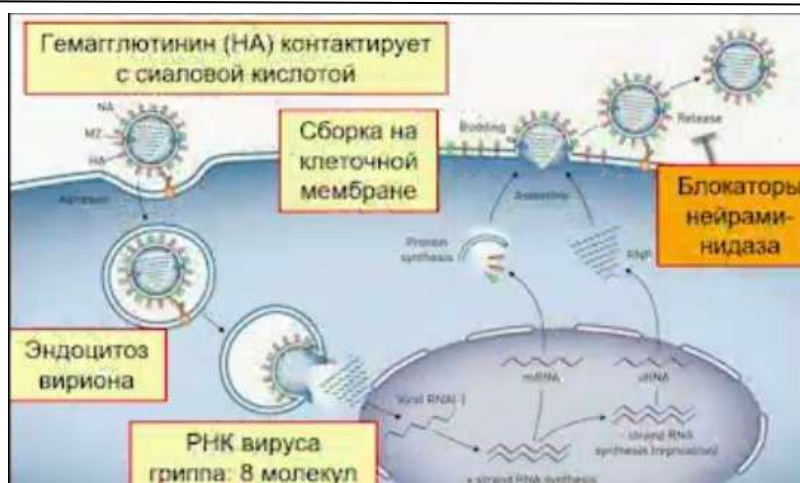


Рисунок 8.21. Образование вирусных частиц гриппа (2)

Таким образом, знание о тонкостях жизненного цикла конкретного вируса позволяет более эффективно справляться с соответствующей вирусной инфекцией.

**Ветряная оспа** – один из ДНК оболочечных герпесвирусов. При заражении клетки ДНК выходит из капсида и размножается в ядре, при этом используя свою собственную ДНК-зависимую ДНК-полимеразу. Вообще для герпесвирусов характерно то, что они после первичного инфицирования часто переходят в «спящее» состояние. И только при ослаблении иммунитета происходит активация вируса, который начинает интенсивное копирование собственных частиц. И в случае губного герпеса возникают пузырьки на губах, а в случае ветряной оспы возможно возникновение «опоясывающего лишая».

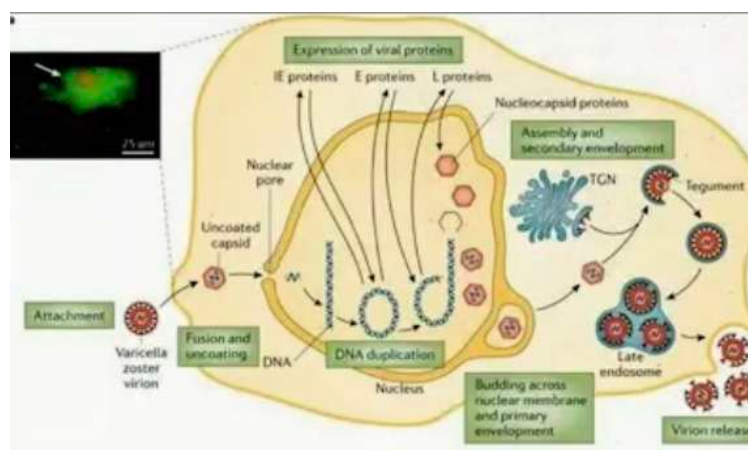


Рисунок 8.22. Вирус ветряной оспы

Вирусы этой группы инфицируют организм человека пожизненно, внедряясь в нервные клетки и лимфоциты. Препараты вроде ацикловира (Рис. 8.23.), которые мешают работе ДНК-полимеразы вируса, оказываются очень эффективными, но, к сожалению, не позволяют устранить вирусный очаг в клетках. В 1988 году Гертруда



Белл Элайон получила Нобелевскую премию за открытие противогерпесного молекулярного средства на основе изучения иммунной системы губок.

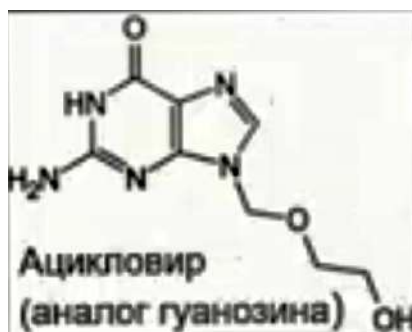


Рисунок 8.23. Ацикловир

В очередной раз посмотрим, как работает механизм действия ВИЧ по разным стадиям, которым соответствуют определённые виды лекарственных препаратов (Рис. 8.24.). Если их вовремя применять, то продукция вируса оказывается подавленной. И хотя на сегодняшний день не существует методов, позволяющих вылечить от ВИЧ, но существует множество технологий, сдерживающих его размножение (и человек, инфицированный ВИЧ, не будет заражать окружающих). На данный момент в мире около 40 миллионов носителей ВИЧ, и ежегодная смертность от него составляет порядка 1 миллиона человек (с 80-х годов от этой инфекции погибло 35 миллионов человек).

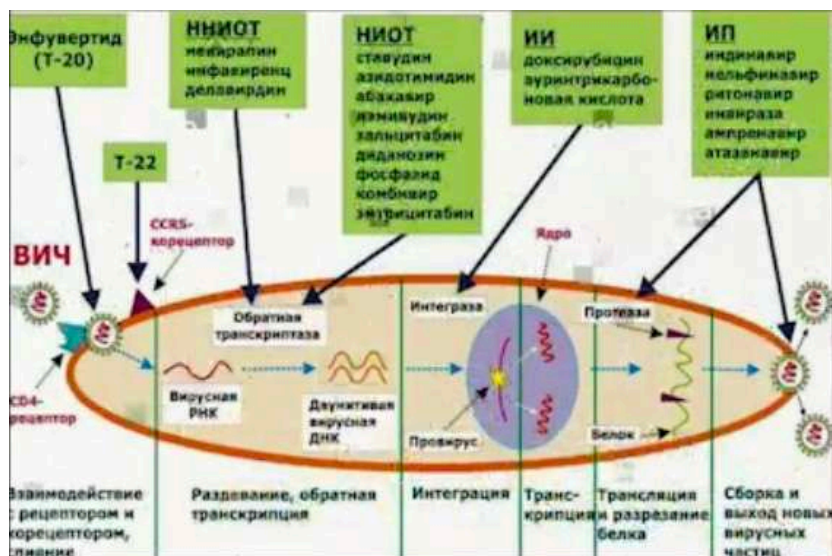


Рисунок 8.24. Стадии развития ВИЧ и соответствующие лекарственные препараты

Последний пример вируса, работающего в клетках человека и имеющего большое медицинское значение, представлен **ДНК-вирусом гепатита В** (Рис. 8.25.). У ВИЧ в самой вирусной частице присутствует РНК, а в клетке он присутствует в основном в виде ДНК. В случае же *ретровирусов* в вирусной частице находится ДНК, но в какой-

то момент возникает РНК-фаза. После заражения ДНК вируса оказывается в ядре клетки, и возможен острый вариант (по типу вируса герпеса), который может завершиться полным излечением. Но возможен и хронический вариант, когда иммунная система не очень активна, и *вирус сумел повлиять на обмен веществ в клетке*. Такой сценарий даже может завершиться *встраиванием вирусной ДНК в ДНК клетки печени*, что чревато развитием рака печени.

Вирус создаёт **вирусные РНК**, часть которых используется для *синтеза вирусных белков*, а другая часть оказывается внутри формирующегося *вирусного капсида*. В этот же капсид попадает **обратная транскриптаза**, которая уже внутри частицы на основе РНК создаёт ДНК, и зрелый вирион оказывается ДНК-вирусом. Существуют препараты, сдерживающие инфекцию гепатита В, но всё же самым надёжным способом является предварительная вакцинация. К сожалению, такого решения пока не существует для ВИЧ, обратная транскриптаза которого делает огромное количество *ошибок*, в результате чего жизнеспособные вирусные частицы часто уходят от реакций иммунной системы (частые мутации). Грипп же создаёт большую вариабельность за счёт 8 фрагментов РНК, которые тасуются в разных порядках (большая изменчивость).

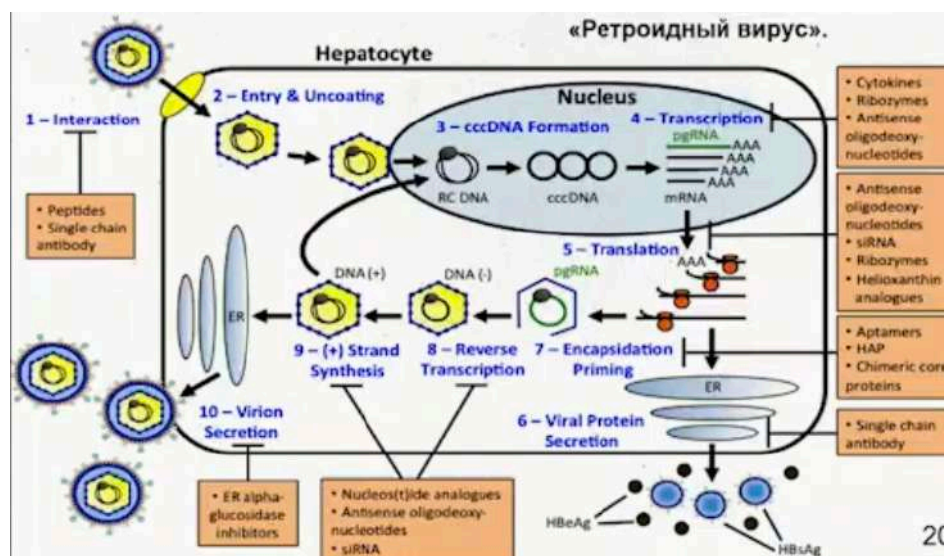


Рисунок 8.25. Ретровирус гепатита В

К быстро *размножающимся* и *опасным* как правило относятся *новые вирусы*, ещё не приспособившиеся к хозяину: **лихорадка Эбола** (филовирус), **лихорадка Денге** (флавивирус), **SARS**, **MERS** и другие.

Важным свойством патогенного вируса является его способность противостоять иммунной системе, прежде всего, деятельности **интерферонов**. Когда вирус проникает в клетку, он должен запустить синтез комплементарных РНК-цепочек, и в какой-то момент в заражённой клетке возникает очень необычная конструкция – *двуцепочечная*



*РНК* (то, что не появляется в клетке при наличии нормального обменного процесса). Соответственно **наличие двуцепочечной РНК** – однозначный *признак инфицирования вирусом*. Это приводит к срабатыванию особых клеточных систем, которые реагируют на присутствие двуцепочечной РНК и запускают *синтез интерферонов*. Интерфероны останавливают работу рибосом, и, кроме того, выходят в межклеточную среду и с помощью специальных рецепторов тормозят работу рибосом в окружающих клетках (Рис. 8.26.). Соответственно, на фоне действия интерферонов нарушаются механизмы трансляции. Кроме того, происходит *активация внутренних нуклеаз*.

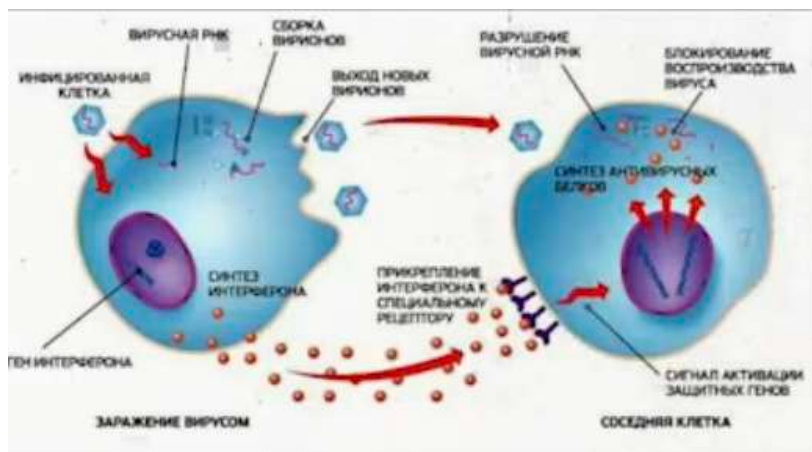


Рисунок 8.26. Схема работы интерферонов

Но некоторые вирусы научились эффективно бороться с системой защиты. Например, коронавирусы могут влиять на систему интерферонов путём:

- блокады распознавания двойной вирусной РНК
- торможения передачи внутриклеточного сигнала, активирующего синтез интерферонов
- подавления сигнального пути от мембранных рецепторов интерферона
- создания белков, затыкающих ядерные поры

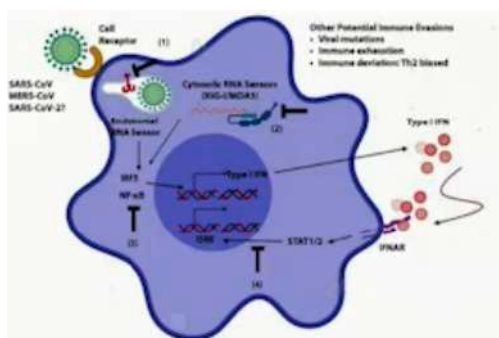


Рисунок 8.27. Противодействие системе интерферонов у коронавируса

Особенно причудливые формы борьба между вирусами и иммунными системами приобретает в тех случаях, когда организм живёт долго. *Коронавирус* на конец апреля 2022 года поразил более 500 миллионов человек и унёс жизни более 6 миллионов из них. Он оказался таким опасным в силу того, что *бьёт в очень уязвимое место организма – альвеолярный барьер*, пробитие которого обуславливает поражение всей системы.

## Бактериофаги

Наконец, скажем несколько слов о **бактериофагах** – ДНК- и реже РНК-вирусах бактерий (Рис. 8.28.). Типичный бактериофаг имеет «головку» (нуклеиновая кислота + капсид) и «хвост», имеющий сократительный *белковый цилиндр*, *шипы* и *хвостовые нити*. Именно они предназначены для усаживания вируса на специфическую бактериальную клетку. Средний размер бактериофага составляет 100-200 нм. После *посадки на клеточную стенку* бактерии происходит её «пробивание» с помощью **лизоцима** (фермента, который *растворяет клеточную стенку*).

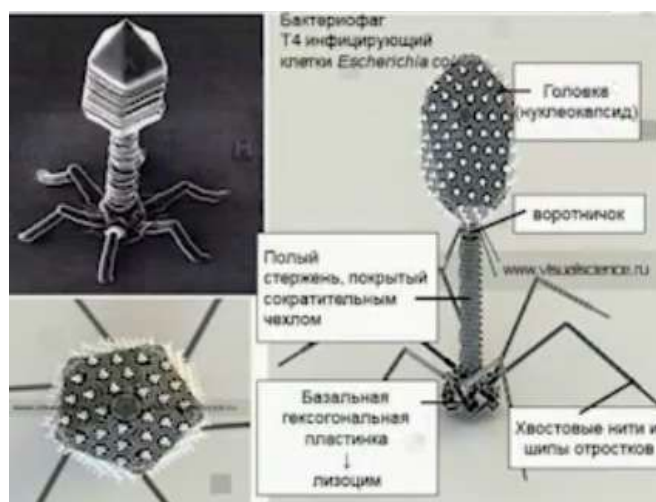


Рисунок 8.28. Бактериофаг

Хвостовые нити взаимодействуют с липополисахаридами и белками-поринами клеточной стенки, и далее *клеточная стенка растворяется*. После этого сокращается хвостовая часть фага, *вводя нуклеиновую кислоту вируса внутрь бактерии* (вместе с ферментами, прежде всего, для транскрипции). Начинают работать ферменты, захватывается рибосома и аппарат трансляции, возникают фаговые нуклеиновые кислоты и белки, которые собираются в готовые фаги.

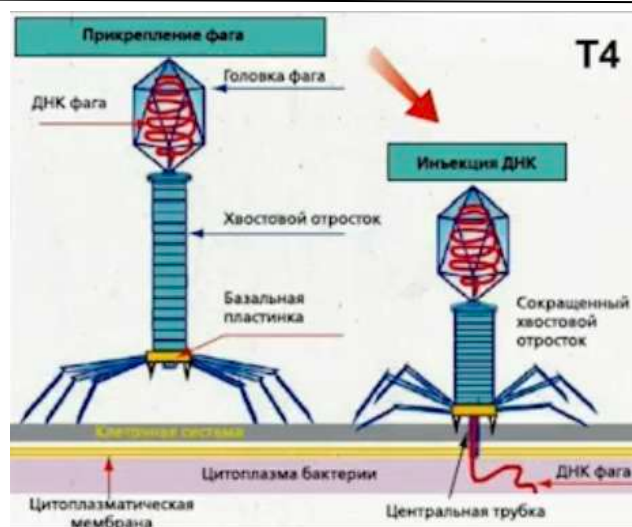


Рисунок 8.29. Схема действия бактериофагов

Так жизненный цикл фага (например, у T4-фага кишечной палочки) предполагает схожие стадии, что и рассмотренные выше стадии жизни других вирусов (Рис. 8.30.): *заражение => очень быстрое размножение => разрушение (лизис) бактериальной клетки => заражение других клеток новыми фагами.*

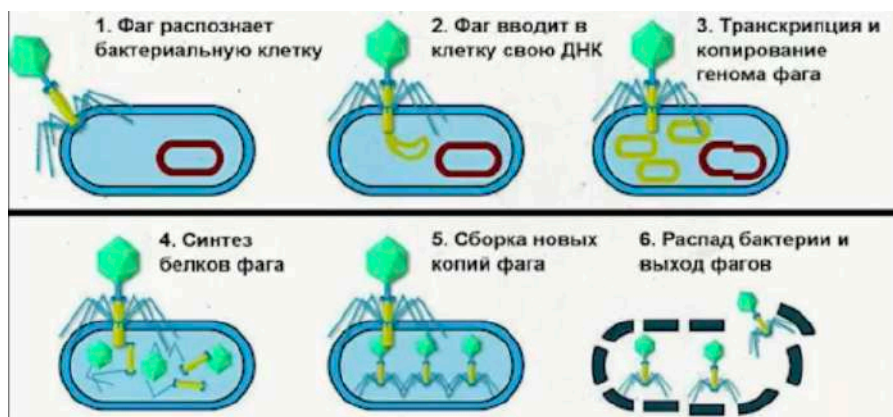


Рисунок 8.30. Жизненный цикл фага

На примере лямбда-фага кишечной палочки мы можем увидеть эти два основных механизма: литический и лизогенный (Рис. 8.31.). Кроме литического пути может быть также лизогенный вариант, когда ДНК фага на время (в ожидании более благоприятных условий для размножения) встраивается в ДНК бактерии. Таким образом, бактерия делится, копируя собственную ДНК вместе с ДНК фага до тех пор, пока бактерия не попадёт в условия достаточного количества пищи. Тогда происходит активация фага, и начинается литический вариант.

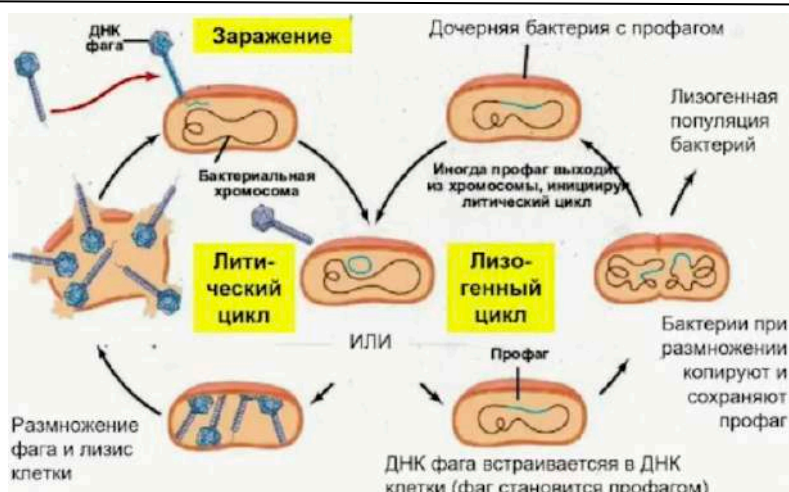


Рисунок 8.31. Литический и лизогенный механизмы

Вообще растительным, грибным вирусам и бактериофагам сложнее, чем вирусам животных, поскольку приходится *пробивать клеточную стенку*. Но после того, как происходит заражение, вирус может довольно легко распространяться по плазмодесмам.

Последняя ремарка посвящена так называемым **вириодам** – коротким *фрагментам* (несколько сотен нуклеотидов) *кольцевой одноцепочечной РНК, не покрытым белковой оболочкой*. Для репликации вириоды используют **клеточную РНК-полимеразу**, которая многократно (двигаясь по кругу) создаёт новые геномы, используя первоначальную молекулу вириода как матрицу. Часть молекулы вириода может быть **рибозимом**, разрезающим длинную РНК на вириодные частицы. При этом важно запомнить, что вириоды не кодируют белковые молекулы. На сегодня открыты более 30 вириодов, в том числе вызывающих *появление у картофеля веретенообразных клубней*, а также приводящих к *карликовости хризантем*. В целом, вириоды более всего похожи на «древних посланцев» РНК-мира.

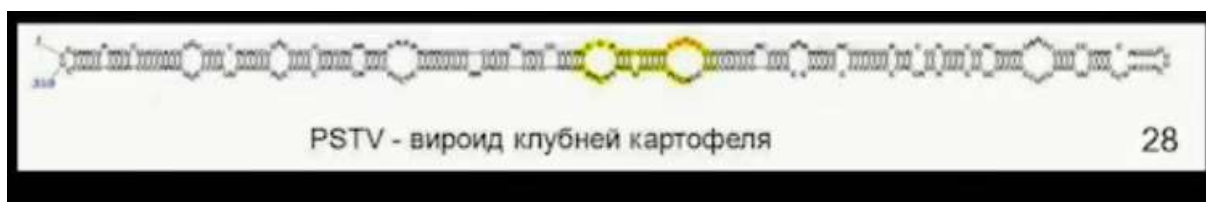


Рисунок 8.32. Вириод клубней картофеля



## Лекция 9. Строение клетки (основы цитологии).

Сегодня наша тема затрагивает основы цитологии. Конечно, обо всех тонкостях клеточного строения мы обсудить не успеем, но базовые вещи, такие как *клеточная теория*, *сравнение прокариотической и эукариотической клетки* и *одномембранные органоиды* мы всё же рассмотрим. Вообще к строению клетки мы обращаемся постоянно, если говорим о *биологических объектах*. Во всяком случае, тела растений, человека, животных, грибов и бактерий составляют клетки. При увеличении с помощью электронного микроскопа, можно более-менее чётко разглядеть структуру животной эукариотической клетки (Рис. 9.1.). Мы видим **ядро с хроматином** и **ядрышки**, **двойную мембранную оболочку с порами**, **гранулярную эндоплазматическую сеть (ЭПС) с рибосомами** и **митохондрии**. Также видны **наружная клеточная мембрана** и некоторое количество **пузырьков-везикул** (возможно, лизосом или для *экзоцитоза* – выброса из клетки тех или иных продуктов). Те органеллы, что находятся в цитоплазме (основное содержимое клетки), видны хуже, но для их обнаружения могут использоваться специальные методы подкрашивания.

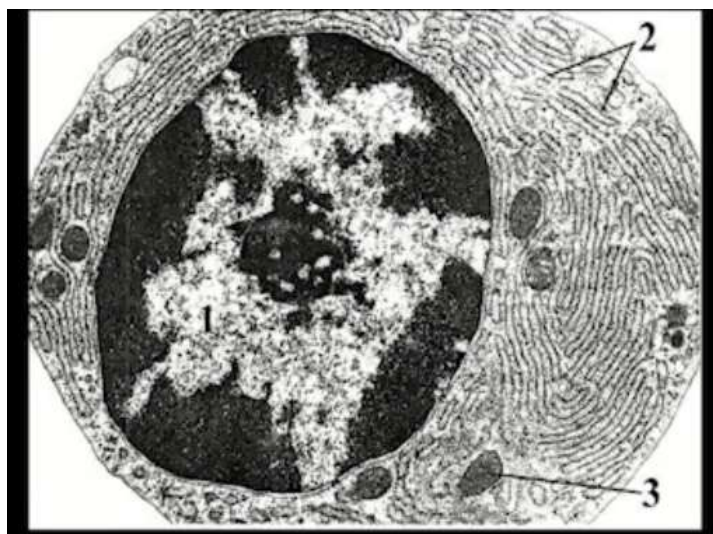


Рисунок 9.1. Строение живой клетки

**Клетка** – это довольно *сложная система*, которая эволюционировала порядка 3 миллиардов лет, прежде чем появились *многоклеточные организмы*. Она представляет собой открытую систему, то есть *обменивается веществами с окружающей средой*. Поэтому **клеточная мембрана** (и клеточная стенка) должна обладать *избирательной проницаемостью* и *механизмами транспорта* веществ внутрь и наружу (экзоцитоз, эндоцитоз, молекулярные насосы и так далее).



Клетку, которую мы рассматривали на рисунке, видна в **электронный микроскоп** – изобретение середины 20 века. До этого, начиная с 17 века использовались и совершенствовались **световые микроскопы**. *Роберт Гук* (1635-1703) был оптиком и физиком, который *изобрёл микроскоп и ввёл термин «клетка»* (cellula – комната, келья). Он сам шлифовал линзы и рассматривал с увеличением в несколько десятков раз те или иные объекты. И в 1665 году вышла его книга «Микрография», где были запечатлены основные итоги его исследований. По сути, ему удалось разглядеть клеточные стенки погибших клеток пробки. Во всяком случае, стало понятно, что внутри живых организмов обнаруживаются очень тонкие структуры.

Книгу Гука прочитал *Энтони ван Левенгук* (1632-1723), который был суконщиком, которому было интересно разглядеть волокна. Он стал сам изготавливать микроскопы и *линзы при помощи расплавленной стеклянной капли*, что позволило ему обеспечить увеличение в 200-300 (а может и 500) раз, судя по оставшимся рисункам. Рассмотренные таким образом *инфузории, дрожжи, эритроциты, сперматозоиды, бактерии* он называл «анималькули». Свои зарисовки Левенгук, не будучи профессиональным учёным, отправлял в *Английское королевское общество*. Поначалу ему не верили, а потом прислали специальную комиссию, которая подтвердила его открытия. В итоге Левенгук получил членство в научном обществе.



Рисунок 9.2. Роберт Гук



Рисунок 9.3. Энтони ван Левенгук



Рисунок 9.4. Рисунки Левенгука

Во всяком случае, после Гука и Левенгука стало понятно, что наш мир насыщен мельчайшими организмами, которые были названы клетками, и что эти клетки могут собираться в более сложные *многоклеточные конструкции*. Дальнейшая траектория исследования клеточного мира предполагала *совершенствование микроскопов* и поиск некоторой общей логики при сравнении различных клеток. К началу 19 века оказалось, что все организмы состоят из клеток, и клетки эти похожи друг на друга. И в 1838-1839 году была сформулирована так называемая **клеточная теория** – одно из глобальных научных обобщений, по сей день имеющих огромную ценность (также как законы Менделя или Дарвина).



Рисунок 9.5. Основоположники клеточной теории

«Двигателем» клеточной теории выступил *Теодор Шванн*, который во-многом основывался на работах *Маттиаса Шлейдена*. Последний был *ботаником*, и его интересовали прежде всего *клетки растений*, а Шванна – *клетки животных*. В частности, **шванновские клетки** – это один из типов *глиальных клеток*, которые обматывают аксоны нейронов в периферической нервной системе. Через некоторое время после того, как Шванн и Шлейден сформулировали основные положения теории, *Рудольф Вирхов* добавил туда ещё несколько тезисов. В итоге возникла клеточная теория, которая строится вокруг определённых тезисов. Надо сказать, что *формулировка*

*этих тезисов постоянно менялась, поэтому нет окончательного и утверждённого списка тезисов. Если обратиться к версии **современной клеточной теории**, то список её базовых положений выглядит следующим образом:*

1. **Клетка – основная единица строения и развития всех живых организмов, наименьшая единица живого.**

2. **Клетки всех одноклеточных и многоклеточных организмов сходны (гомологичны) по своему строению, химическому составу, основным проявлениям процессов жизнедеятельности и обмену веществ.**

3. **Размножение клеток происходит путём их деления, и каждая новая клетка образуется в результате деления исходной «материнской» клетки (Р. Вирхов, 1855).**

Первый тезис утверждает, что все живые организмы имеют клеточное строение. Понятно, что в эпоху Шлейдена-Шванна никто не слышал про *вирусы*. А пункте про сходство клеток по их строению игнорируется существование *безъядерных клеток* и *прокариотов*. Однако, общие моменты, касающиеся структуры клеток, химического состава (белки, углеводы, липиды и нуклеиновые кислоты), а также процессов трансляции, образования и использования АТФ и других, действительно актуальны для различных клеток, от самых мелких прокариотов до самых сложных эукариотических клеток. К этому добавляется тезис Вирхова о клеточном делении.

Есть ещё одно положение, которое звучит так: **в сложных многоклеточных организмах клетки специализированы по выполняемой ими функции** и образуют *ткани*, из которых состоят *органы*, тесно взаимосвязанные и подчинённые *нервным и гуморальным системам регуляции*.

Кроме тех учёных, о которых мы только что говорили, существует большое количество других выдающихся цитологов, которые развивали клеточную теорию на протяжении 19-20 веков. А с появлением электронных микроскопов стало возможно *разглядеть клетки вплоть до отдельных молекул*. Но перед этим в течение 19 века ещё ряд учёных отметились в ходе развития науки о клетках. Например, *Ян Пуркинье* (1787-1869) первым увидел клетки в нервной системе. Проблема ранее состояла в том, что *нервная ткань очень мягкая*, и когда её нарезали для рассмотрения, получалось клеточное месиво. Пуркинье придумал, как дополнительно обрабатывать и фиксировать нервную ткань, чтобы видимость сохранялась. Первые зарисованные им клетки – это **клетки коры мозжечка**, которые позже были названы в его честь. Это очень красивые нейроны с гигантским дендритным «деревом», на котором хранится *память о двигательных навыках*.

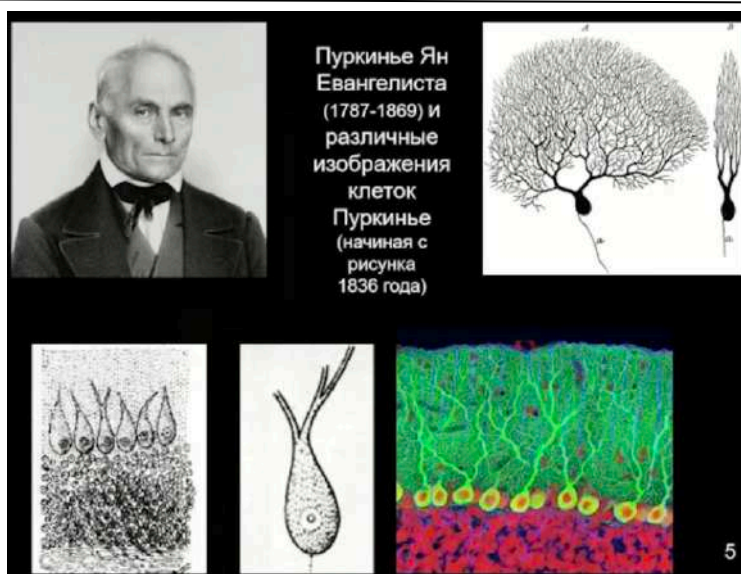


Рисунок 9.6. Открытия Яна Пуркинье

Камилло Гольджи (1843-1926), в честь которого назван соответствующий **аппарат** внутри клетки, сделал очень серьёзный шаг в исследованиях *окраски различных препаратов солями серебра*. Тяжёлые металлы, хорошо растворяясь в мембранах, дают очень чёткие линии. В частности, с помощью метода окраски по Гольджи стали видны отростки нейронов. За свои работы по цитологии Гольджи получил одну из первых Нобелевских премий в 1906 году, разделив её с ещё одним великим учёным – *Сантьяго Рамон-и-Кахалом* (1852-1934).



Рисунок 9.7. Метод окраски К. Гольджи

Рамон-и-Кахалу удалось разглядеть контакты и синапсы в нервной клетке.

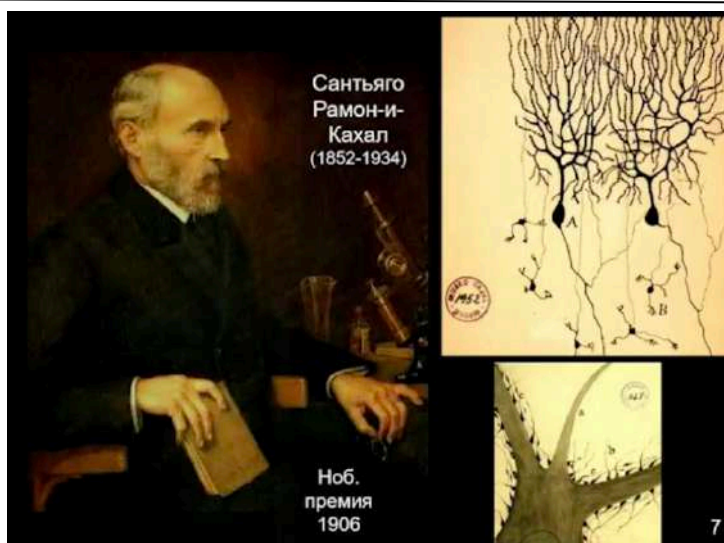


Рисунок 9.8. С. Рамон-и-Кахал

Все эти открытия были сделаны с помощью **светового микроскопа**. Световой микроскоп даёт *увеличение обычно не более 2000 раз* (при разрешении 200 нм). Препарат просвечивается световыми лучами (при этом нужна лампа, зеркало). Соответственно, *увеличение окуляра и объектива перемножается*.



Рисунок 9.9. Строение светового микроскопа

**Электронный микроскоп** даёт *увеличение в 10 миллионов раз* (при разрешении 0,04 нм). Здесь через препарат пролетают *пучки электронов*, а наблюдение происходит через экраны компьютера. Такое устройство позволяет разглядеть тончайшие структуры вплоть до молекул.





Рисунок 9.10. Электронный микроскоп

В свете современных знаний классическая клеточная теория нуждается в ряде дополнений (в разных источниках список сильно различается):

- **Клетки прокариот и эукариот являются системами разного уровня сложности** и не полностью гомологичны друг другу (также существуют **вирусы**).
- **В основе деления клетки и размножения организмов лежит копирование наследственной информации** – молекул ДНК («каждая молекула из молекулы»).
- **Положение о генетической непрерывности** («каждая клетка из клетки») **распространяется не только на клетку в целом, но и на некоторые её компоненты** (митохондрии, хлоропласты, гены и хромосомы).
- **Клетки многоклеточных тотипотентны**, то есть **обладают генетическими возможностями всех клеток данного организма**, равнозначны по генетической информации, но **отличаются друг от друга разной активностью** (экспрессией) **конкретных генов**, что приводит к их морфологическому и функциональному разнообразию («дифференцировка» клеток).
- **Всякое болезненное изменение связано с каким-то патологическим процессом в клетках**, составляющих организм (важно для медицины).

Согласно общим цитологическим представлениям, существует два типа клеток – **прокариотическая** (бактерии и архебактерии) и **эукариотическая** (клетки, растений, животных, грибов, простейших). Прокариотические клетки *не имеют отграниченного мембранами ядра*, и, кроме того, у большинства прокариот *нет внутренних мембранных органоидов*. Эукариотические клетки *имеют ядро, окружённое двойной мембраной с ядерными порами*. У большинства эукариот *есть митохондрии и хлоропласты* (по теории симбиогенеза, эти полуавтономные органоиды – потомки бактериальных клеток).

Таким образом, **эукариотическая клетка** – система более высокого уровня организации, которая не может считаться целиком гомологичной клетке бактерии (клетка бактерии гомологична одной митохондрии клетки человека). **Гомология** всех клеток в итоге свелась к наличию замкнутой наружной мембраны из двойного слоя фосфолипидов (у *архебактерий* мембрана имеет иной химический состав, чем у остальных групп), рибосом и хромосом – наследственного материала в виде молекул ДНК, образующих комплекс с белками. Всё это, конечно, не отменяет **общего происхождения всех клеток**, которое подтверждается **общностью их химического состава**.

Мембрана позволила отделить то, что находится *внутри клетки*, от того, что *снаружи неё* (Рис. 9.11.). Средний размер прокариотической клетки составляет 1-2 мкм, в случае эукариотической клетки он составляет 5-100 мкм, хотя есть массы исключений. *Прокариоты почти всегда имеют клеточную стенку* (одно из исключений – **микоплазмы**, представляющие из себя паразитические бактерии, живущие на клетках или внутри клеток, размером 0,2-0,3 мкм). Стоит отметить, что *животные клетки не имеют клеточной стенки* (именно такая клетка на рисунке), а *растительные и грибные клетки – имеют*.

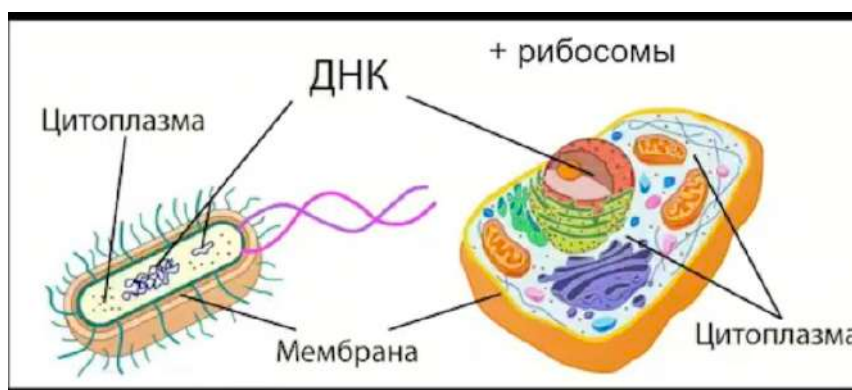


Рисунок 9.11. Прокариотическая и эукариотическая клетки

В клетке эукариотического типа мы видим, помимо мембраны, **ядро** и множество других компонентов: *эндоплазматическая сеть, митохондрии, комплекс Гольджи, везикулы, элементы цитоскелета*, и так далее.

Взглянем на **прокариотическую клетку** с большим количеством деталей (Рис. 9.12.). Мы видим *капсулу* – полисахаридную (в сочетании с сиаловой кислотой или другими веществами в качестве слизиобразующего фактора) дополнительную оболочку. Далее различима *клеточная стенка* из муреина, *клеточная мембрана* и *цитоплазма* – жидкое содержимое, где присутствуют соли и органические молекулы. Внутри цитоплазмы видны *рибосомы* и зона **нуклеоида** (там сосредоточена *кольцевая молекула ДНК*, соединённая со специальными белками). Кроме основной одиночной молекулы

ДНК (хотя есть и исключения), могут быть и дополнительные мелкие молекулы ДНК, несущие несколько генов – **плазмиды**. Также надо отметить **пили** – белковые комплексы, обеспечивающие *крепление к субстрату и другим бактериям* (обмен ДНК). Наконец, мы видим **бактериальный жгутик**.

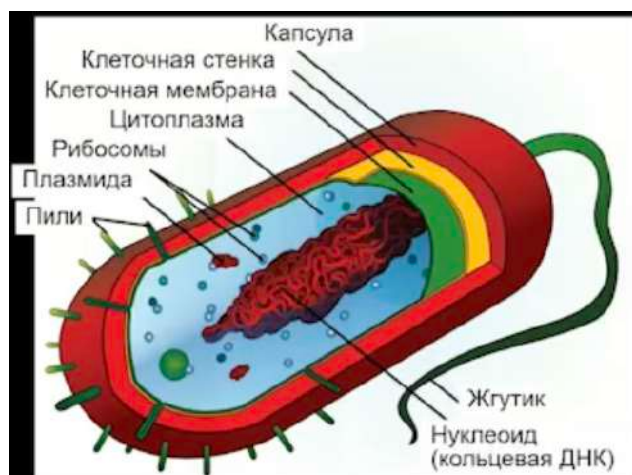


Рисунок 9.12. Строение прокариотической клетки

К прокариотам («доядерные») относятся домены **бактерий** и **архей**. Домен эукариотов («хорошо заметное ядро») имеет в составе царства **растений, грибов, животных** и **простейших** (около 20 царств). Бактерии имеют *муреиновую клеточную стенку, кольцевую ДНК, более мелкие рибосомы и иное* (более простое) *строение жгутика*. Археи в школьной программе практически не упоминаются, поэтому дальше мы будем говорить в основном о разных бактериях.

Вспомним попутно, что такое *пептидогликан муреин*. Соответственно, его компонентами являются *мурамовая кислота, глюкозамин и молочная кислота*. Как мы уже говорили, муреин является важнейшим компонентом клеточной стенки бактерий, обеспечивающим *механическую и осмотическую защиту* и обладающим *антигенными свойствами*.

Но вариант *мембраны с клеточной стенкой из муреина* – далеко не единственный. Есть также вариант, когда у бактерии сверху на клеточной стенке располагается *ещё одна мембрана*. Таким образом, получается две наружных мембраны с тонким слоем муреина между ними. Это отличие на уровне дополнительной мембраны было осознано только в 20 веке. Но ещё в 19 веке датский врач по фамилии *Грам*, окрашивая бактерии, заметил, что некоторые из них окрашиваются анилиновым синим очень стабильно, а некоторые окрашиваются нестабильно (Рис. 9.13.). Первые были названы **грамположительными бактериями**. Они чаще бывают *патогенными* (стрептококки, стафилококки и другие). Для них характерна *толстая клеточная стенка, прошитая липотейхоевой кислотой* (стабилизирует муреин) и окраска по Граму (1884)

*синим* цветом. Последние были названы **грамотрицательными бактериями** (кишечная палочка, хеликобактер, некоторые спирохеты, цианобактерии), у которых более *тонкая клеточная стенка*, покрытая *дополнительной мембраной*, а окраска по Граму в *синий не происходит* (на следующем этапе окрашиваются в *розовый*).

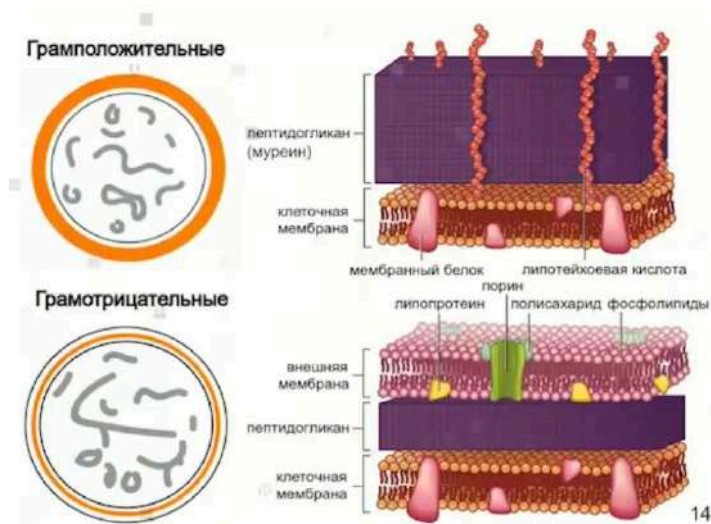


Рисунок 9.13. Грамположительные и грамотрицательные бактерии

Надо сказать, что у каждого варианта бактерий свои достоинства и недостатки. В случае **грамположительных** можно говорить о *большей защищённости*. Важно обратить внимание также на *большое количество мембранных транспортных белков* для прохода мелких и крупных молекул, в том числе полимеров (по аналогии с проходом белка внутрь канала ЭПС после трансляции («молекулярная секреция»). Через подобные белковые системы можно протянуть как нить какой-либо функциональный фермент. С другой стороны, **грамотрицательные** бактерии обладают *периплазматическим пространством* (между двумя мембранами), где могут происходить *дополнительные процессы разрушения пищевых молекул* без риска повредить основное содержимое цитоплазмы.

Теперь следует упомянуть интересный момент, связанный с бактериальным жгутиком. Это уникальная система, которая работает иначе, чем жгутик эукариот. В **эукариотическом жгутике** находятся *микротрубочки* из белка **тубулина**. **Бактериальный жгутик** представляет собой по сути *одну микротрубочку*, которая состоит из белка **флагеллина**, который формирует *четвертичную структуру*. Этот белковый жгут, не имеющий мембранной оболочки, через определённый белковый комплекс «крюк» связан с белковым молекулярным мотором. Эта структура очень напоминает электродвигатель: наружная фиксированная часть (статор) и внутренняя вращающаяся часть (ротор). Вся эта конструкция закреплена в мембране и клеточной стенке. Жгутик представляет собой молекулярную машину, которая *работает за счёт*



входа ионов водорода или калия и вращается со скоростью 250-1700 оборотов в секунду. Направление вращения жгутика изменяет направление движения бактерии в зависимости от действия специальных рецепторов, которые распознают «угрозу». В итоге в составе жгутика участвуют 20 типов белков, а ещё 30 типов белков нужны для его регуляции и сборки. В случае необходимости, бактерия в любой части своей клетки может собрать дополнительный жгутик, чтобы поплыть в нужную сторону.

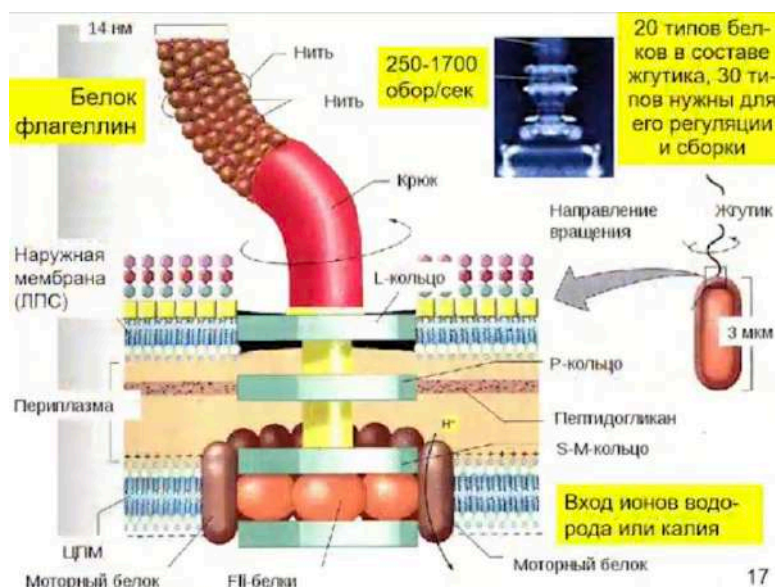


Рисунок 9.14. Строение бактериального жгутика

Ещё раз посмотрим на подробное изображение бактерии (Рис. 9.15.). Верхняя часть рисунка изображает базовые структуры (часть **нуклеоида**, **жгутики** и **рибосомы цитоплазмы**), а нижняя часть – запасные вещества (*липидные капли, полисахариды, полифосфаты*) и отходы (*сера*). Средняя часть рисунка запечатлевает дополнительные структуры (в том числе *фотосинтетические*: мембранные складки **тилакоиды**, **ламеллы** и **мезосомы**). Мезосомы – *складки клеточной мембраны, уходящие внутрь клетки*, оказались предметом серьёзной дискуссии. Дело в том, что на них можно разместить важные функционально полезные молекулы. Более того, возникла идея о том, что именно мезосомы могут быть предтечей эндоплазматической сети. Но по сути мезосомы являются редким *дефектом фиксации бактериальных клеток с помощью различных химических препаратов*.



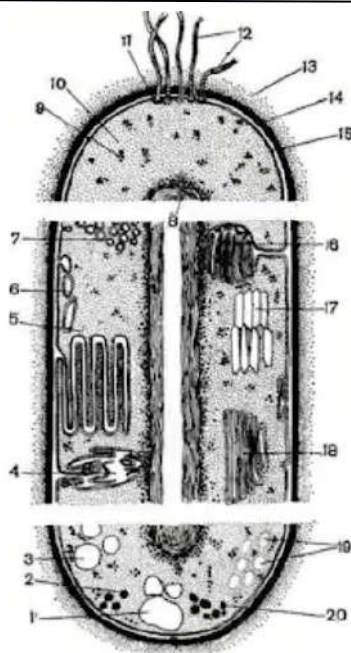


Рисунок 9.15. Подробное строение бактерии

## Эукариотическая клетка

Хотя сама идея об эволюции прокариотической клетки в эукариотическую подразумевает нечто вроде мезосом. Можно взглянуть на иллюстрацию развития ЭПС и ядерной оболочки (Рис. 9.16.): есть клетка с *гладкой мембраной*, а далее появляются *складки*, которые *углубляются внутрь цитоплазмы*. Вокруг нуклеоида возникают сетчатые двумембранные структуры – *каналы*, между которыми остаются поры. В какой-то момент эти каналы отделяются от клеточной мембраны, формируя готовую ЭПС (которая остаётся связанной с мембранной оболочкой), комплекс Гольджи. Такая гипотеза о возникновении органоидов у эукариотической клетки имеет место быть и позволяет выстроить некоторую логику развития.

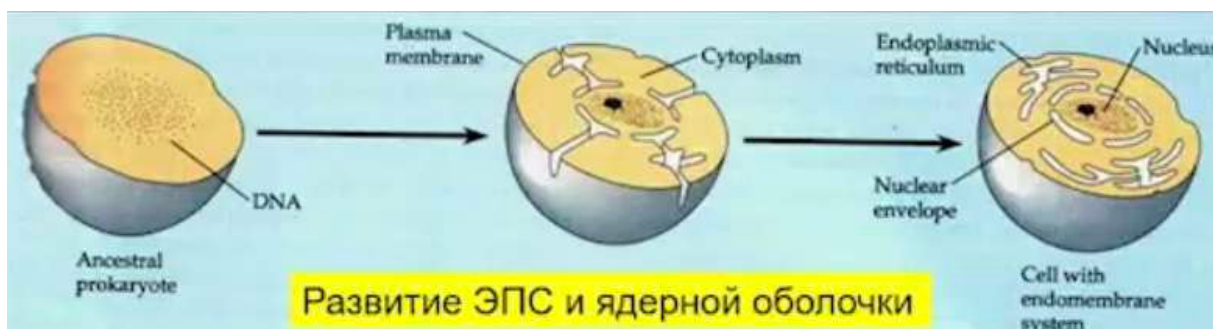


Рисунок 9.16. Развитие ЭПС и ядерной оболочки

Дальше древняя эукариотическая клетка (возможно, **архебактерия**, у которой *рибосомы* и *целый ряд обменных процессов ближе к эукариотам*, чем к бактериям) стала захватывать бактериальные клетки и цианобактерии. Так появились **митохондрии** и **хлоропласты**. Так в общем виде выглядит теория симбиогенеза (Рис. 9.18.).

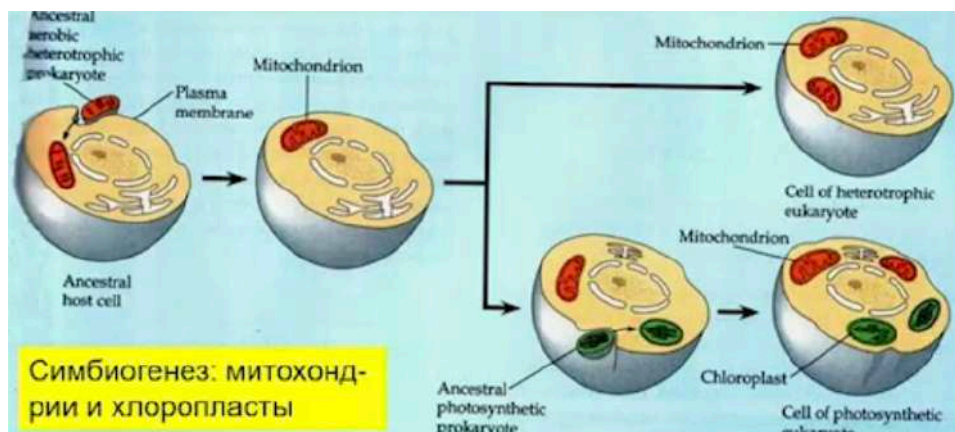


Рисунок 9.17. Симбиогенез

Не так давно, в 2019 году возникла ещё одна гипотеза, позволяющая объяснить это развитие за счёт своего рода **ложноножек**, которые выпускала из себя древняя архебактерия. Возникающие на мембране выросты «приглашают» к *симбиозу* другие бактериальные клетки. Важно то, что в этой ситуации не нужно образовывать складки *внутри цитоплазмы* (которые едва ли обнаруживаются у бактерий). Необходимы лишь *элементы цитоскелета*, обнаруживаемые у бактерий. Таким образом схваченные бактерии постепенно превращаются в *митохондрии*, а все оставшиеся пространства между выростами формируют и *ЭПС с комплексом Гольджи*, и *ядерную оболочку*. Получается, что сама древняя архебактерия становится *ядром*.



Рисунок 9.18. Альтернативная гипотеза

Очень важным компонентом и частью всех этих процессов является мембрана. Ранее мы много говорили о гипотезе РНК-мира. В какой-то момент *молекулярные комплексы нуклеиновых кислот, пептидов и олигосахаридов ушли внутрь жироподобных капель*. Это позволило создавать некую контролируемую среду, в которой протекают правильные биохимические процессы. *Опарин* ещё в начале 20 века предложил гипотезу о **коацерватах**. Хотя сейчас считается, что жизнь возникла поблизости источников сероводорода в качестве чего-то *безмембранного*, но в какой-то момент оказывается необходимым *«заселяться»* внутри жировых капель. Иными словами, клетка возникает тогда, когда вся эта молекулярная машинерия, связанная с нуклеиновыми кислотами, оказывается внутри липидной оболочки.

Ранее в лекции, посвящённой липидам, мы с вами рассматривали **мембрану эукариотической клетки**. В её составе мы выделяли **фосфолипиды, холестерин**, а также всяческие **гликолипиды** и **гликопротеины**, которые образуют **гликокаликс** (*дополнительный молекулярный слой животной клетки, важный для клеток кишечного эпителия*). А среди функций клеточной мембраны можно вспомнить **барьерную** (отделяться от внешней среды), **рецепторную** (чувствительные белки реагируют на те или иные воздействия), **эндоцитоз** («захват» тех или иных веществ) и **обмен веществ** между цитоплазмой и внешней средой (молекулярные насосы).

Внутри эукариотической клетки мы видим **ядро с ядрышками, мембранные и ядерные поры с переходами в каналы ЭПС**, а также **комплекс Гольджи** и **рибосомы** на поверхности **шероховатой эндоплазматической сети**. Кроме того, мы замечаем, как от комплекса Гольджи «почкуются» **пузырьки-везикулы**, содержимое которых может секретироваться в межклеточную среду, или использоваться для внутренних нужд (**лизосомы**).



Рисунок 9.19. Строение эукариотической клетки

Отдельно стоит взглянуть на строение **шероховатой ЭПС** и **гладкой ЭПС** (Рис. 9.20.). Показан переход в ядерную оболочку каналов ЭПС. На **шероховатой ЭПС**, как мы уже выяснили, сидят рибосомы, и **синтезируемый белок сразу попадает внутрь каналов** и не диффундирует по всей цитоплазме. **Гладкой ЭПС** остаются **липидный и углеводный обмен**. Общий объём эндоплазматической сети может достигать до 40% от объёма цитоплазмы. **Основными функциями ЭПС являются:**

- 1) участие в синтезе органических веществ
- 2) транспортировка синтезированных веществ в комплекс Гольджи
- 3) разделение клетки на «отсеки» (компарментализация)

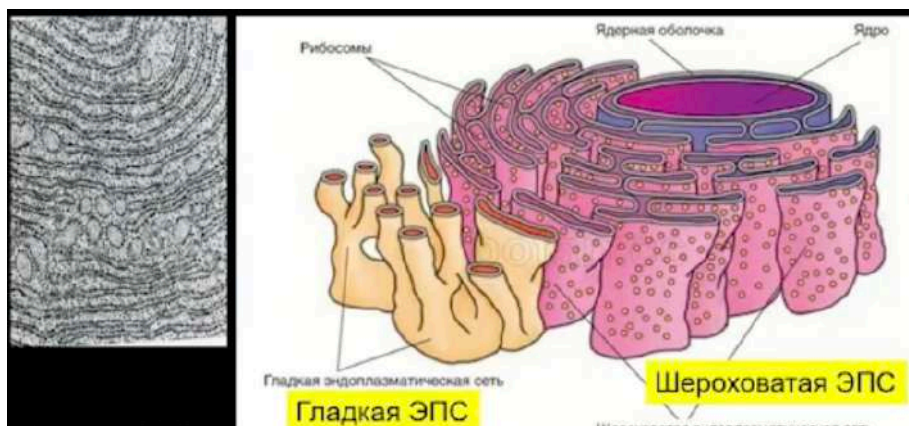


Рисунок 9.20. Строение шероховатой и гладкой ЭПС

**Аппарат Гольджи** представляет из себя *систему плоских мембранных цистерн*, расположенных параллельно ядру. Среди **функций комплекса Гольджи можно выделить:**

- 1) **накопление веществ**
- 2) **модификацию веществ**
- 3) **упаковку веществ в мембранные пузырьки** (например, при образовании лизосом)

Продуктом упаковки может быть что-то идущее «на экспорт». Такой пузырёк подходит к наружной мембране и лопаётся – и тогда какой-нибудь гормон или пищеварительный фермент попадает в межклеточную среду. А может также быть и **лизосома** – пузырёк с пищеварительными ферментами, который служит для **расщепления результатов фагоцитоза и пиноцитоза**, а также для **аутофагии** (разрушении «постаревших» органоидов). Мы видим, что ЭПС накапливает молекулы и формирует маленькие пузырьки, которые отделяются от неё и сливаются с самыми внутренними цистернами комплекса Гольджи. Затем отдельные цистерны связываются



между собой, и вещества переходят к самым наружным из них. Именно от них отпочковываются везикулы, содержащие готовый продукт.

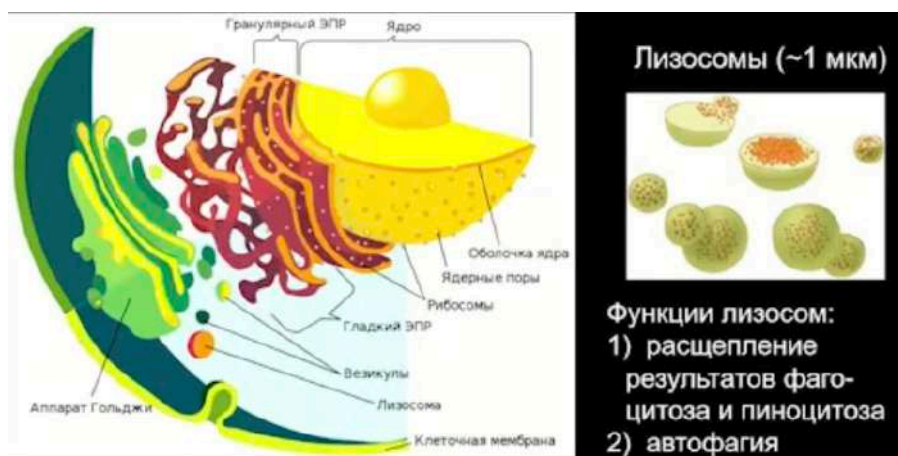


Рисунок 9.21. Аппарат Гольджи

Надо сказать, что процессы молекулярной секреции очень разнообразны. В частности, у растений так секретируется **целлюлоза**, которая затем *встраивается в клеточную стенку*. Наряду с ЭПС и **комплексом Гольджи**, есть и другие одномембранные структуры, например, **вакуоли**. Кроме того, в клетке наличествуют также и двумембранные органоиды: **митохондрии** и **пластиды**, где *наружная мембрана* аналогична клеточной мембране, а *внутренняя мембрана* по своим свойствам близка к бактериям и цианобактериям. Наконец, есть безмембранные органоиды: **рибосомы**, **микротрубочки**, **жгутики**, **центриоли** и другие части **цитоскелета**.

Внутри клетки существует **цитоскелет**, состоящий из различных белковых конструкций, основными из которых являются **актиновые микронити** и **тубулиновые микротрубочки**. Давайте посмотрим на эти микротрубочки в составе жгутика. **Жгутик эукариотов** (Рис. 9.22.) состоит из 20 микротрубочек и имеет мембранную оболочку. В отличие от жгутика прокариот, эта конструкция не вращается, а *сдвигается*, создавая волнообразные движения. Жгутик закреплён в цитоплазме при помощи так называемого **базального тела** (27 микротрубочек). Надо отметить, что на одном витке микротрубочки находится 13 молекул тубулина, которые *полярны*: у микротрубочек есть (+) и (-) концы, что важно для работы молекулярных моторов (в том числе в ходе функционирования *веретена деления* и *центриолей*).



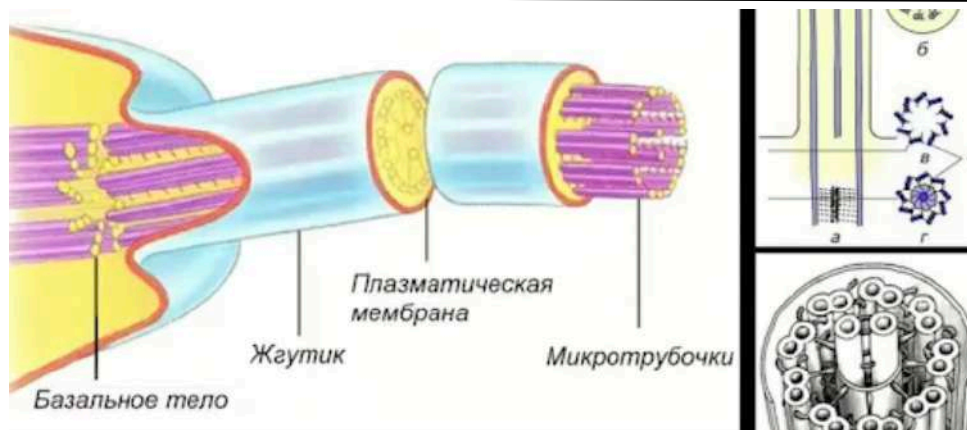


Рисунок 9.22. Эукариотический жгутик

Давайте ещё раз посмотрим на три главных типа цитоскелета (Рис. 9.23.):

- 1) **микрофиламенты** (актин – отмечен слева красным)
- 2) **промежуточные филаменты**
- 3) **микротрубочки** (тубулин – отмечен справа зелёным).

Функции цитоскелета подразумевают **опору, движение** (в том числе образование ложноножек за счёт выращивания дополнительных актиновых филаментов) **транспорт везикул и хромосом**, и так далее.

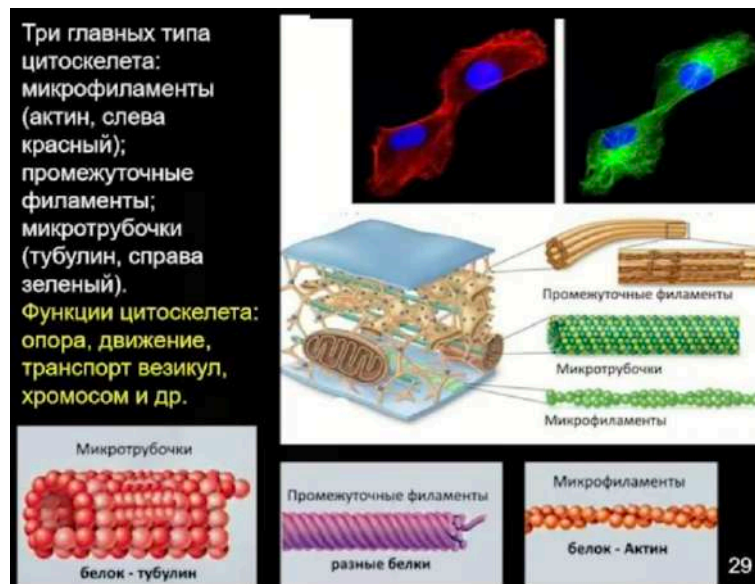


Рисунок 9.23. Типы цитоскелета

Кроме того, упомянутые ложноножки нужны для процесса фагоцитоза (Рис. 9.24.). В ходе этого процесса **актиновые нити** «поднимают» клеточную мембрану и

«захватывают» какую-то частицу (полезную или потенциально вредную). При пиноцитозе возникает маленькая ямочка в клетке, в которую захватывается капля жидкости с веществами. Наконец, существуют рецептор-опосредованный эндоцитоз, который характерен для факторов роста нервов, но также и для вирусов. Поэтому следует ещё раз подчеркнуть значимость цитоскелета не только как *опорной конструкции*, но и как системы фагоцитоза и средства движения клеток.

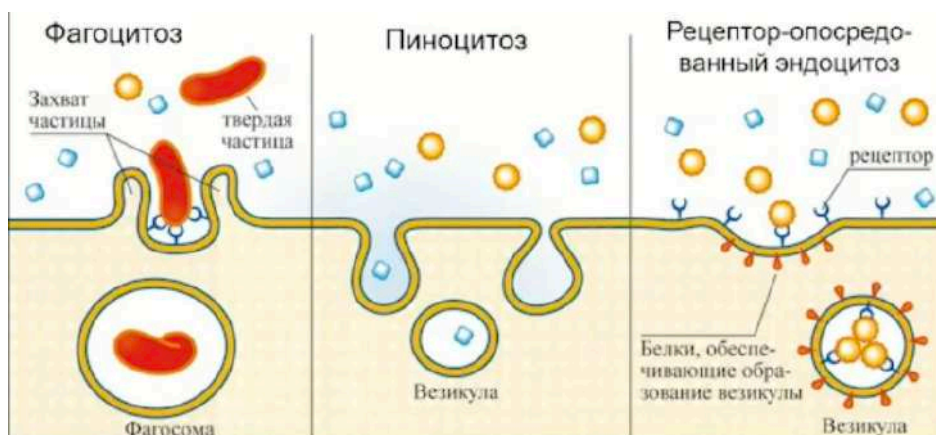


Рисунок 9.24. Механизмы «захвата» веществ клеткой

## Лекция 10. Митохондрии.

Сегодняшняя лекция посвящена **митохондриям** и тем процессам, которые на них завязаны. А это прежде всего **образование АТФ** и такие события, как **цикл Кребса** и **окислительное фосфорилирование**. Вообще митохондрии относятся к так называемым **двумембранным органоидам** клетки (кроме них, к этой категории также относятся пластиды). Помимо двумембранных структур, в клетке имеются **одномембранные органоиды**, такие как ЭПС, комплекс Гольджи, лизосомы, вакуоли, и так называемые **безмембранные структуры** (рибосомы, микротрубочки, микрофиламенты, центриоли).

Мы видим детальное изображение клетки, где можно отчётливо различить несколько митохондрий (Рис. 10.1.). **Наружная мембрана** митохондрии является **гладкой**, а **внутренняя мембрана** – **складчатой**. **Митохондрии** – это своего рода «**электростанции клетки**» (в нейронах большое количество митохондрий). В них завершается **окисление органических веществ** (прежде всего, глюкозы). При этом расходуется  $O_2$ , выделяется  $CO_2$ , и из АДФ (аденозиндифосфорная кислота) образуется **АТФ (аденозинтрифосфорная кислота)** при добавлении дополнительной фосфорной кислоты (реакция **запасания энергии**). Этим процессом управляют в большей степени особые **дыхательные ферменты**, расположенные на складках-кристах внутренней мембраны митохондрий (чем больше складок, тем эффективнее работает митохондрия).

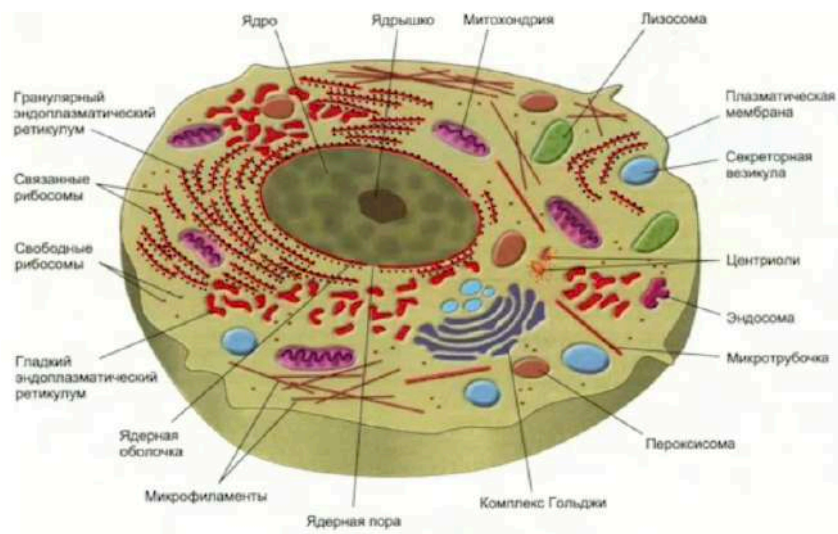


Рисунок 10.1. Строение клетки

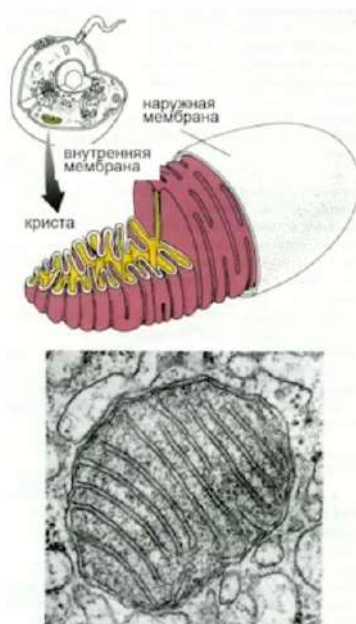


Рисунок 10.2. Изображения митохондрии

## Клеточный метаболизм

Ключевой процесс для получения АТФ – это **гликолиз** (разрушение глюкозы), который протекает в несколько этапов: сначала – в *цитоплазме*, затем – в *митохондриях* (куда поступает **пируват**, который вступает в реакции **цикла Кребса**). В результате получается *атомарный водород*, который «сгорает» на внутренней мембране митохондрий, соединяясь с кислородом и образуя *воду*. Полученная при этом *энергия* используется для синтеза АТФ. Обратный процесс – это **распад АТФ** с образованием **АДФ** и фосфата и **выделением энергии**, который происходит в любом месте клетки, где необходимо «привести в действие» *белки-насосы*, *ферменты* и тому подобное. По грубой оценке, наше тело за сутки синтезирует примерно столько АТФ, сколько мы сами весим. Но поскольку эти молекулы непрерывно распадаются до АДФ, а потом восстанавливаются, в каждый момент времени в нашем организме присутствует их оптимальное количество.

Давайте посмотрим на формулу АТФ (Рис. 10.3.). Мы видим *аденин*, *рибозу* и *три фосфорные кислоты*, между которыми присутствуют **макроэргические связи**, требующие больших затрат энергии для образования, но и **выделяющие много энергии при разрушении**. Собственно, в ходе первой такой связи АТФ превращается в АДФ, а в ходе второй – АДФ превращается в АМФ. Эти связи примерно равны по своей энергоёмкости (примерно 40 кДж/моль, но всё зависит от конкретных условий и концентраций). Что это за энергия? Это энергия очень быстро летящей фосфорной кислоты. На молекулярном уровне это удобно представлять в виде взаимодействия «бильярдных шаров», когда *фосфорная кислота ударяет белок, заставляя его*

выполнять какую-то полезную работу. При этом КПД не является абсолютным, и где-то 50% энергии рассеивается в виде тепла.

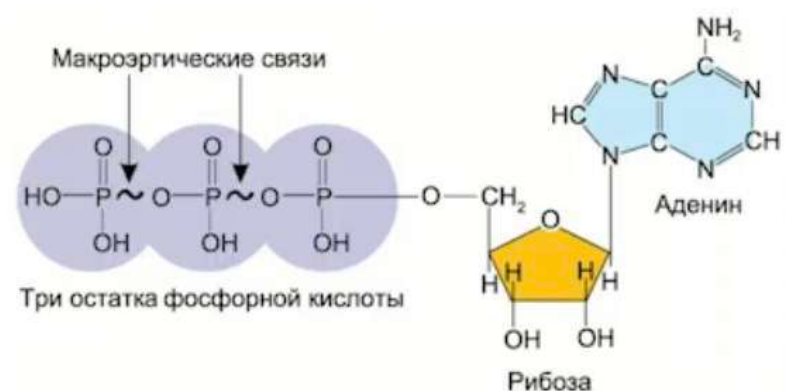


Рисунок 10.3. Формула АТФ



Рисунок 10.4. Макроэргические связи

Кроме АТФ, в наших клетках работает также **ГТФ – гуанозинтрифосфорная кислота**, которая является менее значимой в энергетическом плане. Сама идея о том, что можно *собрать кислоты в некий миниполимер*, очень полезна с точки зрения хранения энергии. Поэтому в клетках (в частности, в бактериальных) мы нередко встречаем так называемые **полифосфаты**, то есть *цепочки из фосфорных кислот*, как правило, присоединённые к какой-нибудь органической молекуле. Полифосфаты присутствуют в клетках эукариот и даже в клетках человека, и их используют как БАД.

Следующая схема наглядно показывает место АТФ в жизнедеятельности клетки (Рис. 10.5.). Прежде всего, речь идёт о процессах превращения органических веществ – **метаболизме**. В нём есть составляющая, именуемая **катаболизмом** (происходит *синтез* и пластический обмен), а есть также **анаболизм** (происходит *распад* и энергетический обмен). Допустим, с пищей *поступают белки, жиры и углеводы*. Далее происходит катаболизм, в ходе которого соединения *расщепляются на мономеры*: аминокислоты,



моносахариды, глицерин, жирные кислоты. Далее, после первичного переваривания, эти *мономеры начинают вторично разрушаться и окисляться*, соединяясь с кислородом (здесь ключевую роль играют митохондрии). Таким образом, *синтезируется АТФ* с выделением углекислого газа и воды. Полученная АТФ используется далее уже для *синтеза необходимых организму белков, жиров и углеводов* (пластический обмен) и превращается в АДФ. Энергетический круговорот является важнейшей составляющей нашего метаболизма.



Рисунок 10.5. Место АТФ в метаболизме клетки

## Строение митохондрии

**Митохондрия** (от греч. митос – *нить* и хондрос – *крупинка*) по размеру примерно схожа с бактерией (диаметр около 1 мкм, а длина – от 1 до 7 мкм), поэтому её можно разглядеть в световой микроскоп. *Митохондрии есть у подавляющего большинства клеток эукариотов* (простейших, растений, грибов и животных). Многие *простейшие* (эвглена, хлорелла, трипаносома) имеют лишь *одну гигантскую митохондрию*, а *ооциты* и *амёбы* содержат *300-500 тысяч митохондрий*. У *кишечных анаэробных амёб* и некоторых других паразитических простейших *митохондрий нет*. В клетках наиболее активных тканей и органов животных содержатся сотни и тысячи митохондрий (печень, почки, сердце, мозг).

На схеме, изображающей митохондрию, мы видим **гладкую наружную мембрану** и **складчатую внутреннюю мембрану** (Рис. 10.6.). Ещё раз повторим, что складки необходимы для увеличения площади посадки дыхательных ферментов. Пространство внутри митохондрии называется **матриксом**. Но есть также зона **межмембранного пространства**, которая имеет большую значимость для процессов окислительного фосфорилирования. Надо также заметить, что митохондрии имеют симбиотическое происхождение, о чём свидетельствует наличие у них **кольцевых молекул ДНК** (2-10 копий) и всего аппарата репликации/транскрипции/трансляции. У

них также присутствуют собственные **рибосомы** (меньше по размеру). Наследование митохондриальной ДНК почти всегда проходит по материнской линии (митохондрии сперматозоидов при оплодотворении обычно разрушаются).

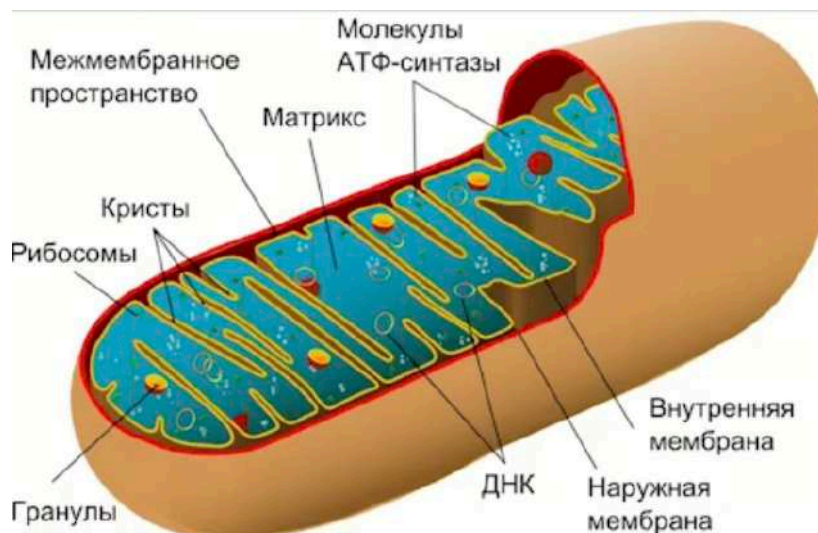


Рисунок 10.6. Схема строения митохондрии

На другой картинке мы видим *комплекс дыхательных ферментов* (соединённых с ферментом **АТФ-синтетазой**, заряжающей АДФ фосфатом), сидящих на матриксе митохондрии (Рис. 10.7.). У человека митохондриальная ДНК содержит всего 37 генов: 2 гена – *rРНК* (16S и 12S), 22 гена – *mРНК* и 13 генов – *белки-ферменты* (окислительное фосфорилирование: НАДН-дегидрогеназы, цитохромы, АТФ-синтазы). При этом сотни типов белков дополнительно поступают в матрикс митохондрии из цитоплазмы. Поэтому мембраны митохондрий обладают большим количеством транспортных систем (*порины, транслоказы* и другие виды транспорта).

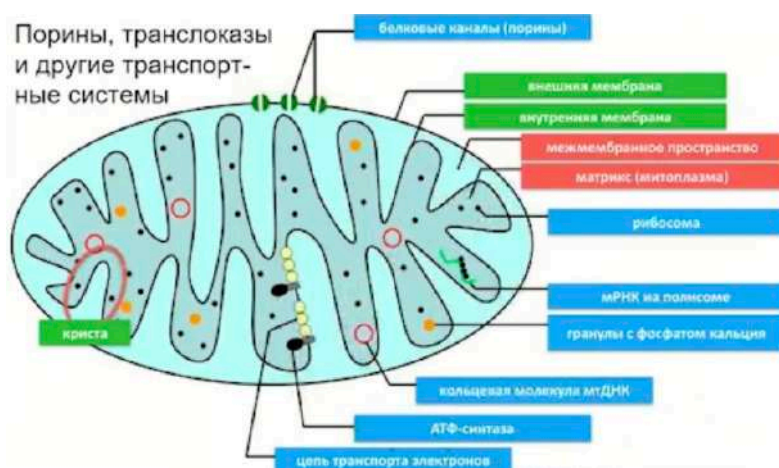


Рисунок 10.7. Митохондриальная структура

Одним из ключевых моментов молекулярного транспорта в данном случае выступает транспорт АТФ (Рис. 10.8.) из матрикса в цитоплазму. Оказывается, что там работает молекула **креатина**, которая получает фосфат от АДФ и превращается в **креатин-фосфат** в *межмембранном пространстве*, а затем его энергия используется в обратном превращении АДФ в АТФ уже *в цитоплазме*. Роль креатина в транспорте АТФ в мышцах и мозге достаточно велика. Наряду с этим, креатин используется в качестве БАД и лекарственного средства. Его молекула образуется с участием трёх аминокислот: *аргинина, глицина и метионина*.



Рисунок 10.8. Транспорт АТФ

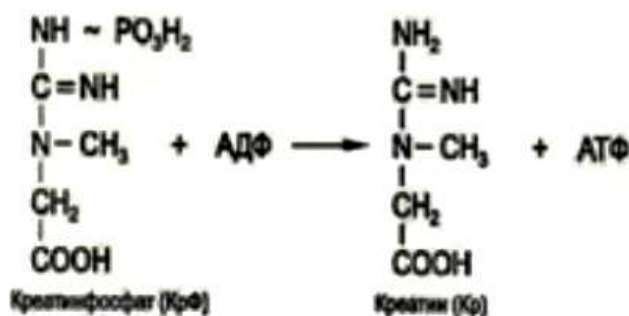


Рисунок 10.9. Креатин

## Теория симбиогенеза

В прошлый раз мы обсуждали возможные версии происхождения митохондрий. Мы узнали, как современная наука представляет себе образование *эндоплазматической сети, ядерной оболочки и комплекса Гольджи*. Речь также шла о том, что в какой-то момент древняя *эукариотическая клетка стала захватывать аэробные бактерии* для симбиоза (например, для защиты от активных форм кислорода). Так возникали своего рода вакуоли, в которых поселялась бактерия. Поэтому *наружная мембрана*

митохондрии схожа с мембранами других органоидов, а *внутренняя мембрана* больше напоминает мембрану бактерий. После этого часть таких клеток смогла дополнительно захватить *цианобактерии*, и так возникли **хлоропласты** (так появились растения).

**Теорию симбиогенеза** (Рис. 10.10.) долгие годы развивала исследовательница *Линн Маргулис* (1938-2011), которая предлагала считать симбиотическим органоидом также и **жгутики** (возможно, в дополнительное сопряжение с древними эукариотическими клетками вступили *спирохеты*). Зачем же вообще был нужен симбиоз? Видимо, важным фактором стала защита от кислорода. Фотосинтез имеет свою долгую эволюцию, и исходно он шёл *без выделения кислорода*. Затем появился более эффективный *кислородный вариант* (наряду с появлением надёжного источника протонов для синтеза глюкозы). Со временем возникли **аэробные бактерии**, которые способны жить при достаточно высокой концентрации бактерии. А крупные **анаэробные клетки** вступили с ними в симбиоз, что обусловило появление митохондрий в качестве защитного механизма. На следующем этапе каким-то образом гены из бактерии (которая стала митохондрией) стали включаться в основную ДНК клетки.

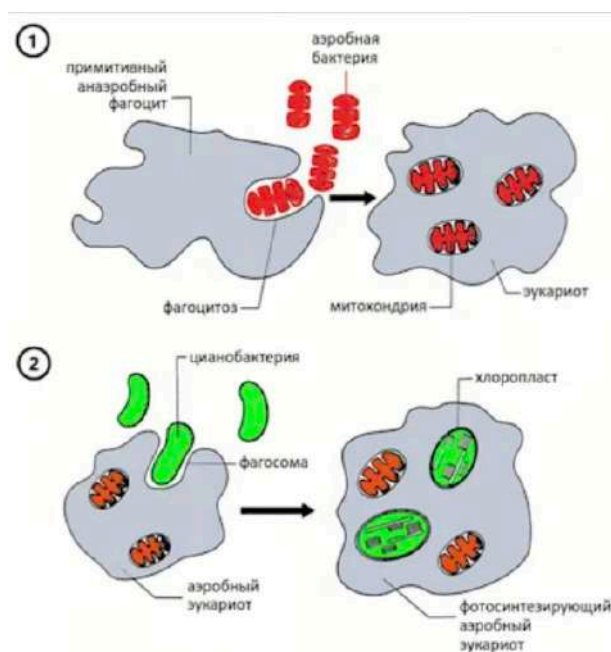


Рисунок 10.10. Этапы симбиогенеза

Следует перечислить доказательства симбиогенеза:

1. Митохондрии и пластиды имеют **две полностью замкнутые мембраны**: внешняя сходна с мембранами вакуолей, а внутренняя – с мембранами бактерий.



2. И митохондрии, и пластиды **размножаются делением** (могут делиться независимо от деления клетки путём появления перегородки, отшнуровывания) и **не образуются из других органоидов**.

3. Генетический материал митохондрий и пластид – **кольцевая ДНК, не связанная с гистонами**. По доле пары ГЦ ДНК митохондрий и пластид **ближе к ДНК бактерий**, чем к ядерной ДНК эукариот.

4. Митохондрии и пластиды имеют **свой аппарат синтеза белка** (рибосомы и прочее).

5. **Рибосомы прокариотического типа** (более мелкие, и по строению 16S РНК близки к бактериальным)

6. Некоторые белки митохондрий и пластид **похожи по своей первичной структуре на аналогичные белки бактерий** и не похожи на соответствующие белки цитоплазмы.

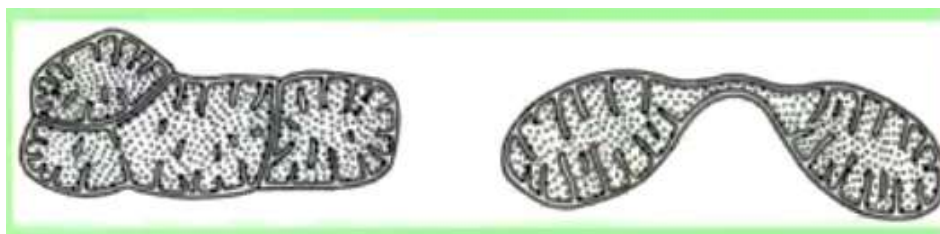


Рисунок 10.11. Размножение митохондрий

Хотя стоит признать, что не все проблемы данной теории решены. В частности, мы видим, что *в ДНК митохондрий присутствуют интроны* (чего обычно нет у бактерий). Не ясно также, как *гены митохондрий и пластид «перетекали» в ядерную ДНК* (в итоге в самих органоидах осталось очень мало генов). Кроме того, до конца не понятно, *что за клетка была исходным «эукариотом», запустившим симбиогенез* (возможно, шёл не захват, а формирование ложноножек).

Тем не менее, мы открываем в природе всё больше примеров так называемого **вторичного эндосимбиоза** – *захвата эукариотическими клетками других эукариотов или прокариотов* (порой с сохранением явных компонентов клеточной стенки). Например, можно встретить *три мембраны хлоропласта в случае эвглены*: две как у зелёной водоросли, а наружная – как у трипаносомы.

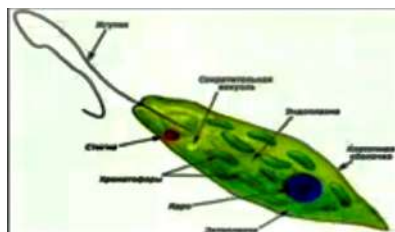


Рисунок 10.12. Эвглена зелёная



Далее от обсуждения самой митохондрии следует перейти к тому, как протекает гликолиз, а затем цикл Кребса и окислительное фосфорилирование. Существует **энергетический обмен** (диссимиляция) и **пластический обмен** (ассимиляция). Полученная извне энергия используется для синтеза необходимых веществ. Белки синтезируются в ходе пластического обмена, но белки также необходимы и для протекания обоих типов обмена. Это справедливо и в отношении прочих биополимеров (липидов, углеводов, нуклеиновых кислот). Энергетический обмен у **гетеротрофов** (животных, грибов и многих бактерий) основан на потреблении *готовых органических веществ* (мономеров и полимеров). **Автотрофы** используют *неорганические источники энергии*. Соответственно различаются **автотрофный способ питания** и **гетеротрофный способ питания**.



Рисунок 10.13. Взаимосвязь энергетического и пластического обмена

Автотрофы делятся на **фототрофы** (потребляют свет – *бактерии, растения*) и **хемотрофы** (окисляют неорганические вещества – *бактерии и архебактерии*). К гетеротрофам относятся **паразиты, сапротрофы, симбионты** и **хищники** (*бактерии, грибы, животные*). Во всяком случае, гетеротрофные организмы получают некие органические вещества, разрушают их (в том числе, с участием кислорода – роль митохондрий) и получают *АТФ*, которая расходуется на *пластический обмен* и *синтез необходимых веществ* (Рис. 10.15.). К отходам обменного процесса относятся *вода, углекислый газ, аммиак и мочевины, сульфаты (S), фосфаты (P)* и другие.



Рисунок 10.14. Автотрофы и гетеротрофы



Рисунок 10.15. Гетеротрофный тип питания

Теперь, возвращаясь к митохондриям, мы говорим о процессах, связанных с выделением энергии, следовательно, необходимо перечислить этапы энергетического обмена:

- 1) **Подготовительный** – *пищеварение* в ЖКТ, лизосомах (энергия не запасается)
- 2) **Бескислородный этап** (анаэробное дыхание) – **гликолиз**

### 3) Кислородный этап (аэробное дыхание) – цикл Кребса (лимонной кислоты) и окислительное фосфорилирование (с участием $O_2$ )

Для того, чтобы пошли последние процессы, необходимо подготовить более крупные молекулы для того, чтобы митохондриальные ферменты могли с ними справиться. Для этого *полимер разбивается на мономеры*, которые *разлагаются в процессе гликолиза*. Например, в случае молекулы глюкозы продукт в виде пирувата поступает в митохондрии и попадает в *цикл Кребса*, основным продуктом которого является *атомарный водород*. Он поступает к дыхательным ферментам внутренней мембраны митохондрий, где протекает *окислительное фосфорилирование*. Иными словами, происходит *присоединение фосфата к АДФ с получением АТФ* при участии кислорода.

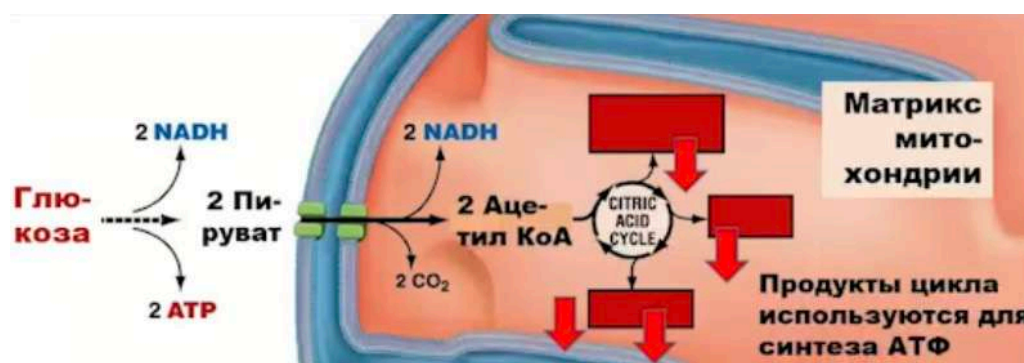


Рисунок 10.16. Этапы энергетического обмена

## Гликолиз

Теперь мы пройдемся по конкретным этапам более подробно. **Гликолиз** протекает *без кислорода в цитоплазме*. Так разрушение 1 молекулы глюкозы ( $C_6H_{12}O_6$ ) даёт 2 молекулы пирувата ( $C_3H_4O_3$ ) и 2 молекулы АТФ, и при этом примерно *40% энергии запасается*, а 60% рассеивается в форме тепла. Гликолиз протекает в 10 стадий, на каждой из которых работает свой фермент. Ключевой фермент гликолиза – это **фосфофруктокиназа**, которая регулирует скорость всего процесса. В реакциях с **фосфоглицераткиназой** и **пируваткиназой** образуется АТФ. Водород, отщепившись от глюкозы, ловится особыми молекулами **НАД** (для сохранения атомарного водорода) и переправляются на получение АТФ или на иной биосинтез.

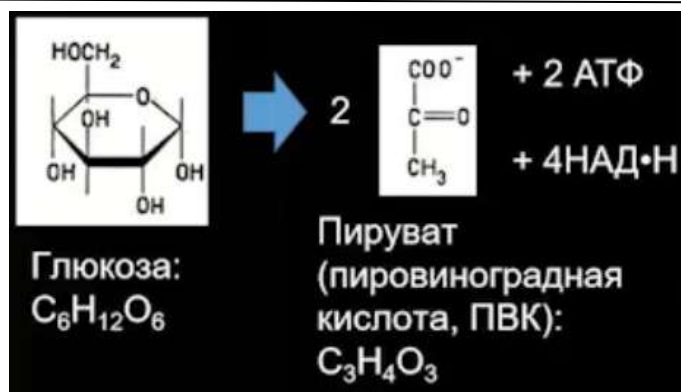


Рисунок 10.17. Разложение глюкозы с образованием АТФ

Если поверхностно пройтись по цепочке из 10 реакций гликолиза, то мы увидим следующие события:

- 1) «активация» глюкозы за счёт фосфорилирования (тратится энергия АТФ).
- 2) гексоза «разваливается» на две триозы – глицеральдегидофосфаты
- 3) глицеральдегидфосфаты дополнительно присоединяют фосфорную кислоту и отдают атомарный водород НАД (**никотинамидадениндинуклеотид** – молекула-ловушка для атомарного водорода)
- 4) синтез двух молекул АТФ с образованием пирувата или молочной кислоты ( $C_3H_6O_3$ )

В составе НАД два нуклеотида, соединённых обычной связью через *фосфорные кислоты*. В его составе виден аденин и производная никотиновой кислоты (-ОН-группа заменена на аминогруппу) – **витамин В3**. НАД – вещество из группы *коферментов*.

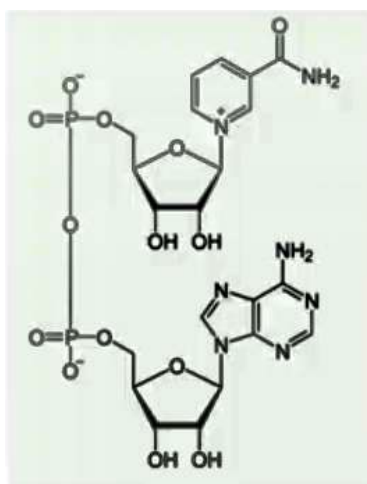


Рисунок 10.18. Формула НАД

Процессов, аналогичных гликолизу, довольно много. Очень часто их обозначают термином **брожение** (спиртовое, молочнокислое, маслянокислое, лимоннокислое). В отсутствие кислорода это эффективный способ извлечения некоторого количества энергии из глюкозы. В частности, в ходе *спиртового брожения* получаются две молекулы *этанола* вместе с двумя молекулами *углекислого газа* и *АТФ*. **Квашение** также является вариантом молочнокислого брожения.

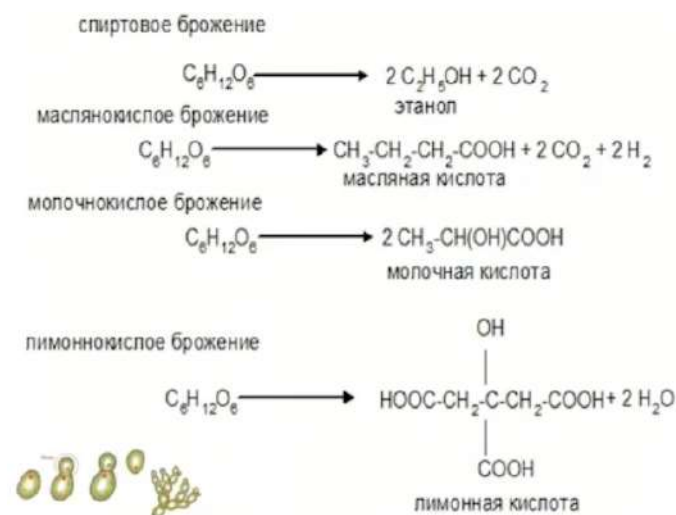


Рисунок 10.19. Примеры реакций брожения

Кислородный этап энергетического обмена протекает в 2 шага:

- 1) **цикл Кребса** (матрикс митохондрий)
- 2) **окислительное фосфорилирование** (кристы митохондрий)

Для того, чтобы произошёл цикл Кребса, **пируват** необходимо затасщить через наружную и внутреннюю мембраны митохондрии и запустить на специфические ферменты. Пируват соединяется с *коферментом А*, а при этом выделяется  $CO_2$  с получением **ацетил-КоА**. В целом, кислородный этап позволяет получить **36 молекул АТФ** на одну молекулу глюкозы.



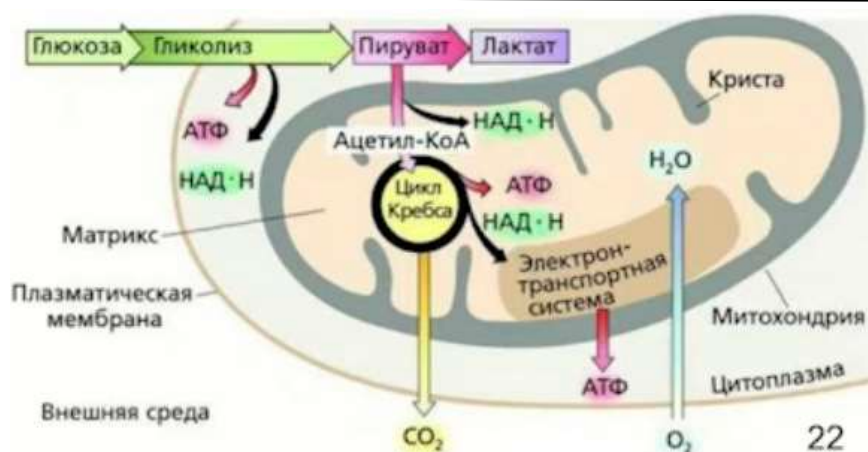


Рисунок 10.20. Цикл Кребса

Про цикл Кребса мы поговорим чуть позже, а сейчас давайте посмотрим на **КоА** (Рис. 10.21.). В его составе мы обнаруживаем **адениловую кислоту, пирофосфат, пантотеновую кислоту (витамин В5) и меркапто-этанолламин**. Когда мы говорили о **витаминах**, мы замечали их **коферментную роль**: они *помогают белкам-ферментам реализовывать те или иные реакции* (в случае КоА переносятся остатки уксусной кислоты).

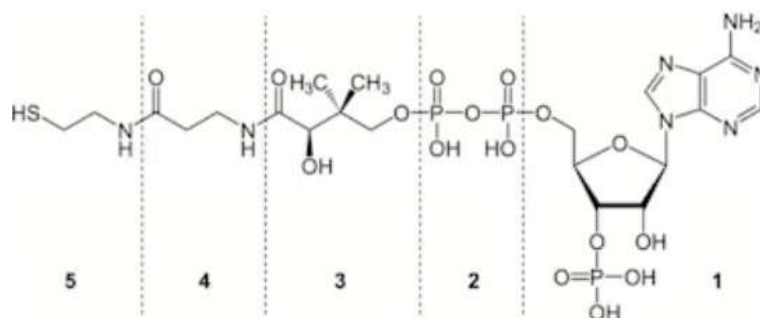


Рисунок 10.21. Кофермент А

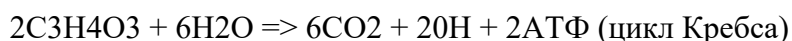
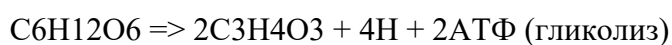
## Цикл Кребса

Собственно, сам цикл Кребса знаменуется тем, что от пирувата отрывается **углекислый газ**, и остаток **уксусной кислоты** соединяется через серу с КоА. Этот комплекс в виде **ацетил-КоА** поступает в начало цикла. Речь идёт о **повторяющейся молекулярной процедуре**, в ходе которой молекула (продукт присоединения чего-то извне) проходит цепочку реакций с получением исходной молекулы, которая опять присоединяет что-то извне. В цикле Кребса такой молекулой-предшественником реакций является **щавелево-уксусная кислота**, имеющая в составе **4 атома углерода**. Именно на ЩУК перескакивает с КоА остаток уксусной кислоты (у которого **2 атома углерода**), и образуется цитрат (**лимонная кислота – 6 атомов углерода**).

Эта реакция запускает дальнейшую цепочку событий. Цитрат вступает в ряд реакций, отдавая *две молекулы CO<sub>2</sub>* и *атомарный водород* (НАД, ФАД) с образованием ЦУК, которая вновь *связывает ацетат*. Так образуется **ГТФ**, способная превращаться в **АТФ**. Цикл замыкается (Рис. 10.22.). По сути в ходе цикла два пирувата (для 1 молекулы глюкозы) разрушаются, и производится ряд продуктов:

- 6 атомов CO<sub>2</sub> (2 при соединении с КоА и 4 – в цикле)
- 12 НАДН + 4 ФАДН<sub>2</sub>
- 2 ГТФ (могут стать АТФ)

Ниже следуют химические записи, отражающие первичное понимание данных процессов:



Итак, *глюкоза* проходит через гликолилиз с образованием 2 молекул *пирувата*, 4 *атомарных водородов* и 2 молекул *АТФ*. Далее пируват вступает в цикл Кребса, но для того, чтобы довести углерод до состояния углекислого газа требуется *кислород*, забираемый у *воды*. В итоге образуется дополнительный *атомарный водород* (20) и 2 *молекулы АТФ*. В сумме мы имеем **24Н** – топливо для последнего этапа (окислительное фосфорилирование).

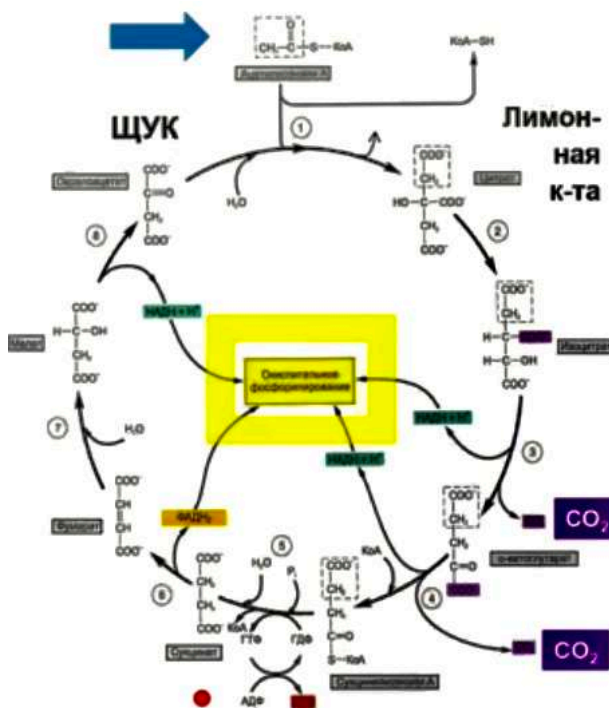


Рисунок 10.22. Общая схема цикла Кребса

Завершая разговор о цикле Кребса, давайте посмотрим на структуру **ФАД** (Рис. 10.23.). **Флавинадениндинуклеотид** содержит основную часть в виде **рибофлавина** (витамин В2). ФАД является важнейшим участником переноса атомарного водорода, присоединяя его к азотам внутри своих гетероциклов.

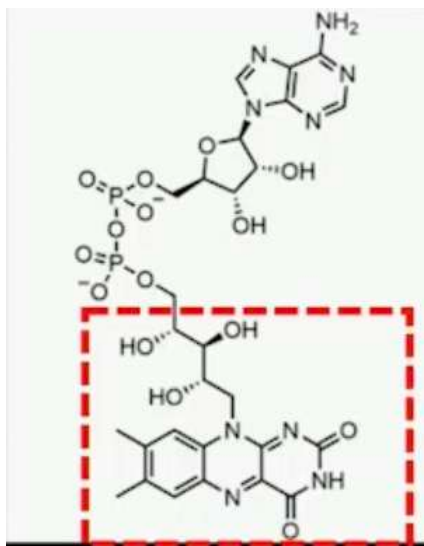


Рисунок 10.23. Формула ФАД

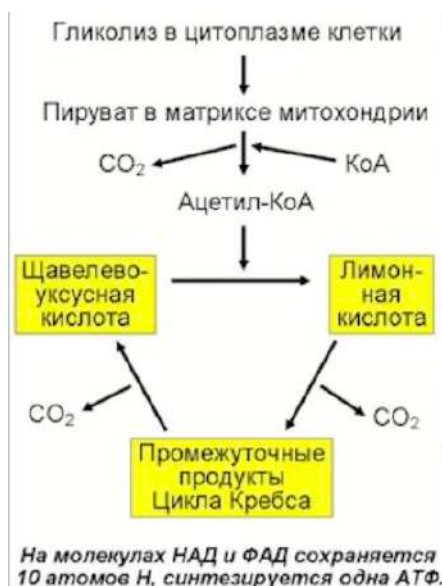


Рисунок 10.24. Сумма процессов цикла Кребса

Ханс Кребс открыл ключевые элементы этой системы ещё в 30-40-е годы 20 века, получив Нобелевскую премию в 1953 году. На данный момент известно, что в цикл Кребса могут вступать и другие органические молекулы: фрагменты жирных кислот, аминокислоты, лишённые аминогрупп, и другие. Кроме того, из цикла могут выводиться различные продукты (пластический обмен = биосинтез).

## Окислительное фосфорилирование

Мы подошли к завершающей части приключений атомарного водорода. Несущие атомы Н молекулы **НАДН** и **ФАДН<sub>2</sub>** взаимодействуют с особой цепью ферментов, находящихся на внутренней мембране митохондрии. Эти ферменты (железо- и медьсодержащие **цитохромы** и другие) называют «дыхательными». Они отрывают от атомов Н электроны (в матриксе митохондрии остаются ионы Н<sup>+</sup>) и начинают передавать их друг другу. Двигаясь по цепи дыхательных ферментов, электроны постепенно *теряют энергию*, которая расходуется на выкачивание ионов Н<sup>+</sup> из матрикса в межмембранное пространство. Таким образом там создаётся *кислая среда*, где много положительных зарядов. В матриксе остаются одинокие –ОН-группы, поэтому там происходит *защелачивание среды с отрицательными зарядами*.

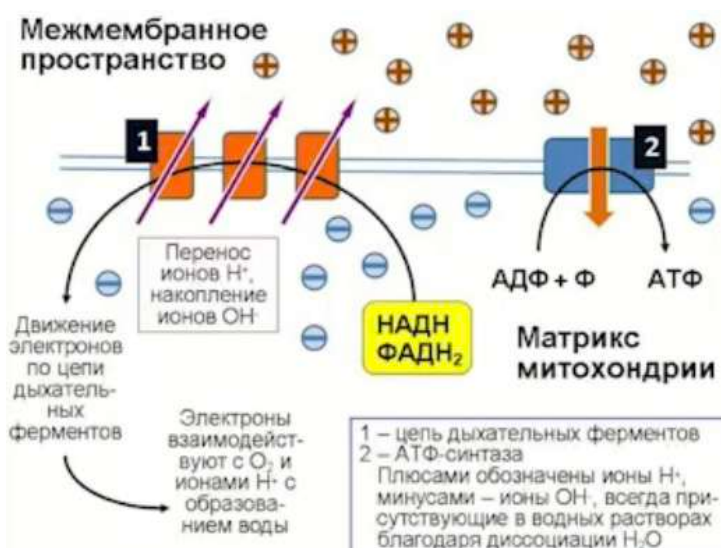


Рисунок 10.25. Схема окислительного фосфорилирования

При достижении достаточно большой разницы электрических потенциалов (около 0,2 В), в игру вступает фермент **АТФ-синтетаза**, и те ионы водорода, которые оказались в межмембранном пространстве, начинают *притягиваться к своим ОН-парам* и *возвращаться в матрикс*. АТФ-синтетаза использует эту *энергию возврата ионов водорода* для того, чтобы соединить между собой АДФ и фосфат. Таким образом, в круговороте водорода в итоге получается **АТФ** – главный продукт **окислительного фосфорилирования**.

А где же **кислород**? Он необходим для того, чтобы тот электрон водорода, который проскочил по цепи дыхательных ферментов, ничему не навредил. Иными словами, в конце дыхательной цепи необходима *молекула-ловушка O<sub>2</sub>*, куда садится электрон, и возникает *отрицательно заряженная частица O<sub>2</sub><sup>-</sup>*, которая на следующем шаге соединяется с ионами Н<sup>+</sup>, образуя **воду**. На следующем рисунке показаны

ферментные комплексы дыхательной цепи (Рис. 10.26.). Видно, как НАДН отрувает электрон, который следует по цепочке. Чуть позже присоединяется ФАДН<sub>2</sub>, поэтому даёт чуть меньше энергии. *Выкачанные* в межмембранное пространство ионы водорода затем *закачиваются обратно* через АТФ-синтазу.

Суммарное уравнение окислительного фосфорилирования выглядит следующим образом:  $24\text{H} + 6\text{O}_2 \Rightarrow 12\text{H}_2\text{O} + 34\text{АТФ}$ .

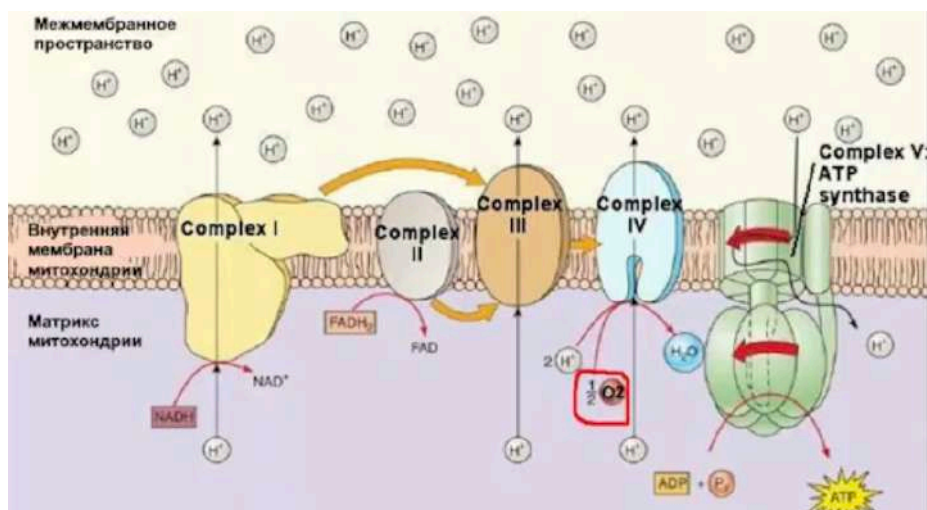


Рисунок 10.26. Ферментные комплексы дыхательной цепи

Если подводить итоги, то, во-первых, следует отметить множественную функцию водорода:

- 1) в *атомарной форме* (будучи связан с НАД и ФАД) служит **источником электронов для дыхательных ферментов**
- 2) в *ионной форме* накапливается в межмембранном пространстве и **приводит в действие АТФ-синтазу**
- 3) в *ионной форме* также **связывает активированный** («поймавший» электрон) **кислород** с образованием воды (без такого связывания очень активный ион O<sub>2</sub> может повреждать структуры клетки)

У **бактерий аэробов** (эволюционных предшественников митохондрий) *цепь дыхательных ферментов расположена на клеточной мембране*. В ходе её работы происходит транспорт ионов H<sup>+</sup> из цитоплазмы наружу (с последующим возвращением через «ротатор» АТФ-синтазы). Это очень *древняя система вращения*, которая, кстати, родственна вращательной системе жгутика.

Итак, **цикл Кребса** способен произвести *2 молекулы АТФ*, а **окислительное фосфорилирование** – до *34 молекул АТФ* на одну молекулу глюкозы. С учётом



---

гликолиза это значение увеличивается ещё на 2, а «идеальное» суммарное уравнение распада глюкозы выглядит так:  $C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \Rightarrow 6CO_2 + 6H_2O + 38ATФ$ . Однако, в реальных условиях *выход АТФ не превышает 30-32 молекулы* на одну молекулу глюкозы. Одна из причин тому – *не все НАДН и ФАДН<sub>2</sub> взаимодействуют с дыхательными ферментами*. Да и кроме того, *часть атомарного водорода расходуется на синтез различных органических молекул*. Вклад НАДН и ФАДН<sub>2</sub> в сумму «34 АТФ» окислительного фосфорилирования рассчитывается сложным образом, поскольку электроны *НАДН несут существенно больше энергии, чем электроны ФАДН<sub>2</sub>*. У некоторых прокариот цепь переноса электрона может завершаться не на кислороде. Тогда говорят о **бескислородном дыхании** (восстановление серы, железа, азота и других; сброс «лишней» энергии).

## Лекция 11. Пластиды. Фотосинтез. Хемосинтез.

От рассмотрения митохондрий мы переходим к **пластидам, хлоропластам и фотосинтезу**. Мы опираемся на прошлые лекции, когда мы проходили строение клеток и узнали, что в клетке имеются различные органоиды: *безмембранные, одномембранные и двумембранные*. Так вот, к последним относятся **митохондрии и пластиды**, которые имеют *симбиотическое происхождение* и являются результатом взаимовыгодного вхождения в древнюю эукариотическую клетку *аэробных бактерий и цианобактерий*. Митохондрии есть в клетках всех царств, а вот наличие пластид характерно для высших растений и водорослей. Отличить растительную клетку от животной можно по наличию **клеточной стенки**. Также мы видим **хлоропласты** и такие характерные элементы, как крупная **вакуоль** и **плазмодесмы** (специальные проходы, пронизывающие клеточные мембраны и стенки и позволяющие растительным клеткам взаимодействовать друг с другом).

### Устройство пластид

Прежде всего нас будет интересовать то, как устроены пластиды (прежде всего, хлоропласты) и то, как протекает процесс **фотосинтеза** – основного способа попадания органических молекул в биосферу Земли.

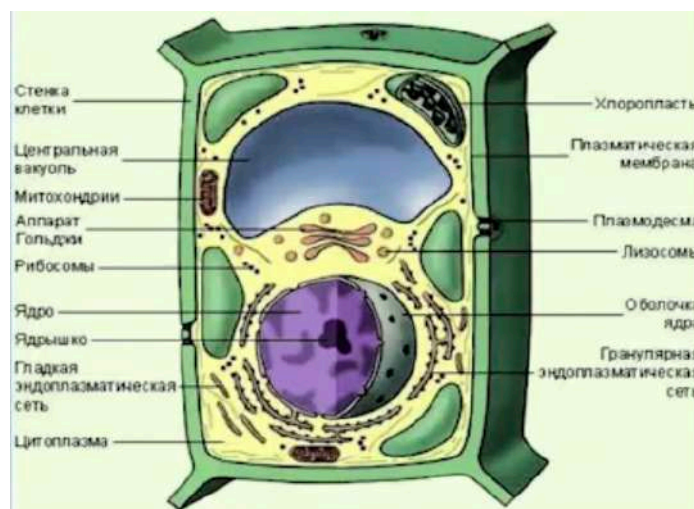


Рисунок 11.1. Строение растительной клетки

Пластиды бывают различных видов: *хлоропласты, хромопласты, лейкопласты* и другие. Главная функция хлоропластов – *фотосинтез*, при котором используются **пигменты-хлорофиллы**, улавливающие энергию солнечного света (электромагнитные волны). В строении хлоропласта выделяются **наружная и внутренняя мембраны** (гладкие), **строма** (аналог цитоплазмы), внутри которой находятся молекулы **кольцевой**

ДНК. Кроме того, заметны мембранные фотосинтезирующие структуры, образованные **тилакоидами**, которые расположены стопками (**гранами**). Ещё мы наблюдаем здесь **рибосомы** (в частности, сидящие на аналоге ЭПС), поскольку пластиды обладают собственным аппаратом транскрипции / трансляции и синтезируют собственные белковые молекулы. На изображении ещё показаны **липидные капли**, **зёрна крахмала** и, наконец, **ламеллы** («стромальные тилакоиды»). Зелёный цвет пространства внутри пластиды обусловлен наличием *зелёного светочувствительного пигмента хлорофилла*, участвующего в фотосинтезе.

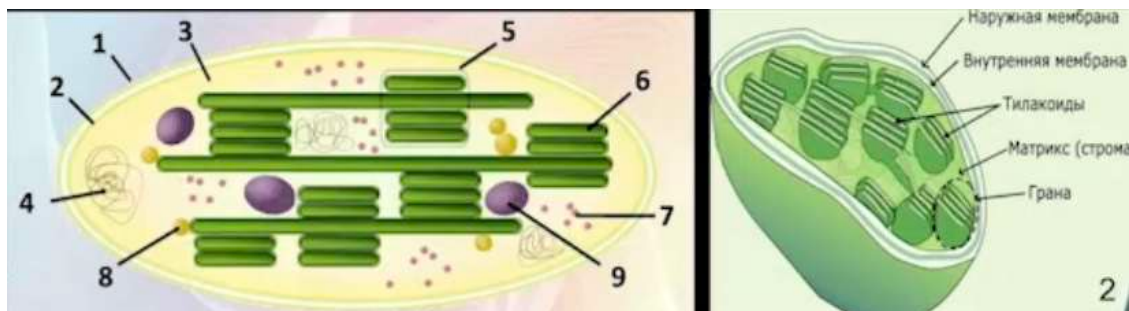


Рисунок 11.2. Строение пластиды (хлоропласта)

Далее мы можем увидеть изображения различных пластид с характерными деталями (Рис. 11.3.). Если пластида, вместо хлоропластов, наполнена *крахмальными зёрнами*, получается **лейкопласт**. Их много, например, в клубнях картофеля. Наличием лейкопластов характеризуется запасающая ткань растений. Мы видим и **хромопласты**, где возникают мембранные *капли жира с пигментами* (каротиноидами). Наличие хромопластов обуславливает окраску лепестков и других частей растений. Обо всех этих пластидах мы ещё поговорим в курсе «Ботаники», но сейчас наша задача – усвоить цитологическое строение данных органоидов.

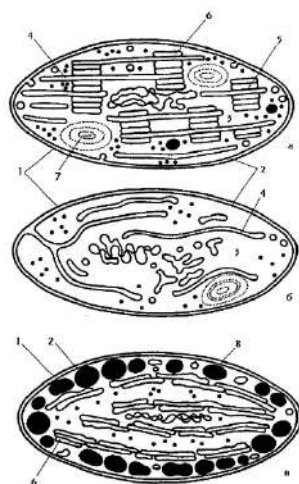


Рисунок 11.3. Различные пластиды

Ещё раз напомним себе, что возникновение двумембранных структур явилось результатом так называемого симбиогенеза. Так древняя эукариотическая клетка захватила аэробную бактерию (появление митохондрий). А атмосферный кислород появился в результате фотосинтеза, который изобрели цианобактерии. Эукариотическая клетка также вступила с ними в симбиоз, и возникли пластиды. Далее оказалось, что в ходе эволюции растений и простейших «захватываться» могли также зелёные водоросли – это пример вторичного эндосимбиоза.

Дальше нам нужно посмотреть, как устроена **цианобактерия**, которую захватывала древняя эукариотическая клетка (Рис. 11.4.). Во-первых, надо заметить, что цианобактерии являются грамтрицательными (имеют две мембраны, между которыми расположена муреиновая клеточная стенка). Цианобактерия может иметь жгутики. Внутри цитоплазмы мы видим ламеллы-тилакоиды с комплексами различных светочувствительных пигментов, («фикобилисомы»). Кстати, наличие пигментов разной чувствительности расширяет диапазон реакции на электромагнитные волны разной длины и позволяет полнее использовать энергию света. Замкнутое мембранное пространство позволяет эффективно использовать свет и превращать его в **АТФ**, задействуя разные концентрации ионов водорода и АТФ-синтетазу. В центральной зоне расположен **нуклеоид с ДНК** (нуклеоплазма), а также дополнительные включения в виде **цианофицина** (полимер аспартат + аргинин, отвечающий за запас азота). Далее видим **газовые вакуоли** (обеспечивают плавучесть) и **карбоксисомы** (которые содержат RubisCO и карбоангидразу: темновая стадия фотосинтеза), **рибосомы** и наружный **слизистый чехол**.

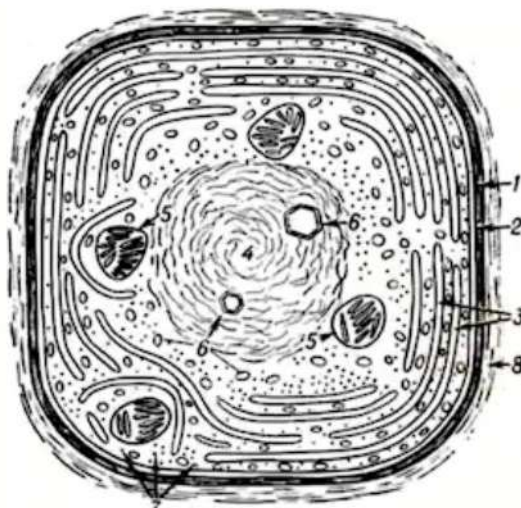


Рисунок 11.4. Цианобактерия

В ДНК хлоропластов остаются порядка 100 генов, которые обеспечивают, во-первых, процессы транскрипции / трансляции, а также синтез ряда базовых белков,

участвующих в световой и темновой стадиях фотосинтеза. Именно на мембранах тилакоидов находятся комплексы светочувствительных пигментов в компании со специальными белками (Рис. 11.5.). Ну и наряду с **хлорофиллами** (*жирорастворимыми пигментами*) здесь присутствуют также *водорастворимые пигменты*, которые по своей структуре ближе к *родопсину* (белок + светочувствительная часть): **фикоцианин**, **фикоэритрин**, **фикоэритроцианин** и другие. Но ключевую роль играют всё же жирорастворимые пигменты, имеющие *гемовую «головку»* (с магнием) и *углеводородный хвост*, с помощью которого можно связываться с мембраной или белковыми молекулами. Разнообразие пигментов важно, поскольку условия обитания (например, водная среда) могут быть не самыми благоприятными для поглощения света.

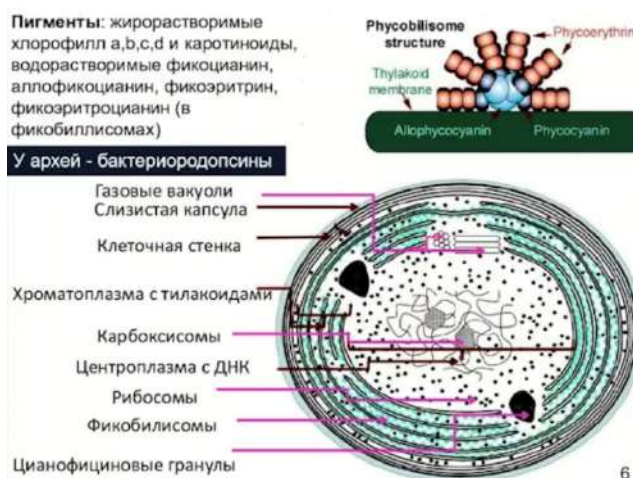


Рисунок 11.5. Строение цианобактерии

Ещё одна группа прокариотов, **архей**, используют для фотосинтеза так называемые **бактериородопсины**, которые имеют ряд сходств с человеческими родопсинами. Когда на них падает свет, там работает *ретиаль*, и запускается процесс прокачки ионов водорода, которые дальше может использовать АТФ-синтетаза. Однако, богатейший мир бактериальных ферментов не входит в школьную программу, поэтому двигаемся дальше. На уровне 5-6 класса **фотосинтез** обозначается как процесс, когда растение берёт *углекислый газ* и *воду*, и, с использованием *энергии солнечного света*, создаёт *глюкозу* с побочным продуктом в виде *кислорода*. Уравнение фотосинтеза зеркально противоположно ситуации, когда глюкоза окисляется с использованием кислорода:  $6\text{CO}_2 + 6\text{H}_2\text{O} \Rightarrow \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6\text{O}_2$ .

На нашей планете уже пару миллиардов лет органические молекулы попадают в биосферу именно таким способом (синтез глюкозы). А дальше эту глюкозу могут использовать сами *растения*, а также *животные*, которые их поедают. Поэтому налицо зеркальность пластического и энергетического обмена в общей картине метаболизма.



Соответственно, необходимо также осознать взаимосвязь работы **митохондрий** (использование кислорода) и **пластид** (выделение кислород).

## Стадии фотосинтеза

Конечно, уравнение фотосинтеза в таком виде чудовищно упрощено, но прежде всего надо понять, что в него упакованы две стадии фотосинтеза:

- **Световая стадия** («фотолиз воды»):  $12\text{H}_2\text{O} \Rightarrow 6\text{O}_2 + 24\text{H} + \text{АТФ}$
- **Темновая стадия** («цикл Кальвина»):  $24\text{H} + 6\text{O}_2 \Rightarrow \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6\text{H}_2\text{O}$

Это не значит, что стадии происходят днём или ночью. Нет, они следуют друг за другом, причём световая стадия занимает миллионные и стотысячные доли секунды, а темновая – тысячные доли секунды. Но именно на световой стадии хлорофиллы «ловят» энергию солнечного света, а на темновой стадии эта энергия используется для фиксации углекислого газа. Иными словами, на световой стадии при помощи хлорофилла разрушаются молекулы воды, и возникает *кислород* (в качестве «выхлопа»), *атомарный водород* и *АТФ*. Последние два продукта используются уже в темновой фазе для того, чтобы соединить углекислый газ с водородом при растрате АТФ, в результате чего получается *глюкоза и вода*.

Вообще, надо сказать, что тема митохондрий и пластид также затрагивает общий энергообмен: каким образом организованы потоки энергии в *живых организмах, экосистемах и биосфере* в целом. Глобально все организмы делятся на **автотрофы** и **гетеротрофы** (про них мы говорили в прошлый раз). Автотрофные организмы *не нуждаются в готовых источниках органических веществ* и способны *использовать энергию из неорганических источников* (фототрофы – используют энергию света, а хемотрофы – энергию окисления неорганических молекул) *для синтеза органических соединений*. **Хемосинтетики** обладают более древним вариантом автотрофного питания (Рис. 11.6.). Для синтеза необходимы специфические неорганические молекулы с возможностями окисления: *сероводород  $\text{H}_2\text{S}$ , аммиак  $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{Fe}^{2+}$*  и другие.

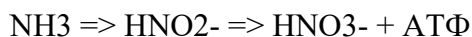
Всё это окисление может давать *энергию АТФ*, которая используется при синтезе органических молекул из неорганических. И здесь есть две основных способности: во-первых, *брать углекислый газ и превращать его в глюкозу*, а во-вторых, *брать атмосферный азот и восстанавливать его до аминокрупп* (чтобы включить их в состав аминокислот и нуклеотидов). Отходами синтеза выступают *сера  $\text{S}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ , нитраты, нитриты* и другие. В итоге хемотрофы (бактерии и архебактерии) могут формировать все необходимые полимеры самостоятельно. У хемотрофов очень много замечательных ферментов, далеко не все из которых вошли в эволюцию эукариотов. По сути, они уже производят темновую фазу фотосинтеза, и у них формируются аналоги *RubisCO*, а также различные *нитрогеназы*.



Рисунок 11.6. Хемосинтетический способ питания

Впервые о хемосинтетиках написал *Сергей Виноградский* в 1897 году. Подробнее с их классификацией можно познакомиться на следующем рисунке (Рис. 11.8.). Там же указано, что в *анаэробных условиях* «приёмниками» электронов могут служить **водород, нитраты и сульфаты**. Надо сказать, что основные хемосинтетики представлены несколькими группами:

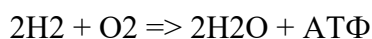
1) **Нитрифицирующие бактерии:**



2) **Железобактерии:**



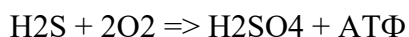
3) **Водородобактерии:**



4) **Метанобразующие бактерии и археи:**



5) **Серобактерии:**



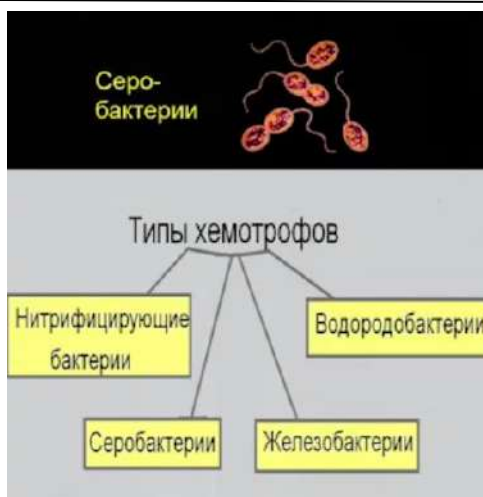


Рисунок 11.7. Типы хемотрофов

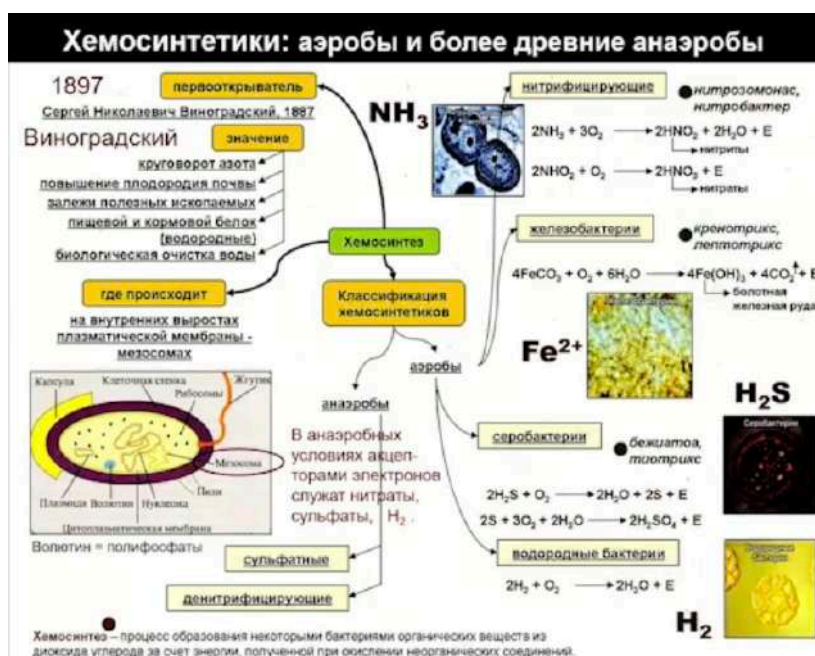


Рисунок 11.8. Обобщённая схема хемосинтетиков

А далее мы видим уже фотосинтетический способ обмена, сформировавшийся в глубинах бактериальной эволюции. В данном случае *источником питания выступает солнечный свет* (электромагнитные волны). Для взаимодействия с ним возникли комплексы **светочувствительных молекул**, которые соединены с *белковыми молекулами* (которые могут «качать» ионы водорода). Первые «захватывают» энергию солнца и пускают её в форме *электронов* по цепи белков, обеспечивая синтез АТФ. Причиной этого циклического потока являются электромагнитные волны. При этом энергия АТФ тратится на захват CO<sub>2</sub> и N<sub>2</sub>, но есть проблема поиска H (атомарного водорода). Его источником на ранних этапах развития жизни были *органические*

молекулы, такие как  $H_2S$ ,  $NH_3$  и другие (результаты вулканической активности). Такой вариант процесса (без фотолиза) называется **циклическим фосфорилированием**. Однако, в дальнейшем **цианобактерии** нашли принципиально новое решение: *получать  $H$  из  $H_2O$  с параллельным выделением  $O_2$* . А древний вариант фотосинтеза, реализуемый другими бактериями, идёт без образования  $O_2$ .

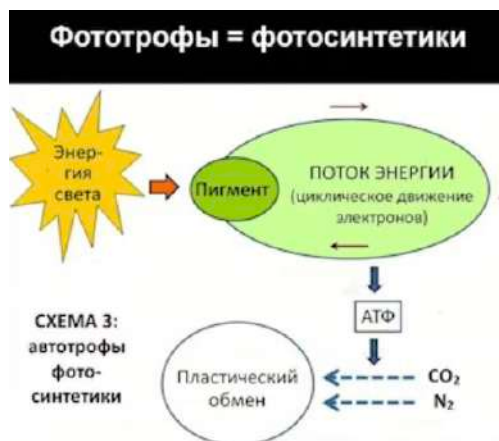


Рисунок 11.9. Фотосинтетический способ питания

## Хлоропласты

Базовый полный фотосинтез освоили сначала **цианобактерии**, а затем уже и **растения**, сформировавшие хлоропласты. **Хлоропласты** (от греч. хлорос – зелёный и пластос – тот что образует) имеют *линзовидную форму* толщиной 1-3 мкм и диаметром 3-10 мкм. У водорослей нередко встречается один хлоропласт, а у наземных растений обычно 10-100 хлоропластов в клетке. Хлоропласты *подвижны* и *активно перемещаются* по клетке в зависимости от освещённости (встают ребром или «прячутся» друг за друга, если слишком ярко). В гранах содержится 10-20 дисковидных **тилакоидов** (от 2 до 100), а вокруг – спиралевидные стромальные тилакоиды (**ламеллы**), соединяющие тилакоиды между собой. В целом, тилакоидное пространство хлоропласта считается непрерывным.

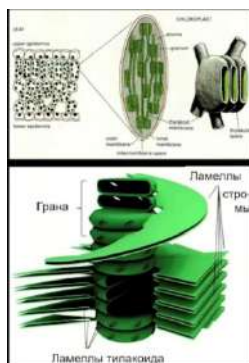


Рисунок 11.10. Изображения структур хлоропластов

Мы можем посмотреть на фотографию хлоропласта, сделанную с помощью электронного микроскопа, дополненную рисунком, где различимы оба вида тилакоидов (Рис. 11.11.). Кроме того, здесь присутствует **кольцевая ДНК** (в среднем, несколько десятков копий) и около 100 генов (присутствуют интроны – отличие от классической бактериальной ДНК). Гены хлоропластов в основном отвечают за трансляцию и фотосинтез. Также, несмотря на мембраны, происходит интенсивный транспорт белковых молекул как вовнутрь хлоропласта, так изнутри него. Более того, в случае растений хлоропласт сам создаёт некоторое количество белков, которые используются в цитоплазме (5%).



Рисунок 11.11. Электронная микрофотография хлоропласта

Нужно сказать, что хлоропласты способны к делению (одно из доказательств симбиогенеза – Рис. 11.12.). Деление хлоропласты идёт за счёт образования кольцевого комплекса белковых молекул как внутри, так и снаружи органоида (те же механизмы наблюдаются у митохондрий и прокариотических клеток). В простом варианте деление происходит из готового хлоропласта, но если мы говорим о *высших растениях*, то в случае *меристемы* развитие пластид происходит из мелких **протопластид** под действием света.

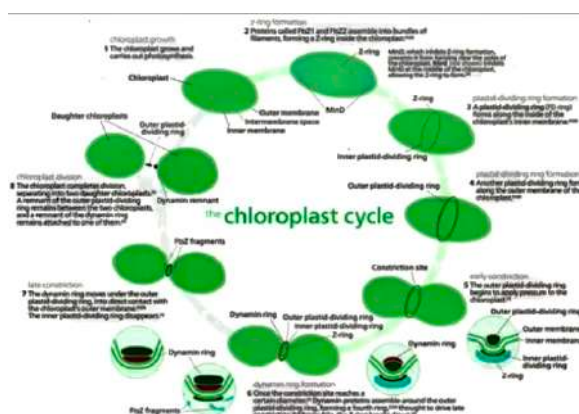


Рисунок 11.12. Деление хлоропласта



Стоит привести также и несколько дополнительных фактов о хлоропластах, митохондриях и симбиогенезе:

- Наследование ДНК пластид у *голосеменных* идёт по *отцовской линии*, а у *покрытосеменных* – чаще по *материнской линии*.
- Хлоропласты как «зёрна хлорофилла» описал *Гуго фон Модем* в 1937 году, а это название ввёл *Эдуард Страссбургер* в 1884 году.
- Хлорофилл – зелёный пигмент листьев, который выделен ещё в 1817 году фармацевтами *Жозефом Кавенту* и *Пьером Пеллетье*.
- Митохондрии обнаружены в 1857 году в мышцах насекомых *Альбертом фон Келликером*, а название им дал *Карл Бенда* только в 1897 году. Аналогию с «электростанцией клетки» сделал в 1957 году *Филип Сикевич*.
- *Мидихлорианы* в саге о «Звёздных войнах» – это аллюзия *Дж. Лукаса*, связанная с митохондриями.
- Хлоропласты есть у *растений, водорослей* и трёх видов *амёб*.
- *Наружная мембрана хлоропласта по составу аналогична наружной мембране цианобактерий*, а не мембране эукариота. У некоторых водорослей между мембранами хлоропластов сохранились остатки *клеточной стенки*.
- *Первичный симбиогенез*: зелёные и красные водоросли (около 1,5 миллиарда лет назад). Существует много примеров *вторичного симбиогенеза*: другие группы водорослей (в хлоропластах обнаруживаются дополнительные мембраны).\

Для того, чтобы работала АТФ-синтетаза, нужно создать зону, где много ионов водорода. Хотя митохондрии и хлоропласты имеют **двойную мембранную оболочку**, межмембранному пространству митохондрии по функции гомологично пространство внутри тилакоида. На *мембране тилакоида* идёт *световая фаза фотосинтеза*, а *темновая фаза* протекает в *строме*. В случае световой фазы ключевое место занимает светочувствительный пигмент **хлорофилл**, связанный с  $Mg^{2+}$ . Выделяется множество подклассов хлорофиллов, различающихся *спектром поглощения электромагнитных волн* (Рис. 11.13.). В случае главных **хлорофиллов А и Б** типа поглощение идёт лучше всего (в районе 700 нм).

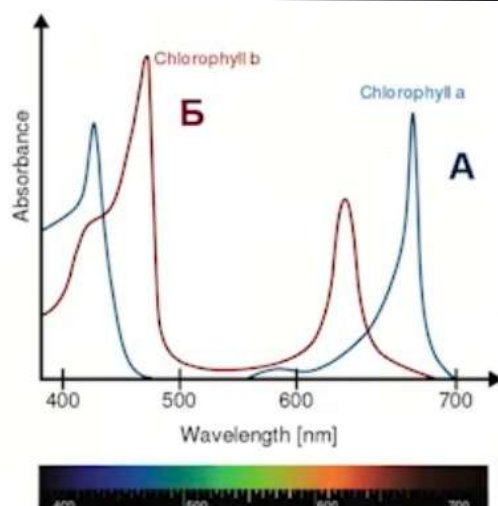


Рисунок 11.13. Поглощение электромагнитных волн для разных типов хлорофилла

**Хлорофилл** – это *жирорастворимый* пигмент, имеющий **углеводородный «хвост»** длиной в 20С (для закрепления в мембране) и сложную молекулярную структуру (**порфириновое кольцо** для удержания ионов магния). Подобные структуры попадались нам при разговорах о *гемоглобине* и *витаине В12*. Типы хлорофилла предполагают в основном модификации в рамках порфиринового кольца.

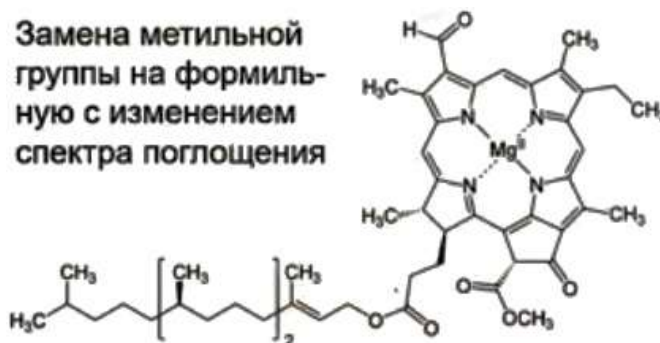


Рисунок 11.14. Формула хлорофилла

Ещё раз скажем, что углеводородный «хвост» взаимодействует с липидной мембраной и с массой дополнительных белков. Всё это вместе образует так называемый **антенный комплекс** из сотен *хлорофиллов* и *каротиноидов*, которые «ловят» энергию солнечного света, переводя её в *движение электронов*, заставляющих работать те или иные белки. В итоге формируются молекулы **АТФ** (циклическое фосфорилирование) и **НАДФН** (нециклическое фосфорилирование). На картинке (Рис. 11.15.) мы видим переход от гран – к отдельным тилакоидам и антенным комплексам на их поверхности.

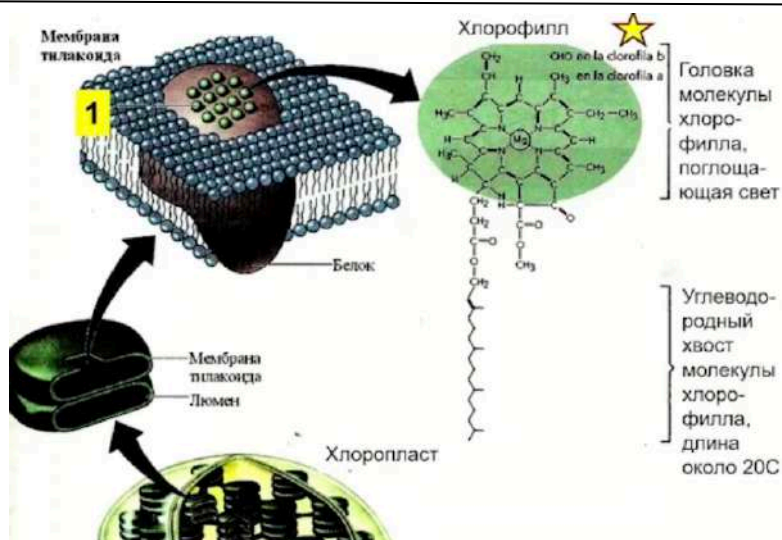


Рисунок 11.15. Структура пигментной системы

Отдельно показана **гем-структура**, которая имеется, помимо гемоглобина, также в цитохромах митохондрий и хлоропластов (Рис. 11.16.). **Антенный комплекс** содержит сотни молекул пигментов, наряду с различными вспомогательными белками (Рис. 11.17.). Через деятельность последних происходит создание АТФ, формирование НАДФН и протекание фотолиза воды – три основных продукта **световой фазы фотосинтеза**.

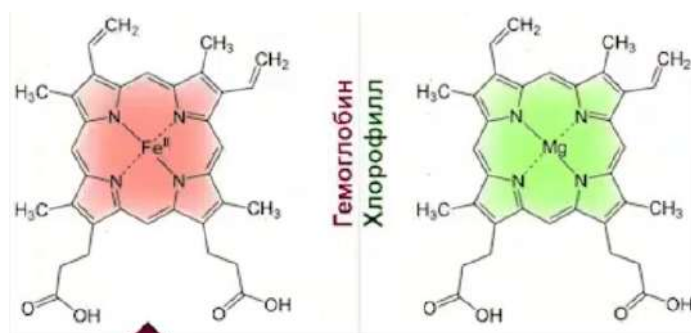


Рисунок 11.16. Гем-структуры

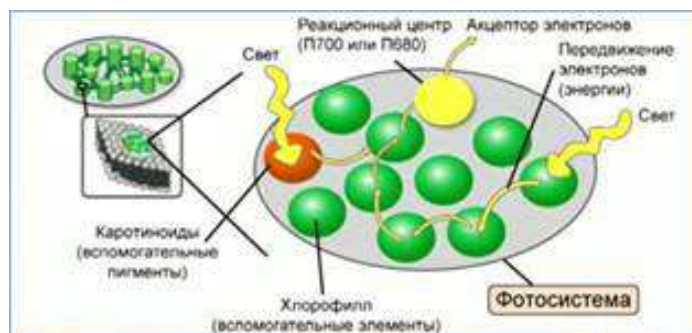


Рисунок 11.17. Антенный комплекс

## Процессы световой фазы фотосинтеза

Давайте немного подробнее разберём, что же происходит в рамках световой фазы. В результате захвата света антенным комплексом *активируется строго определённая «ключевая» молекула хлорофилла*. Именно она излучает заряженный энергией электрон, дальнейший путь которого может быть различен. Есть три основных варианта:

1. **Циклическое фотофосфорилирование** (присуще как *прокариотам*, так и *эукариотам*): движение протонов и синтез АТФ.
2. **Нециклическое фотофосфорилирование без выделения кислорода** (в чистом виде присуще *бактериям-фотосинтетикам*, а у *цианобактерий* и *эукариотов* есть «фотосистема I»): накопление протонов и НАДФН.
3. **Нециклическое фотофосфорилирование с выделением кислорода** («фотосистема II»): энергия электрона хлорофилла расходуется на перенос  $H^+$  из матрикса внутрь тилакоида, и путь электрона заканчивается на хлорофилле фотосистемы I.

В ходе **циклического фотофосфорилирования** (Рис. 11.18.) электрон, теряя энергию, проходит по *цитохром-содержащей цепи белков*, сходной с цепью дыхательных ферментов митохондрии. При этом идёт *перенос ионов  $H^+$  из матрикса во внутреннее пространство тилакоида*. При достижении достаточного уровня разности потенциалов протоны начинают возвращаться в матрикс через канал **АТФ-синтазы** с образованием **АТФ** («фосфорилирование»). Разрядившийся электрон, завершая *цикл*, возвращается на молекулу хлорофилла.

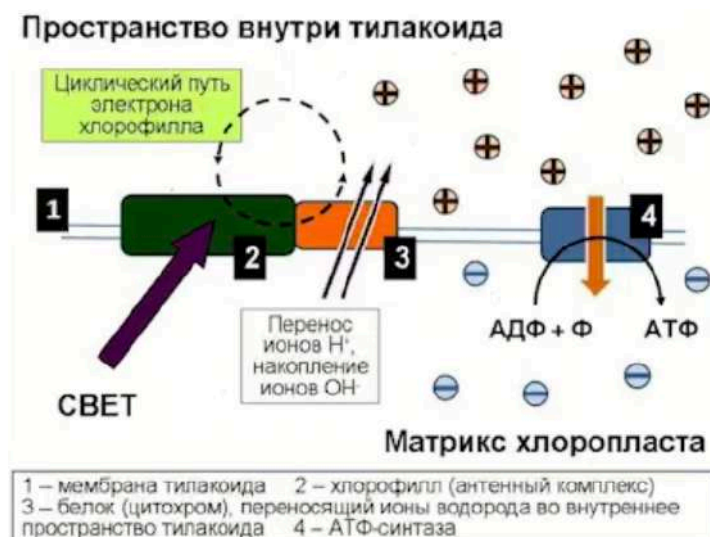


Рисунок 11.18. Циклическое фотофосфорилирование

В случае **нециклического фосфорилирования без выделения кислорода** (Рис. 11.19.) *активированный электрон* с помощью особых ферментов *соединяется с ионом*

$H^+$  на внешней стороне мембраны тилакоида. В результате образуется атомарный водород, который немедленно входит в состав НАДФН. Хлорофилл компенсирует потерю электрона, отнимая его у органических веществ, либо у некоторых неорганических молекул (например,  $H_2S$ ).



Рисунок 11.19. Нециклическое фотофосфорилирование без выделения кислорода

НАДФ – это никотинамидадениндинуклеотид фосфат (Рис. 11.20.). Именно фосфатной частью эта молекула отличается от уже знакомого нам НАД. Ключевая часть, составленная из никотиновой кислоты (витамин В3) у обеих молекул одинаковая.

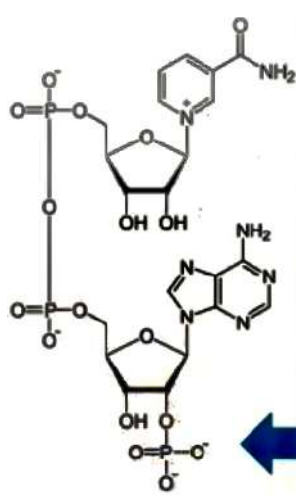


Рисунок 11.20. Формула НАДФ

Наконец, нециклическое фотофосфорилирование с выделением кислорода предполагает возникновение фотосистемы II, которая способна совершать разрушение воды. Энергия электрона хлорофилла расходуется на перенос ионов  $H^+$  из матрикса во внутреннее пространство тилакоида. При этом путь электрона заканчивается на



хлорофилле фотосистемы I, предварительно отдавшем свой электрон НАДФН. Хлорофилл фотосистемы II компенсирует потерю электрона, отнимая его у воды и, тем самым, вызывая её распад (фотолиз). АТФ и НАДФН – главные продукты, которые используются в темновой фазе фотосинтеза.

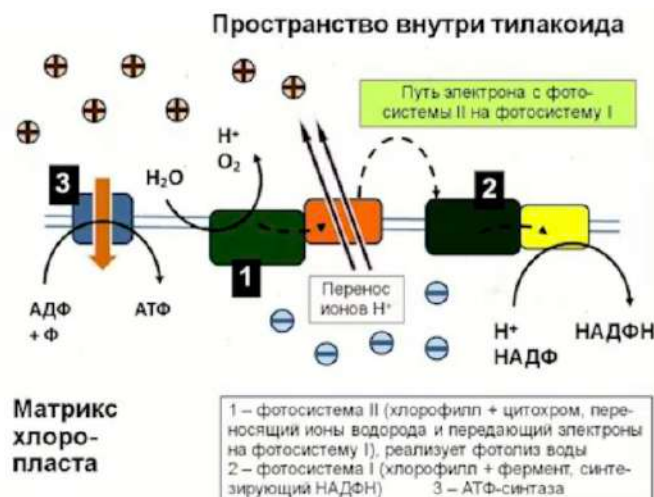


Рисунок 11.21. Нециклическое фотофосфорилирование с выделением кислорода

Фотолиз воды катализируется особым комплексом *водорасщепляющих ферментов*, содержащих **марганец** (Mn<sup>2+</sup>). Результатом фотолиза служит выделение в атмосферу молекулярного кислорода и дополнительное накопление внутри тилакоида ионов H<sup>+</sup> с соответствующим увеличением разности потенциалов по отношению к матриксу (и образованием **АТФ** с участием АТФ-синтетазы). Таким образом, можно сказать, что 3 основными продуктами световой стадии фотосинтеза являются **НАДФН**, **АТФ** и **O<sub>2</sub>**. Последний в начале представлял собой скорее вредный выхлоп, но потом возникли **аэробные бактерии**, которые вступили в симбиоз с эукариотическими клетками с образованием **митохондрий**, и тогда энергия молекулярного кислорода начала использоваться во благо жизни (процессы энергообмена пошли ещё более интенсивно). Надо отметить, что у цианобактерий и в хлоропластах эукариотов все три процесса сосуществуют. При этом, варианты 2 и 3 тесно сопряжены, а вариант 1 может реализовываться независимо (что и делает **фотосистема I** на ламеллах стромы, если клетка испытывает *дополнительную потребность в АТФ*). Два продукта световой стадии фотосинтеза (АТФ и атомарный водород, хранимый НАДФН) будут потрачены на темновой стадии.

Теперь мы наблюдаем вариант обобщённого изображения описанных систем (Рис. 11.22.). Слева мы видим фотосистему II, которая «захватила» свет и запустила электрон на цепочку белков. **Атомарный водород** за счёт движения электрона заходит в люмен тилакоида. Этот электрон попадает в фотосистему I, которая получает дополнительную световую энергию, и происходит пересадка электрона на ион водорода с образованием

**НАДФН.** Те ионы водорода, которые накопились внутри тилакоида, проходят через АТФ-синтазу с образованием АТФ. Главные белковые молекулы, участвующие в передаче электронов – это *пластихион, цитохром, пластоцианин и ферредоксин.*

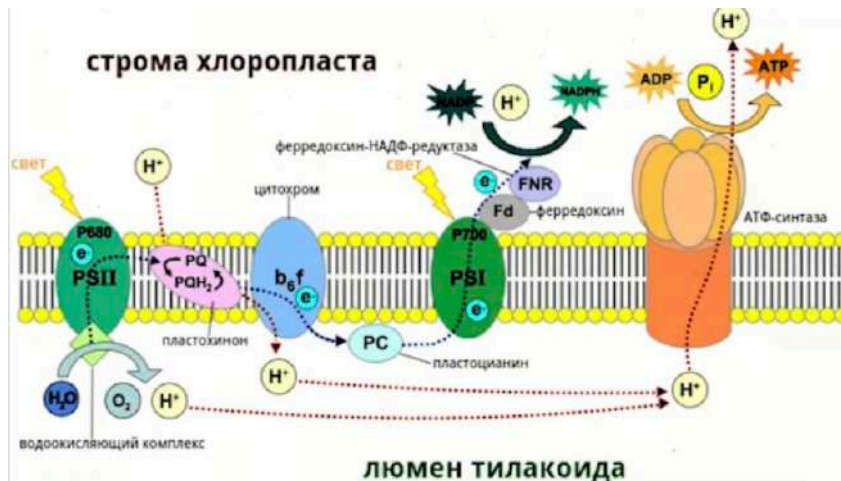


Рисунок 11.22. Фотосистемы II и I

На следующем рисунке мы также видим работу **фотосистемы II** и **фотосистемы I** (Рис. 11.23.). Электрон, прошедший через фотосистему II, отдаёт свою энергию на выкачивание водорода и переходит на фотосистему I, и, после дополнительного возбуждения, растрчивает энергию на синтез НАДФН. Но если нужно, этот электрон может вернуться к пигментам фотосистемы I, и тогда возникнет редуцированный вариант **циклического фотофосфорилирования**, в ходе которого можно будет создать *дополнительную АТФ.*

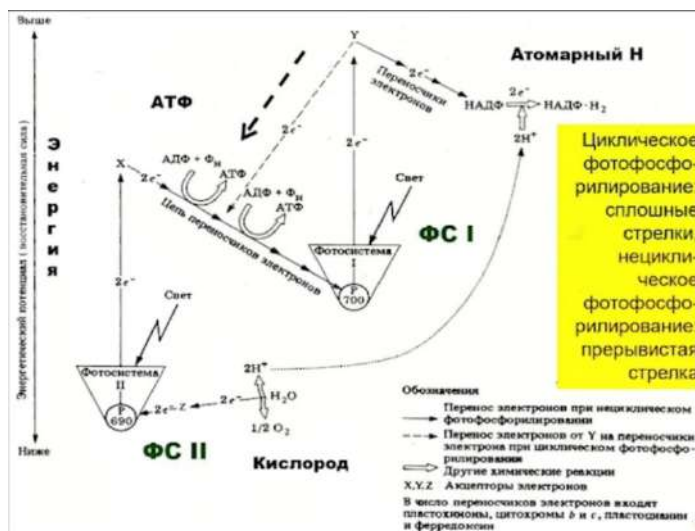


Рисунок 11.23. Схема работы фотосистем I и II

## Процессы темновой стадии фотосинтеза

А теперь все эти продукты можно использовать на темновой стадии фотосинтеза, которую называют **циклом Кальвина** по фамилии его открывателя, получившего Нобелевскую премию в 1961 году (Рис. 11.24.). Темновая фаза представляет собой (как и цикл Кребса) своеобразный кольцевой химический конвейер. В начало фазы  $CO_2$  захватывается особым ферментом **RubisCO** (рибулозобисфосфаткарбоксилаза). Далее за счёт энергии АТФ и участия водорода НАДФН углекислый газ соединяется с *пентозой* ( $C_5$ ). Полученный нестойкий продукт (*гексоза*  $C_6$ ) немедленно распадается на две *триозы* ( $C_3$ ), каждая из которых несёт одну **фосфорную кислоту**.

Для завершения цикла Кальвина необходимо 12 триоз ( $C_3$ ). Две из них образуют **глюкозу**, а остальные 10 после нескольких трансформаций дают **6 пентоз** ( $C_5$ ), которые могут вновь *использоваться для фиксации  $CO_2$* . При этом для запуска цикла Кальвина необходимо *израсходовать на активацию* («поджигание», фосфорилирование) каждой пентозы (рибулозы) *по 2 молекулы АТФ*. Аналогичный процесс фосфорилирования начинает и **гликолиз**: на активацию  $C_6H_{12}O_6$  *тратится 2 АТФ* с тем, чтобы при распаде глюкозы *получить 4 АТФ* (энергетический выигрыш составляет 2 АТФ).



Рисунок 11.24. Схема цикла Кальвина

Молекула **RubisCO** замечательна уже тем, что это самый распространённый фермент на Земле (Рис. 11.25.). В зелёных листьях растений она составляет до 50% всех имеющихся белков. Именно она позволяет создать глюкозу и направить неорганические молекулы в процессы биосферы. RubisCO содержит *ионы магния* (магний «возбуждает» лизин в активном центре фермента, после чего становится возможным *присоединение к лизину  $CO_2$* ). В цикле Кальвина на действии фермента завязано примерно *12 основных реакций* и большое число дополнительных.

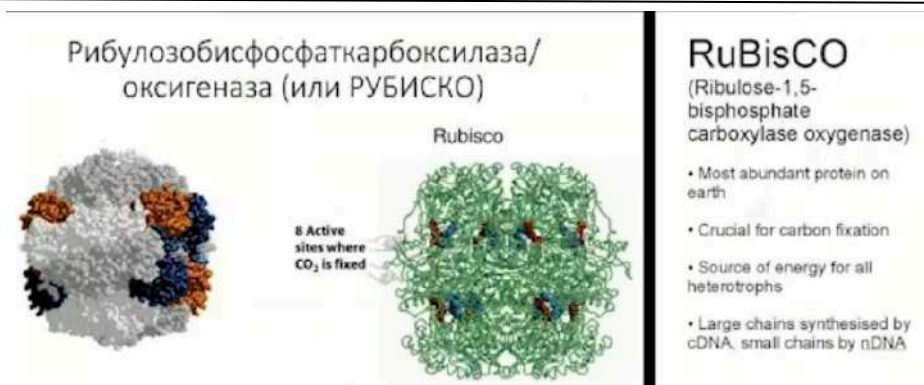


Рисунок 11.25. Фермент RubisCO

Таким образом, подводя итоги, следует отметить, что изначальное суммарное уравнение фотосинтеза мало о чём говорит. Но уже здесь видно, что в ходе процесса происходит выделение кислорода. Он на протяжении сотен миллионов лет уходил в атмосферу. Это привело сначала к появлению *бактерий-аэробов*, а затем и *митохондрий эукариотов* и формированию примерно 500 миллионов лет назад **озонового экрана**, позволившего живым организмам выйти на сушу. Кроме того, фотосинтез вызвал нарастающий дефицит CO<sub>2</sub> в атмосфере (с точки зрения фотосинтетиков). Итоговый КПД фотосинтеза *наземных растений* – лишь около 1-2%, но это основной путь ввода органики в биосферу. *Более половины фотосинтетических реакций* в масштабах Земли продолжают реализовывать *бактерии и одноклеточные эукариоты*, то есть, вообще говоря, моря и океаны не в меньшей степени являются «лёгкими планеты», чем леса.

## Лекция 12. Размножение клеток: митоз

От строения клеток мы переходим к их размножению. Как известно, есть два варианта деления клеток: **митоз** и **мейоз**. Мы начнем с митоза, когда *в ходе деления материнской клетки образуются две дочерние клетки с генетически идентичной информацией*. За счет митоза размножаются как одноклеточные, так и многоклеточные организмы.

### Смысл митоза

По сути, **митоз** – это ситуация, когда клетка создает две свои полноценные копии, потому что при митозе *предварительно реплицированные молекулы ДНК* (в форме хромосом) *равномерно распределяются по двум дочерним клеткам*. Молекула ДНК существует в форме комплексов с различными белками (прежде всего, с гистонами) – в форме хромосом.

Mitos с греческого переводится как «нить». Еще во второй половине 19-го века, в частности, *Иван Дорозеевич Чистяков*, профессор МГУ, обнаружил и описал хромосомную нить и процесс митоза.

Итак, хромосомы в комплексе со вспомогательными белками образуют **хроматин ядра** в ходе процесса **транскрипции**. Но когда начинается деление, необходимо компактизировать ДНК – образуются хромосомы, и происходит распределение ДНК по дочерним клеткам. Когда мы говорим о процессе деления клетки, подразумеваем, что клетка должна совершить некие предварительные операции. В этом случае обычно подразумевают так называемый **клеточный цикл** – *период существования клетки от момента ее образования путем деления материнской клетки до собственного деления (или гибели)*. Клеточный цикл у эукариот состоит из подготовительного периода клеточного роста – **интерфазы**, которая занимает значительную часть цикла, и, собственно, самого **митоза**.

Интерфаза делится на несколько периодов или фаз:

1. **G<sub>1</sub>-фаза** (gap – промежуток), или фаза начального роста
2. **S-фаза** (synthesis – синтез)
3. **G<sub>2</sub>-фаза**



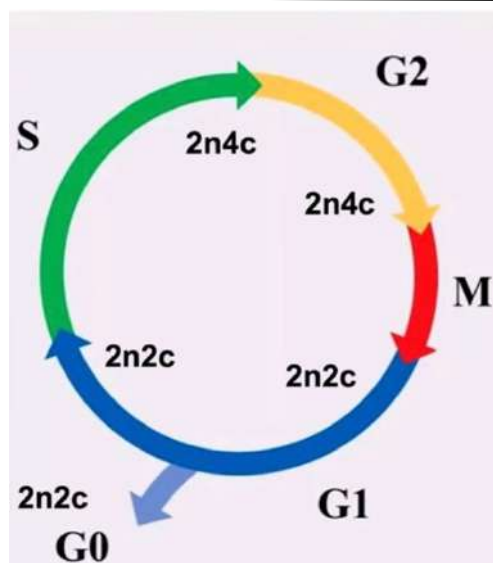


Рисунок 12.1 Клеточный цикл

Когда митоз только завершился, в клетке присутствует двойной набор ДНК (если мы говорим об обычной диплоидной клетке), и масса ДНК составляет  $2n2c$ . Соответственно, в ходе фазы  $G_1$  начинается синтез мРНК, белков и других компонентов клетки. Далее, в ходе уже S-фазы идет репликация ядерной ДНК и удвоение центриолей. В результате масса ДНК становится  $2n4c$ . Последняя фаза клеточного цикла  $G_2$  связана с подготовкой к митозу: дополнительным накоплением различных молекул и большого количества тубулина (который необходим для построения микротрубочек). Наконец, в процессе митоза происходит деление клетки, соответственно, масса ДНК уменьшается вновь до  $2n2c$ .

Многие клетки в нашем организме делятся достаточно редко, а некоторые вообще не делятся. Тогда мы говорим о **фазе  $G_0$**  – фазе покоя (пример – нервные клетки). Если же мы говорим об активно делящихся тканях человека (в частности, ткань слизистой, или красный костный мозг), то там клеточный цикл занимает приблизительно сутки, а на начальных фазах развития эмбрионов может занимать около 30 минут. По большому счету, на протекание клеточного цикла влияет задача конкретной клетки, роль самой ткани, а также стадия онтогенеза большого организма.

## Стадии митоза

Внутри митоза выделяют два ключевых процесса:

1. **Кариокинез** – деление ядра и равномерное распределение генетического материала
2. **Цитокинез** – деление цитоплазмы и распределение органоидов по дочерним клеткам

В основном, внимание уделяется кариокинезу. И внутри кариокинеза также выделяется несколько фаз:

1. **Профаза**
2. **Прометафаза**
3. **Метафаза**
4. **Анафаза**
5. **Телофаза** (переходит в цитокинез)

Распределение по четырем фазам является весьма приблизительным, и уже на университетском этапе говорится также об прометафаза. Профаза – фаза, когда внутри ядра конденсируются хромосомы. Она заканчивается, когда растворяется ядерная оболочка. И дальше хромосомы выпадают в цитоплазму, чтобы прикрепиться к микротрубочкам веретена деления. Это прикрепление и начальное движение попадает в прометафазу. Выстраивание хромосом на экваторе – это уже метафаза.

Все начинается с некоего спокойного состояния ядра. На рисунке 12.2 вы можете увидеть эндоплазматическую сеть, митохондрии и ядро. Ядро, как известно, имеет *двойную оболочку* – две мембраны с порами. Кстати, **ядерные поры** – достаточно интересный вид клеточного транспорта (с одной стороны, должны войти в ядро рибосомальные белки, с другой стороны, должны выйти субъединицы рибосом).

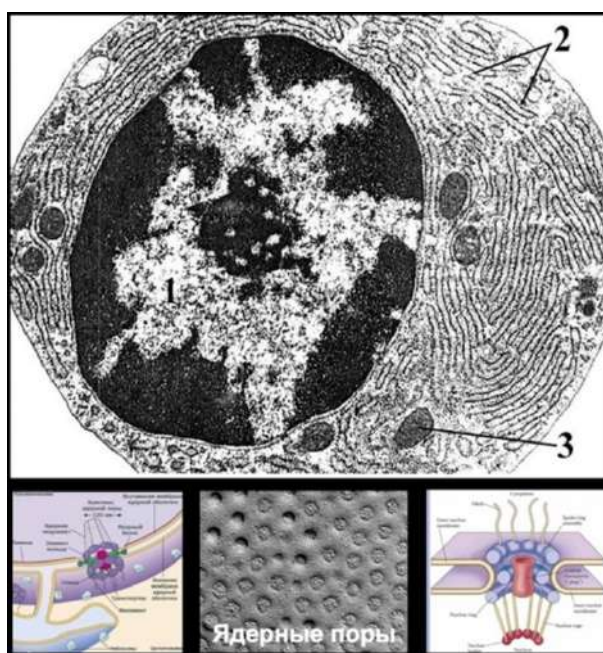


Рисунок 12.2 Схема строения клеточного ядра

Более темные зоны внутри ядра – это **хроматин** и раскрученные хромосомы с комплексами белков. Более светлые участки обозначают **кариоплазму**. А в более оптически плотных светлых участках, **ядрышках**, происходит собиранье субъединиц рибосом. У человека 23 пары молекул ДНК, и важно, что внутри ядра каждая, даже

раскрученная хромосома, занимает свою территорию. На следующем рисунке показаны примеры **хромосомных «территорий»** для клетки *фибробласта* человека (в дерме).

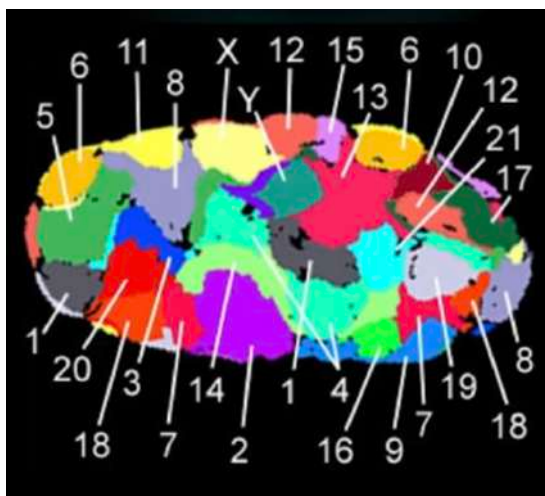


Рисунок 12.3 Хромосомные «территории»

Когда мы смотрим на раскрученный хроматин, мы видим, что он не весь способен подвергаться транскрипции. Какие-то его участки компактизированы в большей степени, а другие – в меньшей. Поэтому в каждый момент времени в каждой клетке нашего организма задействовано не более 1-3% генов, но это могут быть разные гены на разных фазах клеточного цикла и онтогенеза целостного организма. У каждой хромосомы присутствует *доступный для репликации активный эухроматин*, но также и *не реплицирующийся гетерохроматин* (в том числе, центромеры и теломеры).

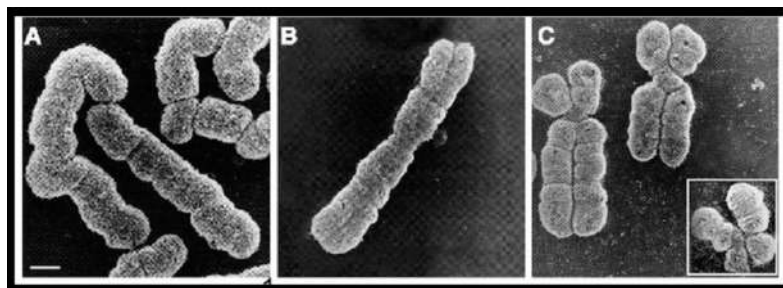


Рисунок 12.4 Укладка ДНК и хроматина

Давайте вспомним, как выглядит процесс укладки ДНК. Молекула ДНК сначала накручивается на гистонные комплексы – **нуклеосомный уровень**. Далее происходит скручивание нуклеосомной нити с образованием хроматинового волокна (фибриллы) – **соленоидный уровень**. Затем нити фибриллы начинают прикрепляться к специальным структурным белкам, которые проходят внутри будущей хромосомы. Так возникает большое количество «петель», фиксируемых особым матриксом – **петлевой уровень**. Происходит образование петельных доменов, которые крепятся к белковому матриксу

областями с высоким содержанием А=Т пар нуклеотидов – **доменный уровень**. Весь процесс завершается образованием хромосомы – **хромосомный уровень**.

Хромосома содержит перед митозом две идентичные хроматиды, соединенные в области центromеры. Чтобы получилась эта сложная хромосомная структура, нужно сначала на S-стадии интерфазы скопировать молекулу ДНК, когда две идентичных копии остаются в контакте друг с другом в одной точке, которая и называется **центromерой**. В таком компактном виде половинка хромосомы называется хроматидой.

Далее можете видеть разные варианты получившихся хромосом (рис. 12.5). Подчеркнем еще раз, что каждая хромосома состоит из очень компактно сложенных парных молекул ДНК (полуконсервативный механизм репликации: одна старая цепочка, одна новая). Разные хромосомы могут значительно отличаться по размеру и по расположению центromеры. При *метацентрическом расположении* центromера находится посередине сплетения двух хроматид. А при субметацентрическом расположении центromера значительно смещена. Наконец, когда центromера находится на краю, мы говорим об *acroцентрическом расположении* (не X-образная, а V-образная хромосома).

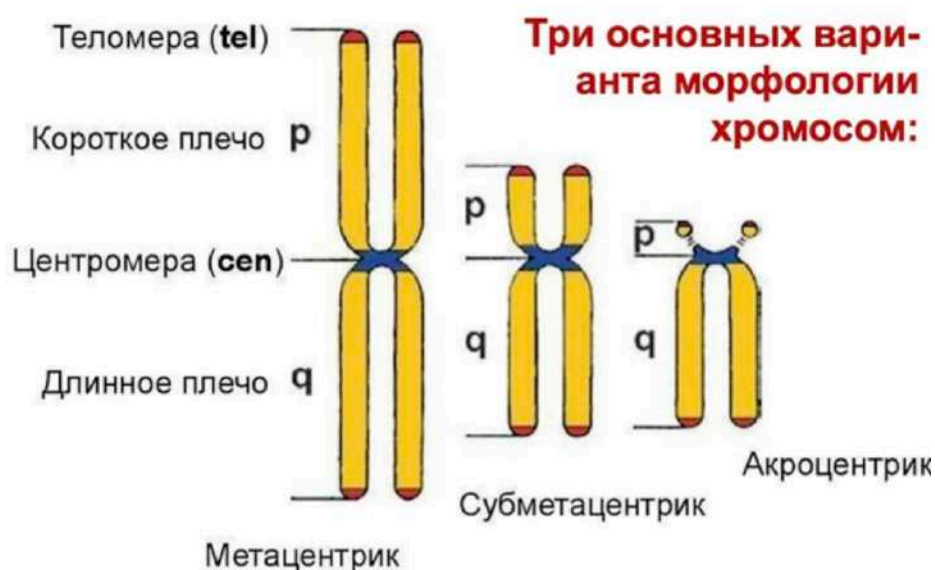


Рисунок 12.5 Основные варианты морфологии хромосом

Итак, зона центromеры делит хроматиду на два плеча одинаковой или разной длины. В концевой части плеча находится теломера, а в центromере – специальная белковая конструкция, именуемая **кинехотором**. Именно к этой зоне *присоединяются нити веретена деления*, и движения отдельных хромосом и хроматид во время митоза и мейоза реализуются за счет участия центromеры. У каждого биологического вида свой набор молекул ДНК и по количеству, и по размеру. А при скручивании мы также имеем индивидуальную конфигурацию расположений всех центromер (то есть, соотношение метацентрических, субметацентрических и акроцентрических хромосом). В итоге, глядя

на клетку, которая вошла в профазу и готовится к продолжению митоза, мы можем сказать, что это за биологический вид.

**Кариотип** – уникальный для каждого биологического вида комплекс признаков хромосом: их *число, размер, расположение центромер*. В той же полевой зоологии (где присутствует большое количество «видов-двойников», когда внешне два организма кажутся очень похожими, являясь, тем не менее, представителями разных видов) может быть очень актуально использование такой методики.

На следующем рисунке можем увидеть схему кариотипа человека, в котором 23 пары хромосом, то есть общий хромосомный набор составляет 46 хромосом.

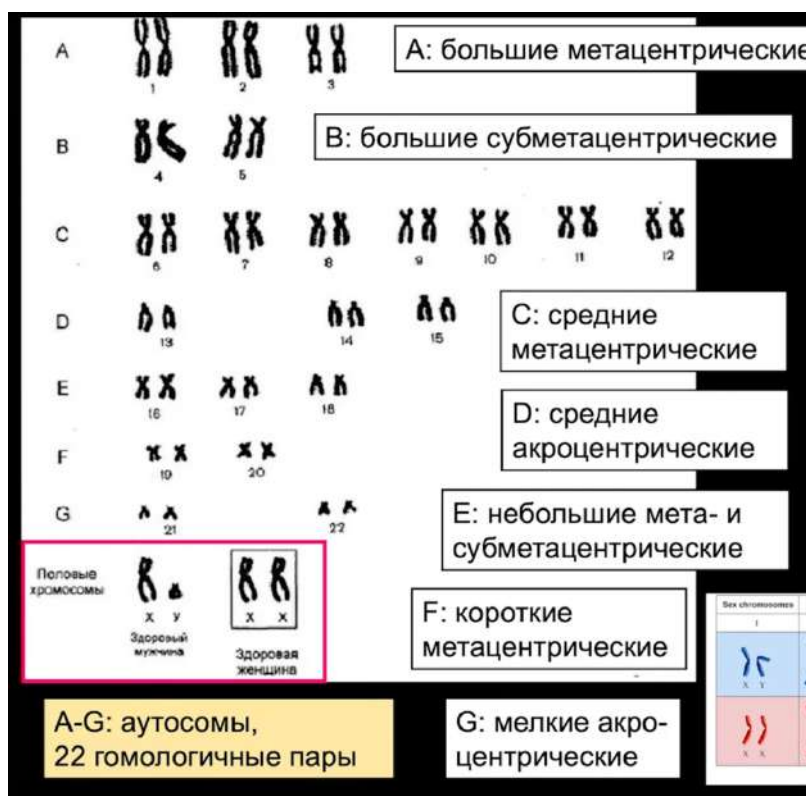


Рисунок 12.6 Кариотип человека

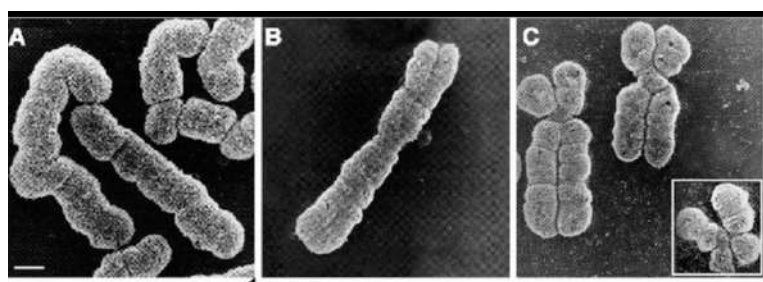
В ходе открытия хромосомы были пронумерованы прежде всего по размеру. Соответственно, в самых крупных хромосомах больше всего генов, в самых малых – меньше всего. Как известно, у нас 22 *гомологичные* пары хромосом, а последняя пара у мужчин и женщин различается: у женщин это две X-хромосомы, а у мужчин – X-хромосома и Y-хромосома. О половых хромосомах мы поговорим в следующей лекции, посвященной мейозу.

Первые три самые крупные хромосомы человека называются *большими метацентрическими*. Далее следуют две *большие субметацентрические* хромосомы. Далее распределение происходит между *средними метацентрическими* и *средними*



*акроцентрическими* хромосомами. Есть также *небольшие мета- и субметацентрические хромосомы, короткие метацентрические и мелкие акроцентрические* хромосомы.

Вот еще один рисунок, где хромосомы представлены в объективе электронного микроскопа (рис. 12. 7). Во-первых, здесь наглядно видна характерная для запуска митоза очень плотная конденсация хромосом внутри хроматид, которые прикрепляются к особым белкам **конденсином**. В этом процессе затрачивается энергия АТФ, но уплотнение идет примерно в 50 раз. С физической точки зрения, этот процесс является попросту необходимым, иначе развести по дочерним клеткам хромосомный набор будет значительно сложнее. Хромосома постепенно конденсируется вокруг своей продольной оси, где концентрация конденсинов максимальна.



*Рисунок 12.7 Хромосомы под электронным микроскопом*

После S-фазы сестринские хроматиды остаются связанными благодаря комплексам белков **когезинов**. Этот комплекс формируется вдоль хроматид в процессе их удвоения. Когезины удерживают хроматиды вместе вплоть до расхождения в анафазе. Центромера – основной сайт когезии и место прикрепления микротрубочек, поэтому там когезинов больше всего.

## **Работа кинетохора**

Гетерохроматин центромеры образуют множественные нуклеотидные повторы (по аналогии с теломерами). С центромерой связан особый белковый комплекс – **кинетохор**. Он служит для крепления микротрубочек веретена деления (20-40 микротрубочек на хромосому).

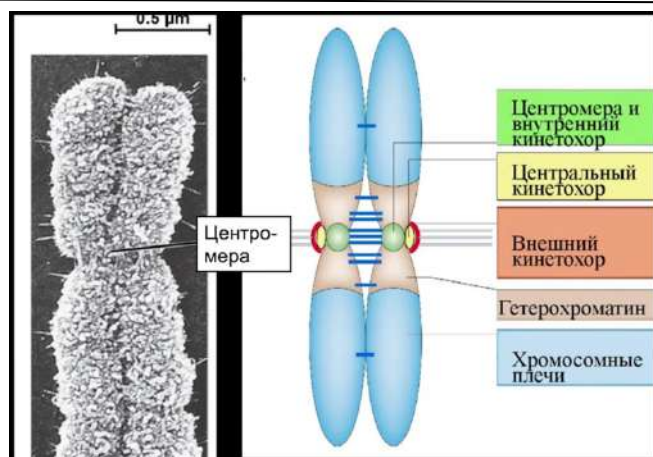


Рисунок 12.8 Схема белкового строения хромосомы

На следующем рисунке хорошо визуализированы разные пространственные соотношения хроматид, нитей веретена деления и микротрубочек тубулина в срезе работы кинетохора. Собственно, рост микротрубочек и их разрушение в зоне контакта с кинетохором позволяет перемещать хромосому. В начале, когда идет выстраивание метафазной пластинки и вывод хромосом на экватор, микротрубочки растут, а в ходе анафазы они начинают сокращаться.

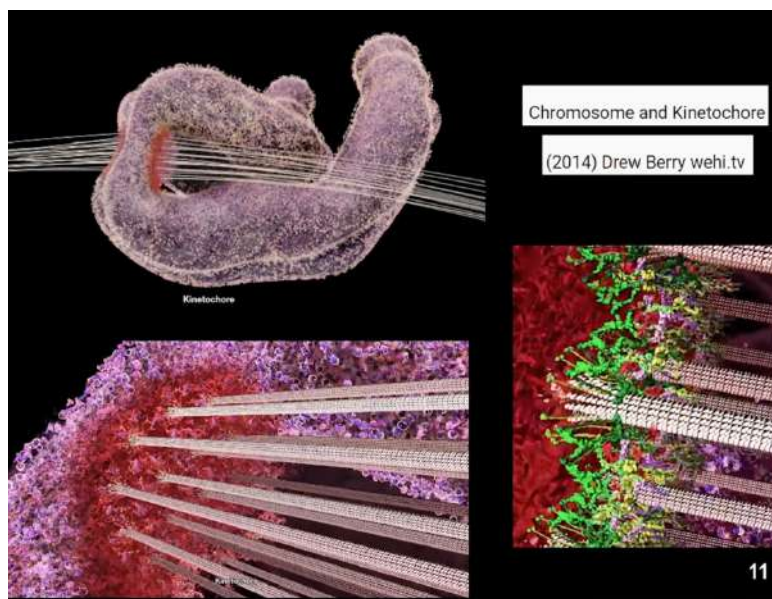


Рисунок 12.9 Работа кинетохора

Когда мы говорили о цитоскелете, мы говорили, что на одном витке микротрубочки – 13 молекул тубулина. Получающаяся микротрубочка имеет множество интересных свойств, в частности, полярность: у микротрубочки есть (+) и (-) концы, что очень важно для работы молекулярных моторов, в том числе, для функционирования веретена деления и центриолей (в составе centrosомы). Конец centrosомы, растущий по

направлению от, положительно заряжен. И внутри микротрубочки могут работать различные специальные белки, перемещающие в нужном направлении те или иные молекулы.

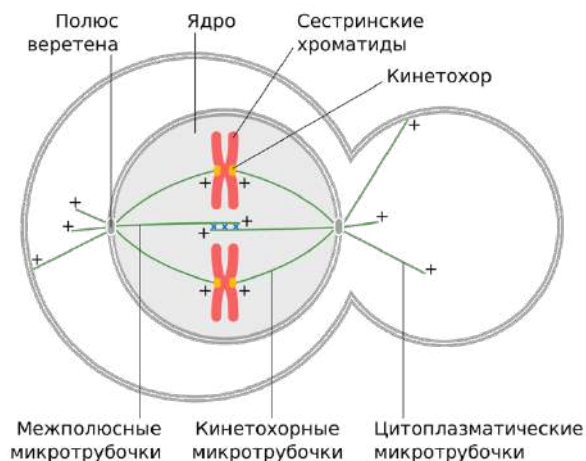


Рисунок 12.10 Веретено деления

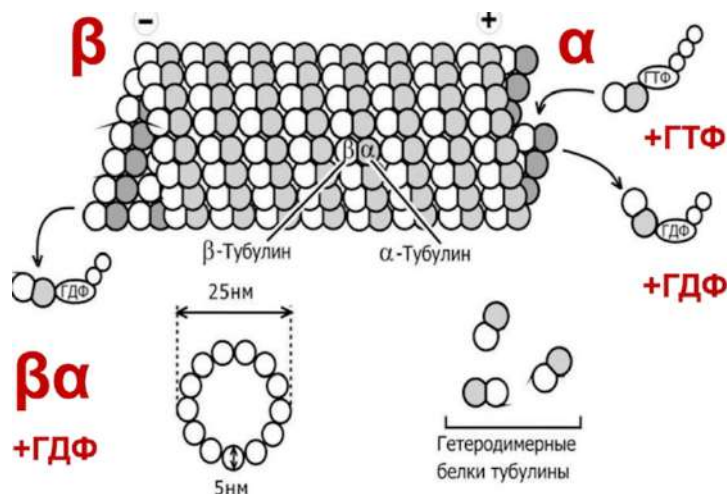


Рисунок 12.11 Структура веретена деления

Нити веретена деления, выходящие из centrosom, часто образуют «звездочки» - астральные трубочки. Там, где микротрубочки наталкиваются на кинетохор, возникает контакт между микротрубочками и хроматидами. Откуда же в микротрубочке берется плюс и минус поле? Дело в том, что микротрубочка собирается из **белков-димеров**. И внутри димера два тубулиновых варианта: *альфа-тубулин* и *бета-тубулин*. Они так встают в структуру микротрубочки, что с одной стороны оказывается альфа (+), а со «старой» стороны бета (-).

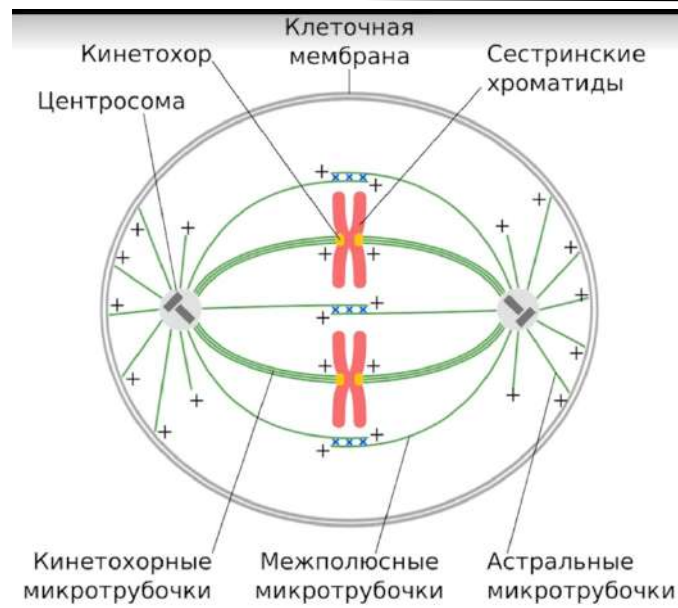


Рисунок 12.12 Полюсная структура микротрубочки

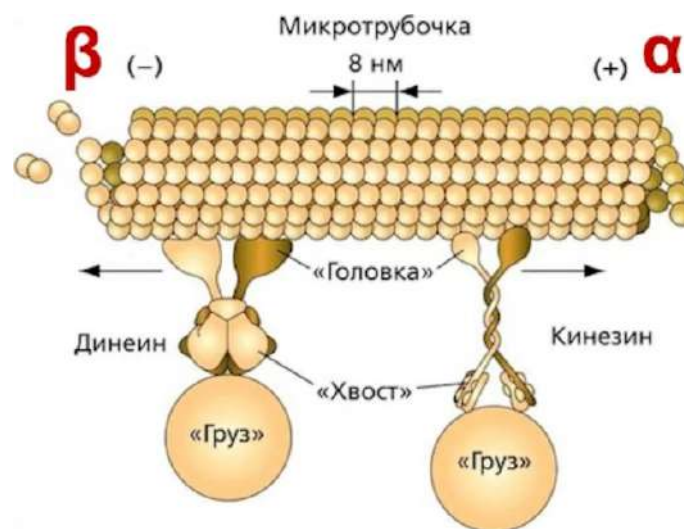


Рисунок 12.13 Динеин и кинезин

Когда мы говорим о *цитоскелете*, как правило, *рост* идет с альфа-конца, а *разрушение* – с бета-конца. «Молекулярные моторы» белки **динеины** движутся в «-» направлении, а **кинезины** – в «+» направлении. Это очень характерно для нервных клеток, когда по аксонам транспортируются крупные белки, а иногда и пузырьки везикулы, которые сгенерировал комплекс Гольджи. Если же идет процесс *деления клетки*, и нужно сформировать нити веретена деления, очень часто высвобождаются димеры цитоскелета, при растрате ГТФ и образовании ГДФ.

## Центриоли

Отдельная структура, которая принимает участие во всех этих процессах – **центриоль**. Она является прямым родственником *базальных тельц* в основе жгутиков. В поперечном срезе жгутика можно насчитать 20 микротрубочек, но там, где жгутик уходит в цитоплазму, *базальное тельце* в его основании насчитывает уже 27 микротрубочек (9x3+0). Аналогичная структура и у центриолей, которые в интерфазе (особенно на стадии G<sub>1</sub>) представляют собой два взаимно-перпендикулярных цилиндра из микротрубочек (Рис. 12.14). Что характерно, центриоль не имеет мембранной оболочки.

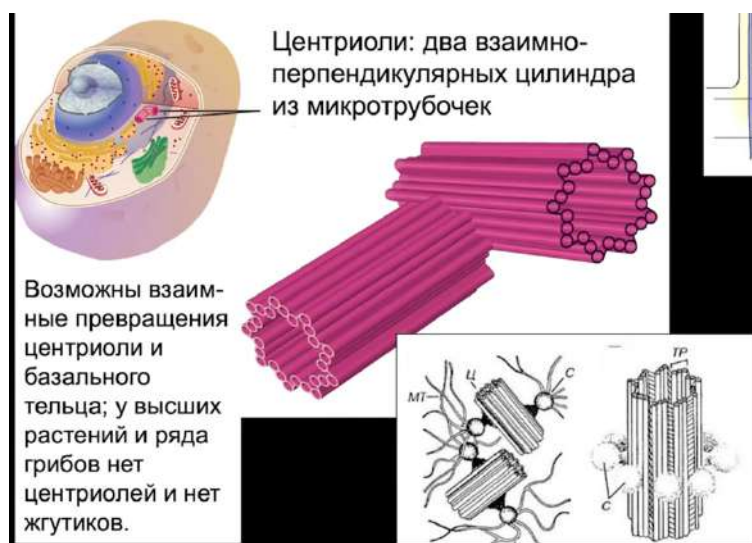


Рисунок 12.14 Центриоли

Во время **интерфазы** идет *удвоение центриолей*: каждый из белковых цилиндров создает свою перпендикулярно расположенную пару. Когда клетка начинает делиться, во время **профазы** центриоли уходят к полюсам клетки, и вокруг каждой из них возникает зона роста микротрубочек. При этом интересно, что центриоль не является обязательной конструкцией. Возможны *взаимные превращения центриоли и базального тельца*: высших растений и ряда грибов нет центриолей и жгутиков.

В этом смысле функция центриолей остается весьма таинственной. Базальные тельца и жгутики, центриоль и образование веретена деления – все эти составляющие являются в определенном смысле родственными. Но при этом надо отметить, что *микротрубочки веретена деления ни в коем случае не являются продолжением микротрубочек центриолей*.

Для образования веретена деления нужен **клеточный центр (центросома)**, в составе которого у животных, низших растений и многих грибов входят **центриоли**. Кроме того, там же находится **перичентриолярный материал** – область начального роста. Цикл жизни центриоли представлен на следующем рисунке, где отражены



основные стадии клеточного цикла. После того, как случается митоз, появляется пара центриолей. Далее, при переходе к фазе S, происходит удвоение центриолей. На стадии репликации ДНК парные центриоли остаются связанными между собой. Расхождение происходит уже в ходе профазы, и каждый клеточный центр начинает формировать независимые нити веретена деления, которые, впоследствии, насыщают цитоплазму.

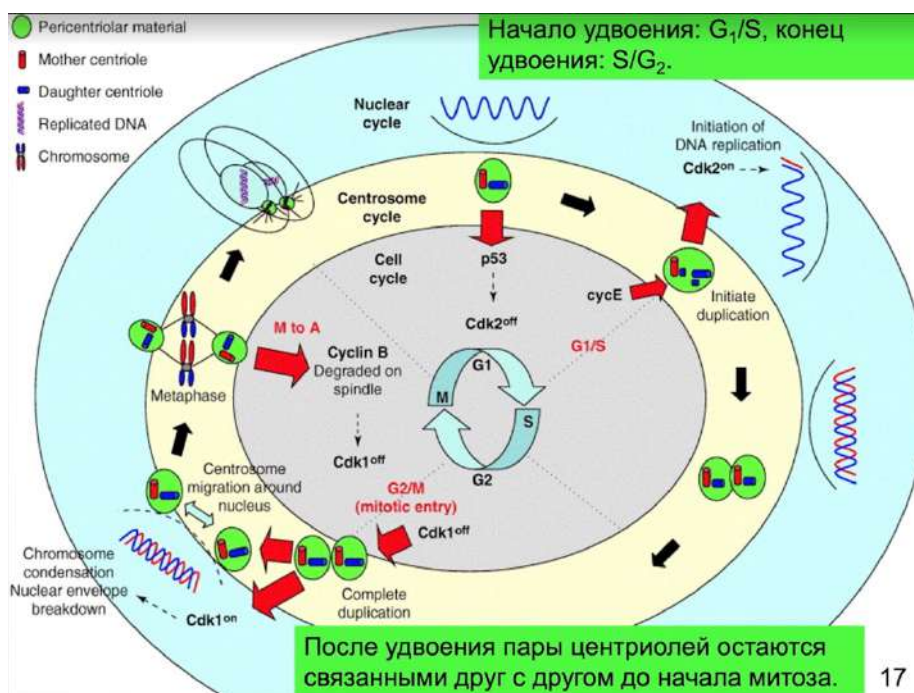


Рисунок 12.15 Центриоль в клеточном цикле

## Специфика стадий митоза

Перейдем к стадиям митоза. В ходе **интерфазы** мы видим две центриоли вместе. В **профазу** происходит конденсация хромосом, и вместо более равномерно заполненного ядра появляются нити. В этот момент расходятся пары центриолей, и между ними начинает формироваться веретено деления. В тот момент, когда разрушается ядерная оболочка, мы говорим, что профазу сменяется **метафазой**, когда хромосомы вываливаются в цитоплазму, и к ним прикрепляются нити веретена деления (Рис. 12.16).

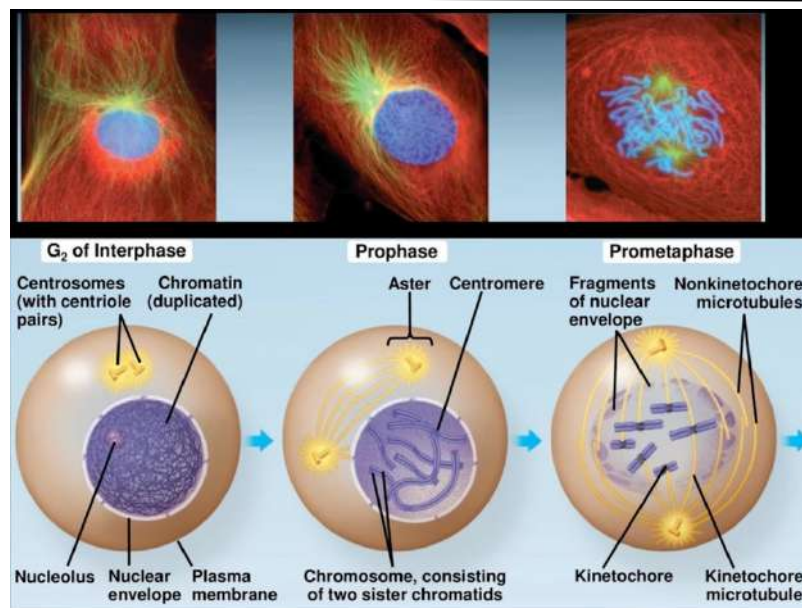


Рисунок 12.16 Стадии митоза (1)

На профазе, таким образом, происходит конденсация хромосом  $2n4c$ , и, соответственно, прекращение синтеза РНК. Далее на **метафазе** хромосомы, за счет работы нитей веретена деления, выводятся на экватор. Потом по центромерам идет разделение хроматид, и половинка каждой хромосомы на **анафазе** направляется к полюсам клетки. И, наконец, в ходе **телофазы** происходит разделение клеток, формирование ядерной оболочки, раскручивание хромосом. Весь этот набор знаменует собой цитокinesis (распределение клеточных структур по дочерним клеткам).

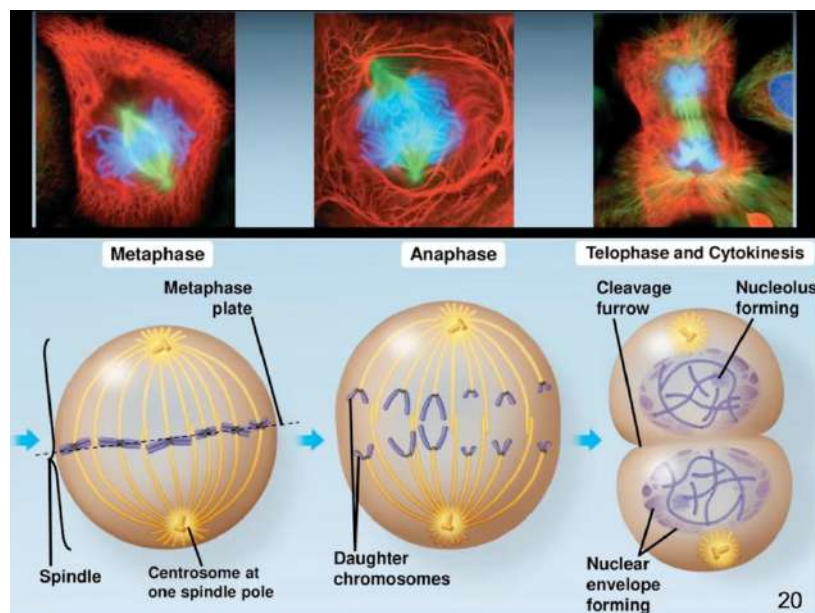


Рисунок 12.17 Стадии митоза (2)

Теперь чуть подробнее поговорим про **метафазу**. Хромосомы оказываются в цитоплазме, к ним начинают присоединяться нити веретена деления. Как правило, первые присоединяются микротрубочки со стороны *только одного (ближайшего) полюса*. Они растут и толкают хромосому к экватору. Затем к кинетохору присоединяются микротрубочки *от другого полюса*, которые уравнивают усилия первой группы микротрубочек, и хромосома «выводится» на экватор клетки ( $2n4c$ ) – формируется *метафазная пластинка*. Если даже одна хромосома не вышла на экватор, сигнал от неравномерного натяжения ее нитей не позволяет перейти к анафазе.

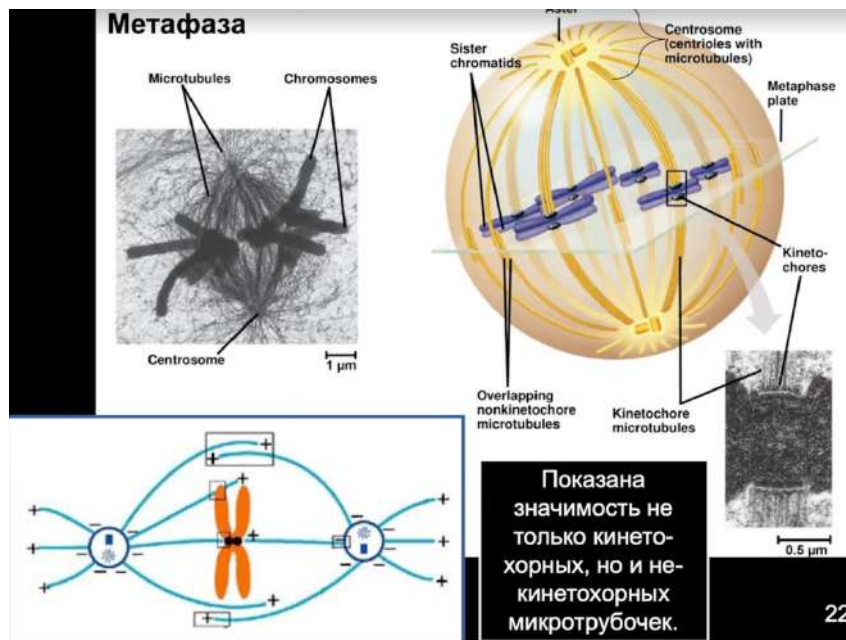


Рисунок 12.18 Метафаза

На **анафазе** одновременное расхождение хроматид каждой хромосомы начинается с *деградации центромерных когезинов*. А сам механизм расхождения связан с разборкой кинетохорных микротрубочек (Рис. 12.20). При этом может срабатывать и общее удлинение клетки (расхождение ее полюсов с centrosомами). Когда расходятся хроматиды, начинается **четкое распределение генетического материала по дочерним клеткам** ( $4n4c$ ).

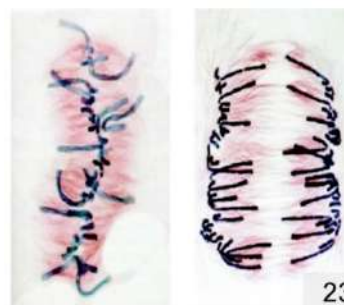


Рисунок 12.19 Разделение хромосом

Мы можем более детально взглянуть, как реализуется анафаза: для растаскивания хромосом совершается разборка (+) полюса нитей веретена деления. Показательно, что моторные белки в этом процессе оказываются не нужны, поскольку сама микротрубочка создает движущую силу.

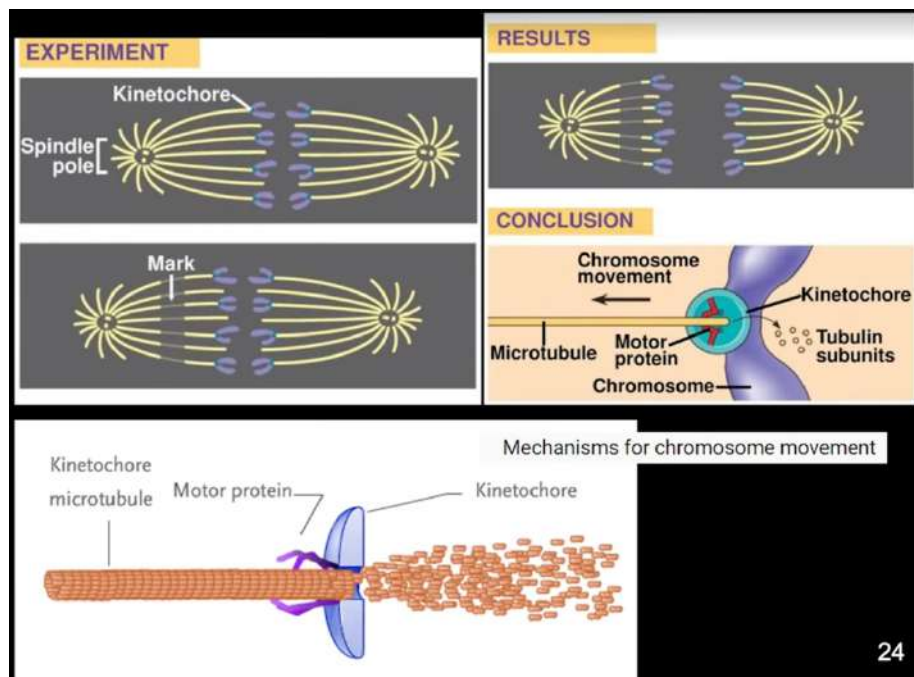


Рисунок 12.20 Разборка микротрубочки

О **телофазе** мы говорим в тот момент, когда движение хромосом останавливается, и клетка возвращается к активному рабочему состоянию. Иными словами, происходит восстановление ядерной оболочки из мембранных пузырьков. Далее уже следуют *дестирализация хромосом, восстановление транскрипции, формирование ядрышек*. Параллельно с этим начинается разрушение веретена деления с образованием *перетяжки* ( $2n2c$ ).

## Разделение клетки

**Цитокинез** знаменуется тем, что борозда деления образуется в плоскости бывшего «экватора» (метафазной пластинки) под прямым углом к длинной оси митотического веретена. Перетяжка содержит *актиновые филаменты* и *миозин*. Они расположены по экватору клетки под плазматической мембраной, стягивая ее изнутри.



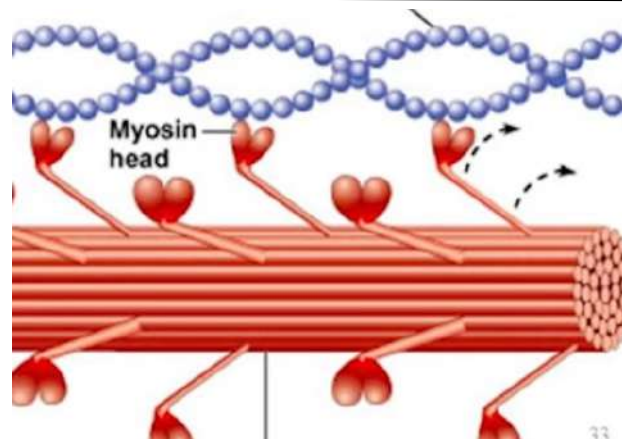


Рисунок 12.20 Актино-миозиновый комплекс

Далее видим более подробное изображение процесса разделения клетки (Рис. 12.23). Актиновые молекулы распределены по всему объему дочерних клеток, а миозин – только в области перетяжки.

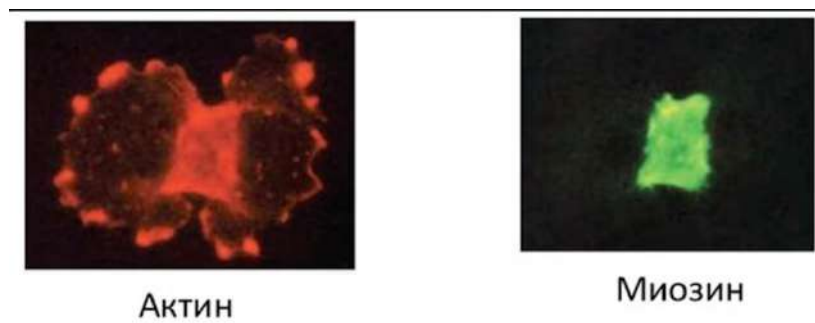


Рисунок 12.22 Актин и миозин

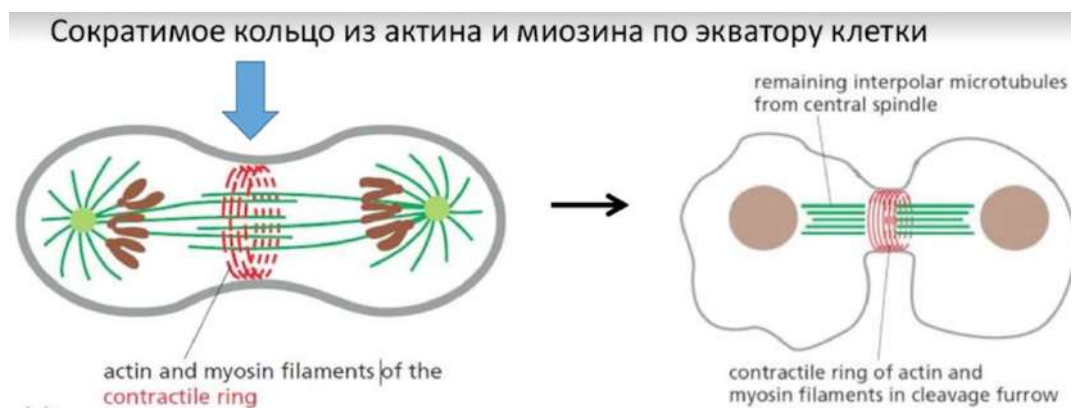


Рисунок 12.23 Актино-миозиновое кольцо

**Деление перетяжкой** характерно для *клеток животных*, в том числе, для клеток человека. Если же имеется клеточная стенка, такой способ не сработает. Поэтому в случае *растительных клеток* используется так называемая **клеточная пластинка**



(мембранные пузырьки с целлюлозой – продукция комплекса Гольджи). То есть, в зоне разделения накапливаются мембранные пузырьки, которые постепенно сливаются, формируя пластинку. Она соединяется со старой клеточной стенкой, чтобы обеспечить разделение клетки.

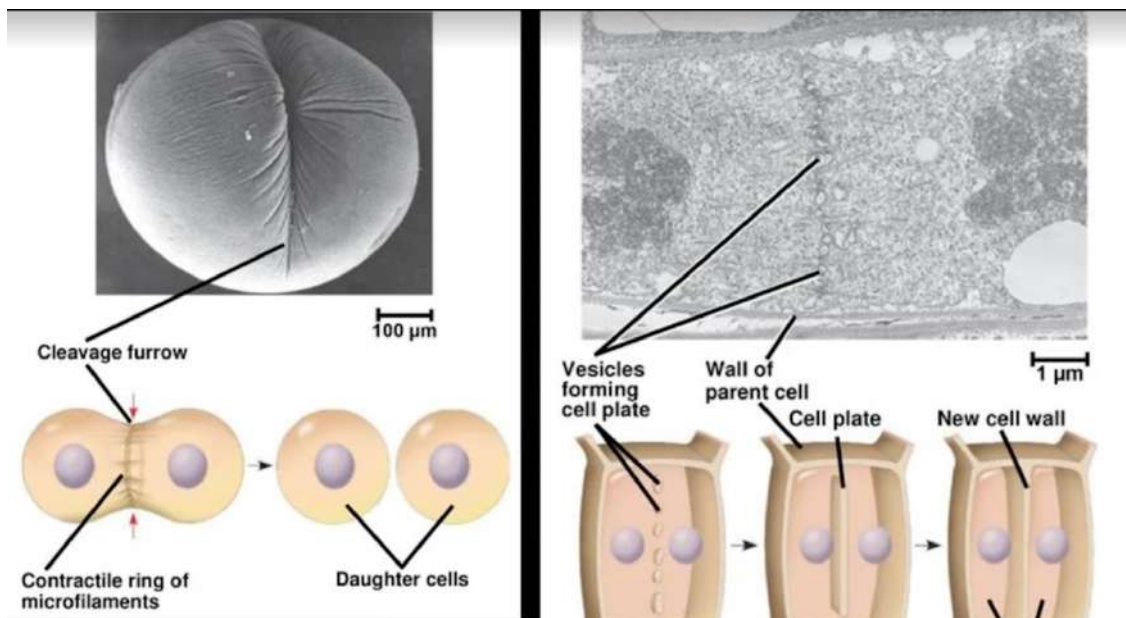


Рисунок 12.24 Два механизма деления клетки

## Значение митоза в жизни клетки

Наконец, надо сказать несколько слов в целом о значении митоза в жизни клетки:

- 1) Митоз – это **основной способ размножения клеток**
- 2) Митотическое деление поддерживает **генетическую стабильность клеток**
- 3) Митоз лежит в основе роста, развития, а также **вегетативного размножения многоклеточных организмов**
- 4) Благодаря митозу **реализуются процессы регенерации** и замены отмирающих клеток
- 5) У одноклеточных организмов митоз обеспечивает **бесполое размножение**

Митоз – это процесс, который сформировался в ходе эволюции. Поэтому события, происходящие в ходе митоза, имеют колоссальное значение для всех эукариотических клеток. Поэтому те белковые молекулы, которые мы наблюдаем как участников митотических преобразований, являются очень консервативными. По важности митоз близок к транскрипции, трансляции и репликации. Поэтому у разных организмов в них играют роль одни и те же белки. Но, вместе с тем, есть и эволюционные отличия. И если мы смотрим на *прокариот*, у них веретено деления отсутствует, и после копирования бактериальная ДНК прикрепляется к клеточной стенке, и расхождение хромосом идет за счет удлинения бактериальной клетки (Рис. 12.24). А вот уже у *эукариот* мы видим и

более древние варианты веретена деления, например, внутри ядерной структуры (Рис. 12.25).

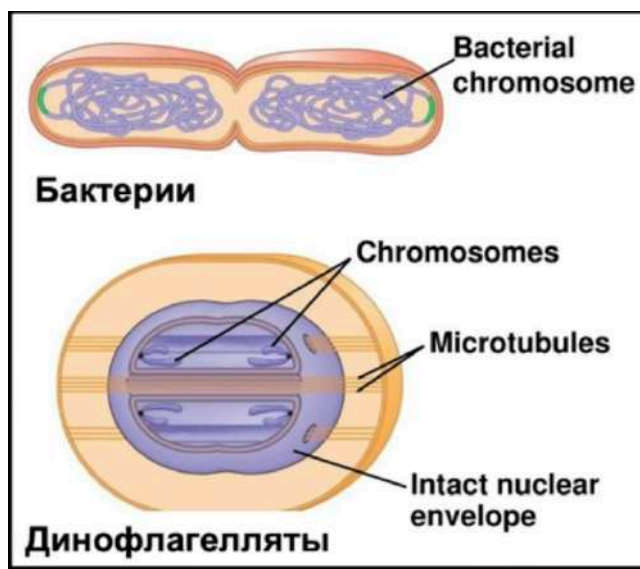


Рисунок 12.25 Эволюция клеточного деления прокариот

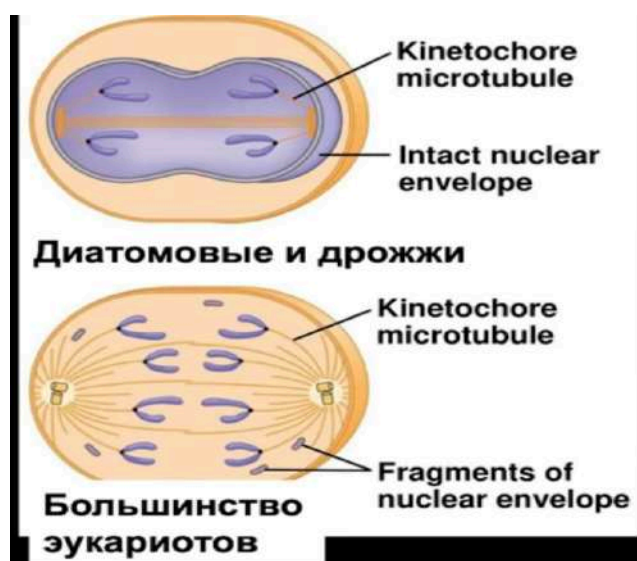


Рисунок 12.26 Эволюция клеточного деления эукариот

Конечно, все это описание митоза значительно упрощает процессы. Мы должны понимать, что для определения завершения каждой фазы клеточного цикла необходимо наличие в нем *контрольных точек*. Если клетка проходит контрольную точку, то она продолжает «двигаться» по клеточному циклу. Если же какие-либо обстоятельства, например, повреждение ДНК, мешают клетке пройти контрольную точку, то клетка останавливается, и очередной фазы клеточного цикла не наступает, по крайней мере, до



## Лекция 13. Мейоз и половое размножение

В прошлой лекции я рассказывал о митозе, о делении клеток, ну и, собственно, в продолжение данной темы, у нас **мейоз** – тоже деление, но очень специфическое и преследующее конкретные цели, связанные прежде всего с *половым размножением*.

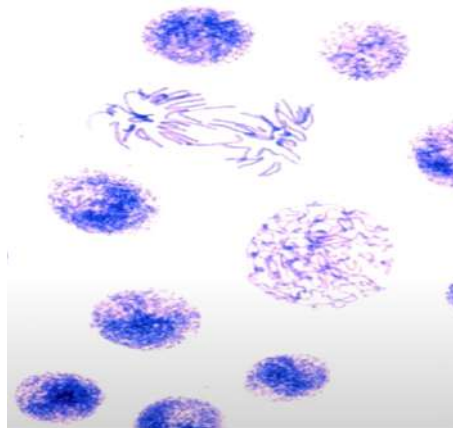


Рисунок 13.1 Мейоз

**Митоз:** в ходе деления материнская клетка дает начало двум генетически одинаковым дочерним клеткам. При митозе предварительно реплицированные молекулы ДНК (в форме хромосом) равномерно распределяются по двум дочерним клеткам.

**Мейоз:** материнская диплоидная клетка в ходе двух делений дает начало четырем гаплоидным клеткам (гаметы или споры; генетически различаются). *Перед первым делением мейоза ДНК реплицируется, а перед вторым – не реплицируется.*

При **митозе** ДНК удваивается и дальше очень аккуратно раздается в каждую из дочерних клеток. При этом генетический набор не меняется. Дочерние клетки, по сути, клоны, и те гены, которые в них присутствуют, совпадают с генами материнской клетки.

**Мейоз**, в отличие от митоза – это *двойное деление*, в ходе которого получают *четыре клетки с разным набором хромосом и генов*. И идет перераспределение генетического материала, которое преследует цель, прежде всего, *создания многообразия*, потому что дальше, в результате мейоза, мы, по крайней мере, когда речь идет о животных, об организме человека, наблюдаем слияние гамет и возникновение нового, генетически уникального, оригинального организма потомка. Ну и для того, чтобы клетки, которые сливаются, в итоге создали правильный диплоидный набор хромосом, нужно, чтобы в ходе мейоза мы от диплоидного варианта перешли к гаплоидному. Ведь, если бы не было мейоза, то в ходе размножения гаметы сливаясь каждый раз, увеличивали бы количество ДНК вдвое – их было два, а вот уже четыре, а вот уже восемь, и все это нарастает как снежный ком. *Мейоз позволяет уменьшить, редуцировать вдвое число хромосом.*

Но для этого нужно два деления и, собственно, в случае мейоза мы говорим о двух последовательных делениях. Именно первое деление позволяет перейти от *диплоидного* набора к *гаплоидному*. Ну а в ходе второго деления, которое очень напоминает митоз, уже чисто по массе *генетический материал распределяется* по четырем, в итоге, дочерним клеткам. Получается, что в ходе мейоза удвоение ДНК происходит только перед первым делением, а между первым и вторым ДНК не удваивается.



Рисунок 13.2 Клеточное размножение

**Размножение** – важнейшее свойство и функция жизни (отдельных клеток и многоклеточных организмов). Более простой способ размножения – **бесполое размножение** (клонирование) – *вегетативное, делением клеток, почкованием*. При этом не возникает дополнительной изменчивости потомства. Размножение – важнейшая задача, которая стоит перед всеми живыми организмами. И, собственно, на таком первичном уровне мы видим, что размножение идет с помощью митоза. Такое размножение и называется **бесполом**. В простейшем варианте (рис. 13.2) вы видите деление двух бактериальных клеток, схема чего-то вроде деления амёбы. И подобного рода деление позволяет, по сути, создать клоны одинаковых потомков, увеличиваться в числе, но при этом, не возникает какого-либо дополнительного разнообразия.

А **разнообразие** – это очень важная особенность живых организмов, даже относящихся к одному биологическому виду, потому что любой организм, даже одноклеточный, обитает в очень изменяющейся, разнообразной среде. И если все организмы одинаковые, то шанс не попасть в среду, очень велик. А это значит гибель, вымирание. Поэтому эволюция, как очень отдельный мотив, как очень отдельная задача, поддерживает разнообразие. И самый жесткий вариант создания разнообразия – это *мутации* – прямые изменения молекул ДНК. Мы еще поговорим о разнообразии мутаций, и в случае мутации очень велик риск возникновения неудачных изменений генов.

Эволюция, конечно, пытается найти такие изменения, которые привели бы к *увеличению адаптации*, увеличению приспособленности к *окружающей среде*. Но поскольку мутации происходят случайно, то так, в среднем по оценке генетиков, 95 процентов мутаций оказываются вообще незначимыми, то есть, не ведут к таким модификациям генов и белков, которые не влияют на функцию белков и на функцию клеток. Одна мутация из тысячи, а может, одна из пятисот, а может, одна из двухсот, ведет к улучшению.

Во всяком случае мутация – это путь очень рискованный, затратный способ развития. Поэтому в ходе эволюции возникает более мягкий, более удобный и менее



травматичный способ создания изменчивости. И этот способ называется **половое размножение**.

Идея полового размножения состоит в том, чтобы взять гены двух родителей и перемешать. Каждый из родителей, поскольку дошел до момента полового размножения, уже доказал, что он вполне жизнеспособен. Поэтому их гены можно уверенно перемешивать, чтобы создавать какой-то новый вариант, какое-то новое сочетание, и надеяться, что потомок окажется адаптирован к окружающей среде не хуже, чем родители, а может даже и лучше.

Но половое размножение – это как-бы следующий шаг, а начинается жизнь с **бесполого размножения**, основанного на митозе, на клонировании. Ну и, собственно, когда мы говорим об одноклеточных – тут все понятно. Но и многоклеточные организмы способны использовать такой способ размножения – **вегетативное размножение**.

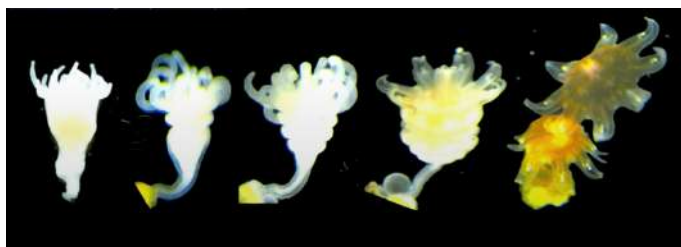


Рисунок 13.3

И вы видите здесь (рис. 13.3) почкующихся *кишечнополостных*. В исходной паре от них отделяются медузы. Но и для *растений* очень характерно именно вегетативное размножение: отломил веточку, посадил и пожалуйста – новое дерево. Но вегетативное, бесполое размножение не создает такое разнообразие. Оно создается действительно за счет размножения полового.

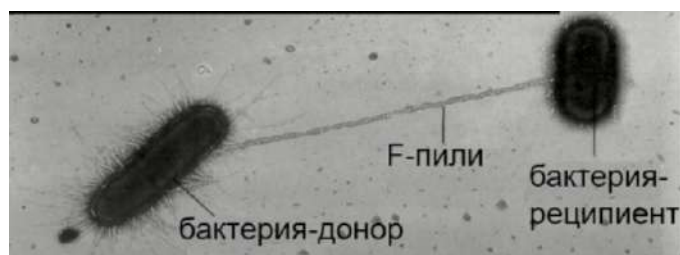


Рисунок 13.4 Конъюгация у бактерий

Условия, в которых обитает вид, могут измениться. Перекомбинация генов приводит к возникновению новых *фенотипов* у потомков и увеличивает приспособленность к меняющимся условиям среды. Половой процесс – способ обновить набор генов без роста числа особей (характерен для ряда одноклеточных). **Конъюгация** встречается у *прокариот* и *эукариот*: так две клетки обмениваются генетическим материалом и расходятся.

**Половое** размножение дает возможность не только *обновить генетический набор*, но и значительно *увеличить число потомков*. В самом первичном варианте, речь идет даже не о слиянии гамет (половых клеток), а о так называемом, **половом процессе**. В этом случае две клетки соединяются и обмениваются генетическим материалом. То есть, это еще не половое размножение, а половой процесс. Вот это соединение и называют **конъюгацией**. Мы видим здесь (рис. 13.5) конъюгирующих инфузорий.



Рисунок 13.5 Конъюгация у инфузорий

А настоящее **половое размножение** уже про то, что сливаются специально предназначенные для этого клетки – **гаметы**, и действительно возникает такой набор хромосом и такой набор генов, которого не было, то есть, возникает *разнообразие*. И половой процесс позволяет увеличить разнообразие и, скажем, обменяться генами между разными популяциями тех же самых инфузорий или бактерий.

В случае **полового размножения** (а не процесса), мы видим уже *тотальное объединение генетического материала двух родителей*, и поскольку каждый родитель может создавать большое разнообразие гамет, и эти гаметы случайно встречаются, то половое размножение как раз служит глобальным источником изменчивости, гораздо менее рискованного, чем пример мутации. И клетки, которые сливаются, специально для этого предназначены.

Клетки, участвующие в половом размножении, называют **гаметами**. У многих организмов, обитающих в воде, обе гаметы подвижны и могут иметь разный размер. Основные варианты: **изогамия**, **гетерогамия**, **оогамия**.

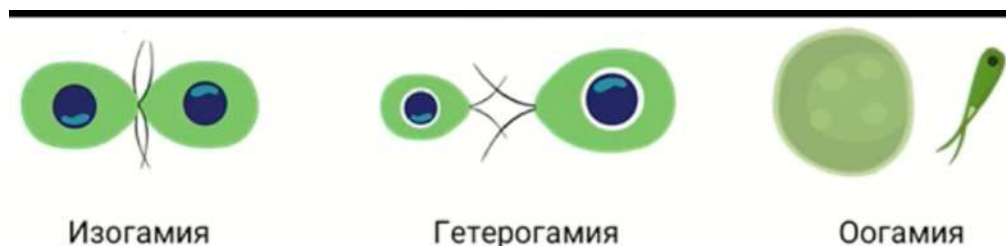


Рисунок 13.6 Половое размножение

И в глубинах эволюции мы видим подобного рода процессы, скажем, у одноклеточных зеленых водорослей, у хламидомонады. И что мы можем наблюдать? Мы можем наблюдать вначале так называемую **изогамию**. То есть, гаметы одинаковые, похожие, нет еще никакого различия между мужскими и женскими гаметами, и идет объединение генетического материала. Изогамия – *размножение в результате слияния одинаковых гамет*.

Но дальше довольно быстро в эволюции происходит переход к **гетерогамии** и дальше к **оогамии**. И собственно, этот переход связан с тем, что конечная цель размножения – это *создание потомства*. И важно, чтобы не просто объединились гены, а чтобы потомок с максимальной вероятностью выжил и передал эти родительские гены дальше и дальше новым поколениям. А как можно этому потомку помочь выжить? Любой родитель знает, что самый лучший способ позаботиться о детеныше – отдать с собой еды, накормить, дать «про запас». И что случается в ходе эволюции с гаметами? Гаметы начинают грузиться питательными веществами. Они становятся крупнее и при этом, собственно, нужно как-то продолжать выполнять функцию переноса генов. Т.е. гаметы должны еще и двигаться, встречаться. И вот это разделение функций – накормить питательными веществами и все-таки оставаться маленьким и подвижным – приводит к появлению сначала к **гетерогамии**.

Вот перед нами крупная клетка, которая соответственно накопила вещества, и вторая клетка, которая не увеличилась в размере. А когда мы говорим уже об **оогамии**, здесь уже та клетка, которая крупнее, вообще теряет жгутик, превращается в настоящую **яйцеклетку**, а подвижные клетки становятся собственно **сперматозоидами**.

То есть, половые клетки делят между собой функции и, собственно, наш человеческий вариант – это слияние яйцеклетки и сперматозоида. Яйцеклетка – запас питательного вещества, запас желтка, крупная неподвижная клетка – с одной стороны, и маленький шустрый сперматозоид, который выполняет такую двигательную функцию – с другой. Но яйцеклетка и сперматозоид – **гаплоиды**, они возникают в результате *мейоза*.

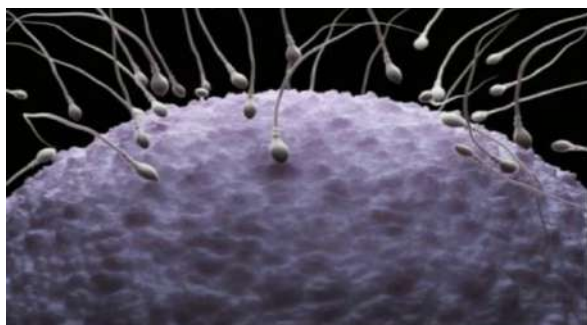


Рисунок 13.7 Яйцеклетка и сперматозоиды

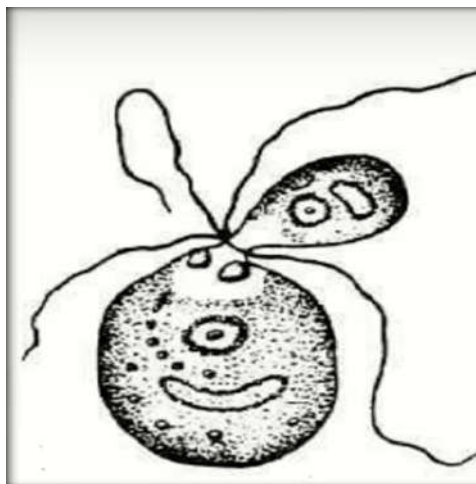


Рисунок 13.8 Гетерогамия



Рисунок 13.9 Изогамия

Биологический смысл полового размножения: с помощью гамет смешать гены двух родителей и создать иного (по свойствам и способностям) потомка. Это важно с точки зрения выживания в постоянно меняющемся мире (климат, конкуренты, хищники, заболевания). Половое размножение присутствует уже у одноклеточных, но исходно оно «гомогаметное» (изогамия).

В школьном учебнике есть история о хламидомонаде – одноклеточной зеленой водоросли. И вот, собственно, ее жизненный цикл, как раз, представляет собой то, что называется **изогамия**. И когда у нас будет ботаника, мы подробнее разберем жизненный цикл хламидомонады. Во всяком случае, гаметы, как правило, возникают ближе к осени, когда вода уже не такая теплая, и меньше света, и соответственно каждая из хламидомонад, а они и во взрослом состоянии гаплоидные, дает либо плюс-гаметы, либо минус-гаметы. И внешне они мало отличимы. Но сами хламидомонады знают, кто из них «плюс» и кто «минус». И сливаются в принципе только противоположные гаметы. Возникает **диплоидная зигота**, которая зимует. Диплоидные клетки более жизнеспособны, почему – мы тоже будем отдельно разбирать. А **мейоз** случается уже весной. И собственно, в ходе мейоза возникают **гаплоидные споры**, которые уже

размножаются за счет *митоза*. А опять ближе к осени возникают не зооспоры, а гаметы с задачей слияния. А сам мейоз и переход диплоидного набора к гаплоидному происходит тогда, когда  $2n$ -зигота дает гаплоидные зооспоры. И, собственно, в тот момент, когда соединяются гаметы «плюс» и «минус», происходит объединение генетического материала, а в ходе мейоза этот генетический материал случайно распределяется между дочерними клетками – и вот этот момент разнообразия здесь и присутствует.

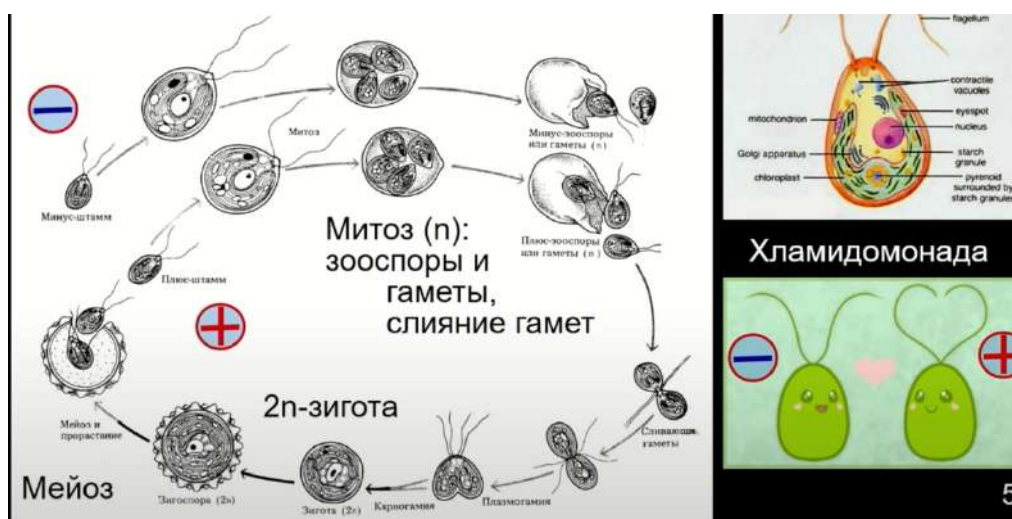


Рисунок 13.10 Митоз и мейоз хламидомонады

**Интерфаза** перед первым делением мейоза очень близка к интерфазе митоза. В профазе 1-го деления мейоза начинается образование *бивалентов* (пар гомологичных хромосом), и происходит **кроссинговер**. В **анафазе** имеет место расхождение не хроматид, а *хромосом* (переход от диплоидного набора – к гаплоидному). 2-е деление мейоза сходно с митозом: идет *расхождение хроматид*.

## Стадии мейоза

Итак, обратимся теперь к **стадиям мейоза**. И действительно, **мейоз** – это *два последовательных деления*, и настоящая интерфаза с удвоением ДНК происходит только перед первым делением, и клетка, которая вступает в мейоз, имеет  $2n4c$  диплоидный набор хромосом: каждая молекула ДНК удвоилась. И, собственно, поэтому здесь такая большая масса. В результате первого деления мейоза, идет снижение набора хромосом, и дочерние клетки, которые получились, имеют уже  $1n2c$ . Это достигается за счет того, что в анафазе первого деления мейоза расходятся не хроматиды, а парные хромосомы. И дальше клетка вступает во второе деление мейоза и тогда, примерно, как и в ходе митоза, просто расходятся хроматиды, и конечный набор составляет  $1n1c$ . Удвоение ДНК между делениями не происходит. Мы имеем два последовательных деления и интерфазу между ними. Ну и при этом, в каждом делении мейоза выделяют те же самые стадии, что и в деления митоза: **профаза, метафаза, анафаза и телофаза**.



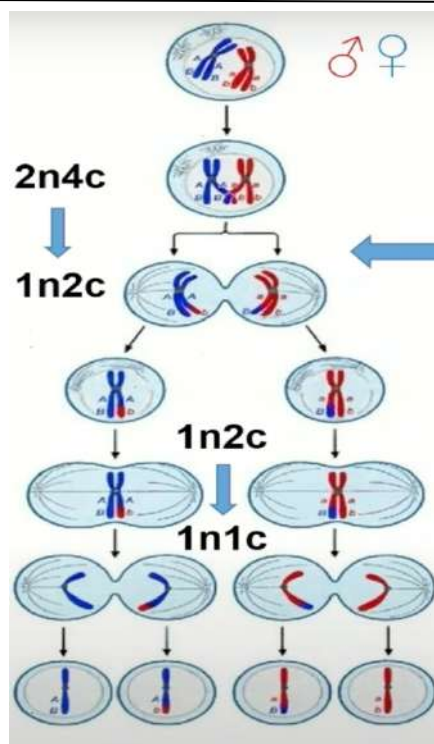


Рисунок 13.10 Двойное деление при мейозе

Еще раз подчеркнем, что смысл мейоза в том, чтобы *создать гаплоидные клетки*, потому что сливаться между собой без увеличения количества ДНК могут только гаплоидные клетки с половинным набором хромосом. Но кроме того, идет увеличение разнообразия, и оно идет именно на *анафазе первого деления мейоза*. Потому что в тот момент в каждой из дочерних клеток расходятся не хроматиды, а хромосомы. По отношению к тем клеткам, которые получаются, происходит некое случайное событие, что-то вроде бросания монеты. Орел – значит, скажем, в первой паре хромосом направо пошла папина хромосома, а налево – мамина. На второй паре хромосом опять «бросаем монетку»: выпала решка – значит в одну сторону пошла мамина хромосома, в другую – папина. В третьей паре хромосом опять чередуются мамина и папина хромосомы. В четвертой – опять папина и мамина. Идет вот такое усложненное разделение.

На нашей схеме здесь (рис. 13.10) можно сказать, что папина хромосома показана красным, мамина – синим. Здесь вы видите  $n=1$ , то есть самый простой вариант. Но вот уже здесь представлены разные генетические клетки, с точки зрения тасовки родительских генов.

Ну а если посмотреть на будущего потомка – то это тасуются гены бабушек и дедушек. Отдельно – с папиной стороны, и отдельно – с маминой стороны. И это еще не все, потому что, кроме такой тасовки хромосом и случайного распределения отцовских и материнских генов и генетического материала, во время первого деления мейоза происходит еще очень важное событие, которое называется **кроссинговер** – когда *пары*

гомологичных хромосом в профазе первого деления мейоза обмениваются между собой участками, и это дополнительно повышает разнообразие. То есть, если бы не кроссинговер, то в итоге из этих четырех клеток, которые получаются, у двух были бы мамины гены, а у двух – папины. Уже не плохо, уже перетасованы. Но поскольку здесь две хромосомы еще и обменялись участками, то мы получаем не только мамины гены, но и мамины и немножко папины, папины и немножко мамины, чисто папины – увеличивается разнообразие еще вдвое за счет кроссинговера.

Вот это увеличение разнообразия оказывается очень выгодно с точки зрения адаптации к окружающей среде, и смысл полового размножения, еще раз, именно в этом и состоит: случайным образом перемешать гены родителей для того, чтобы создать потомка возможно более жизнеспособного, чем родители.

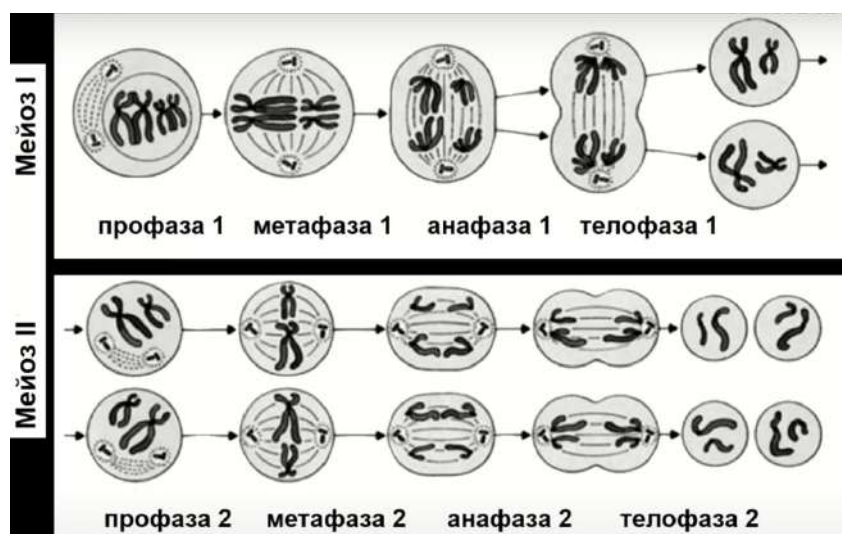


Рисунок 13.11 Два деления мейоза

Каждое деление мейоза, как и митоз, состоит из 4-х фаз. При 1-м и 2-м делениях они несколько отличаются друг от друга. На схеме (рис. 13.11) показаны все стадии мейоза-1 и мейоза-2. То есть, это те же стадии, что и в случае митоза, но профазы-1 – очень длинная, очень важная, ведь в ней как раз происходит **кроссинговер**, собственно, поэтому о ней нужно говорить отдельно. И здесь есть отличие на анафазе-1, когда расходятся либо хромосомы, либо на анафазе-2 при втором делении – хроматиды. То есть, отличия довольно тонкие, но очень значимые между отдельными стадиями. Но в целом, все равно получается четыре фазы: **профаза, метафаза, анафаза и телофаза**.

## Первое деление мейоза

Итак, **профаза-1** – самая длительная фаза мейоза ( $2n4c$ ). В нее включаются:

- 1) **Лептотена** (стадия тонких линий): конденсация ДНК, гомологичные хромосомы ищут друг друга.

- 2) **Зиготена:** конъюгация гомологичных хромосом, начало образования бивалентов («тетрад»), сборка синаптонемного комплекса.
- 3) **Пахитена:** образование перекрестов (хиазм), между отдельными хроматидами гомологичных хромосом, кроссинговер.
- 4) **Диплотена:** разрушение синаптонемного комплекса с сохранением хиазм.
- 5) **Диакинез:** терминализация хиазм, разрушение ядерной мембраны, миграция центриолей к полюсам клетки.



*Рисунок 13.12 Процессы профазы-1*

Теперь давайте пройдем сначала по первому делению мейоза, потом – по второму делению мейоза, и основное внимание остановим на профазе-1, поскольку она приводит к кроссинговеру. Кроссинговер становится возможным за счет того, что в профазе первого деления мейоза *парные хромосомы очень плотно соединяются друг с другом*, образуются, так называемые **тетрады** и **биваленты**, и в этом-то положении и возможен обмен их участков. Но для того, чтобы это случилось, нужно сначала конденсировать эти хромосомы и, собственно, первый этап профазы-1 называется **лептотена** (рис. 13.13).



*Рисунок 13.13 Лептотена*

На этой фазе идет конденсация хромосомы, и пары начинают искать друг друга, и на стадии **зиготены** они скручиваются, соединяются – это называется **конъюгация** или сборка **синаптонемного комплекса**. На третьем этапе, а это называется **пахитена**, идет, собственно, кроссинговер между участками, и потом этот самый синаптонемный комплекс начинает разрушаться. Хромосомы уже удерживаются в отдельных точках, они распределены по всей длине, и на последней стадии, которая называется **диакинез**, растворяется ядерная оболочка, и мы переходим от профазы к метафазе.

Вот эти названия – лептотена, зиготена, пахитена, диплотена, диакинез – не входят в школьную программу. Они есть, конечно, в вузовской программе. И, как правило, их знают те, кто участвует в олимпиадах и глубоко интересуется деталями клеточных и молекулярных процессов. Но можно даже не знать названия, но четко понимать эти фазы и стадии внутри профазы.

Давайте чуть подробнее посмотрим сначала на **зиготену** (рис. 13.14).

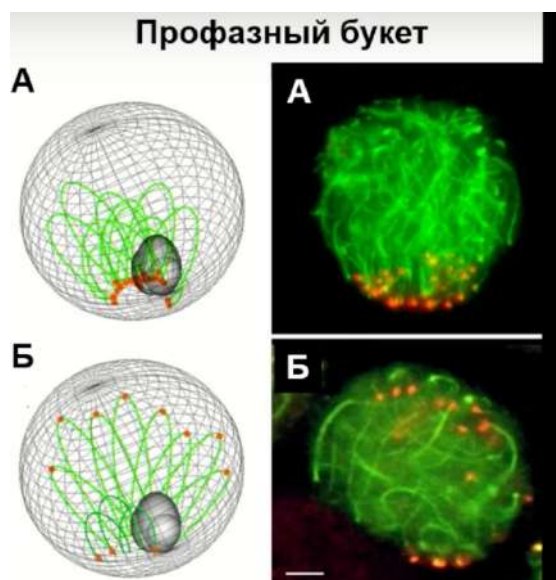


Рисунок 13.14 Зиготена

Хромосомы заякорены на оболочке ядра теломерными участками. В начале профазы гомологичные хромосомы двигаются друг к другу (точный механизм узнавания до сих пор не ясен). В ходе движения формируется «**профазный букет**», в котором основание представлено *центромерами*, а сам букет – *плечами хромосом*. При этом хромосомы с короткими и длинными плечами могут формировать два различных профазных букета, как на рисунке Б. Красные точки – центромеры, собранные в одну группу на периферии ядра (А) или в две группы на периферии и ближе к центру (Б). Зеленым обозначены плечи хромосом, образующие профазный букет.

То есть, здесь хромосомы уплотняются и начинают искать свою пару. И, кстати, поиск этой самой пары до сих пор остается загадочной историей. В лекции про митоз

было сказано, что *каждая хромосома в ядре занимает свое место*. Но дальше, когда пошло скручивание, мы видим, что гомологичные хромосомы начинают приближаться друг к другу, и как идет этот поиск, за счет чего – наука не знает до сих пор. Но мы видим, что хромосомы заякорены в оболочке ядра теломерными участками, ну и, конечно, в каждой удвоившейся к этому моменту хромосоме есть центромерная область. То есть, та зона, за которую будут цепляться нити деления. И возникают очень характерные конструкции, которые красиво названы **профазный букет**. Можно сказать, что часть центромер компактно собираются и из этой зоны как листики, и как цветы букета торчат плечи хромосом. Если хромосомы сильно отличаются по длине, то тогда может возникать и два профазных букета.

В результате того, что парные хромосомы встречаются, они соединяются вместе, конъюгируют, и возникает SYCP-3 синаптонемный комплекс. Это происходит за счет того, что парные хромосомы сшиваются специальными белками в синаптонемный комплекс протеинов, и **гомологичные хромосомы в итоге очень плотно примыкают друг к другу**, и это называется **бивалент** или **тетрада**, потому что внутри каждого такого комплекса, по сути, *четыре двойные спирали ДНК*. И когда мы смотрим на это через микроскоп, мы, собственно, видим отдельные нити (рис. 13.15). Здесь каждая красная нить – это отдельная хромосома. Синяя точка – это **центромеры**. А вот зеленые точки – это те точки, где в будущем скорее всего произойдет кроссинговер, так называемые **хиазмы**.

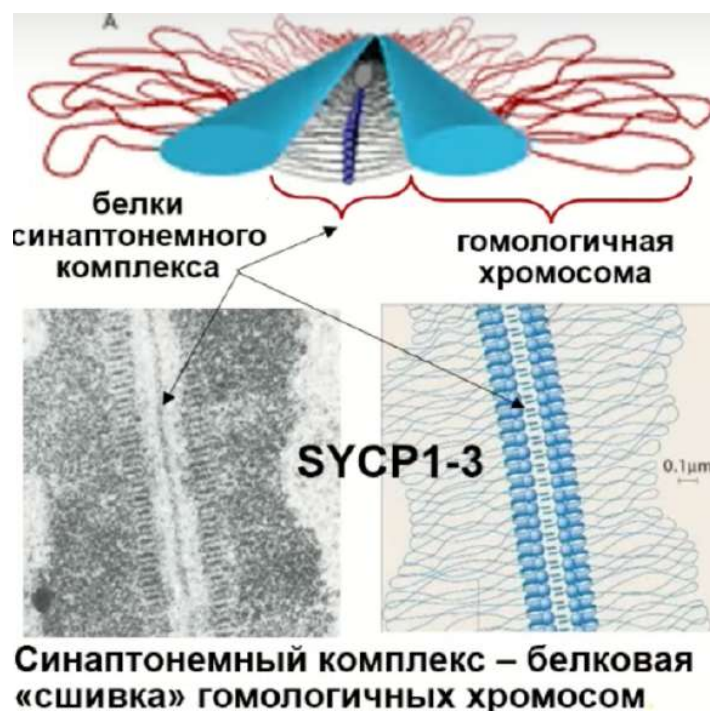


Рисунок 13.15 Синаптонемный комплекс



Гомологичные хромосомы соединяются вдоль продольной оси. Процесс соединения, или синапсис, обычно очень точный: в итоге цепи ДНК соответствуют друг другу на протяжении всей хромосомы. Хромосомы удерживаются вместе **синаптонемным комплексом**, состоящим из специфических белков. Этот комплекс необходим для процесса **рекомбинации** (обмена участками ДНК). Далее перед нами световая микрофотография зиготены ооцита (рис. 13.16). Каждая нить – бивалент (4 двойных спирали ДНК). Зеленые точки – белок MLH1 в сайтах рекомбинации (будущего кроссинговера). Красные точки – белки SYCP3, входящие в состав любой хромосомы на всем ее протяжении. Синие – белок центромеры CREST.

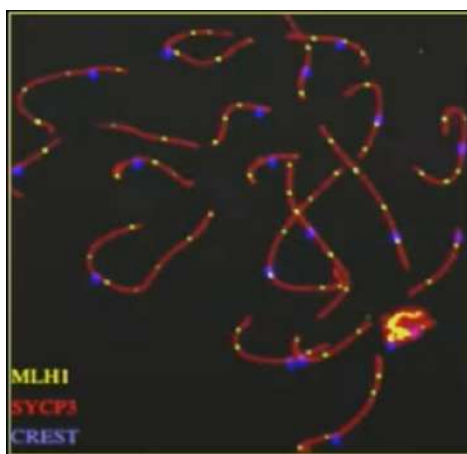


Рисунок 13.16 Зиготена ооцита

Пара хромосом необходима для того, чтобы обеспечить их плотность и контакт, чтобы на следующей стадии **пахитены** стал возможен кроссинговер. На пахитене объединение хромосом, их соединение еще называется **синапсис**.

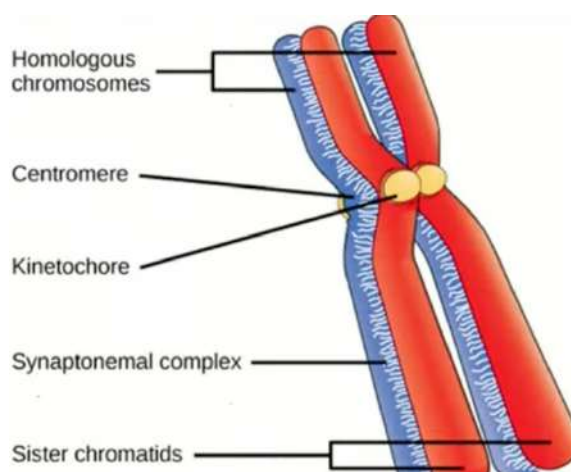


Рисунок 13.17 Пахитена

В тот момент, когда завершается синапсис, хромосомы становятся более толстыми, каждая пара гомологов видна как **бивалент** (иногда называемый тетрадой,

поскольку он содержит четыре хроматиды). Пахитена – этап, на котором происходит **мейотический кроссинговер** (рис. 13.18). **Кроссинговер** – процесс обмена участками ДНК гомологичных хромосом. В результате образуются две *рекомбинантные* (с новым сочетанием генов) и две *нерекомбинантные* хромосомы. Такой обмен генетическим материалом приводит к увеличению генетической изменчивости и биоразнообразия.

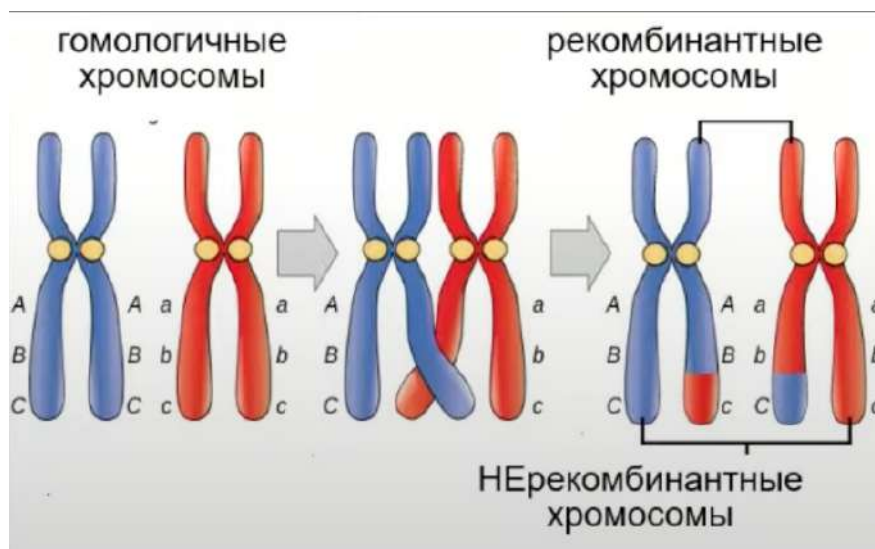
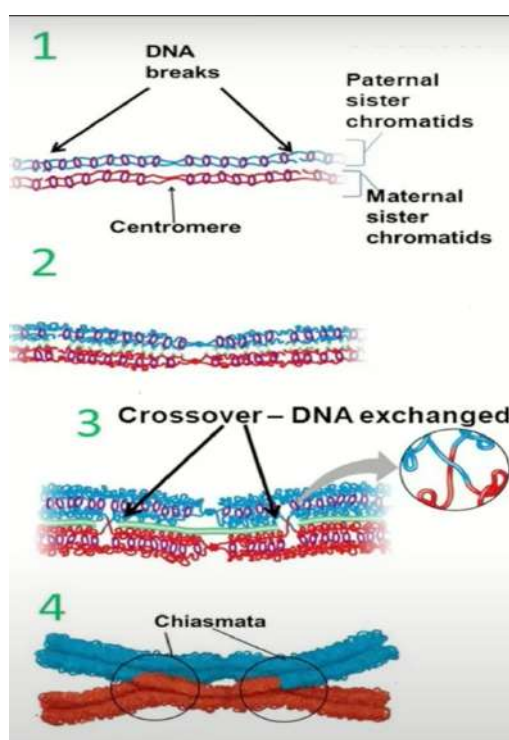


Рисунок 13.18 Кроссинговер

В физиологии нервной системы есть **синапс** – соединение нервной клетки с другой клеткой. Здесь используется похожий термин. Синапсис – соединение парных хромосом. Ну и, собственно, в таком соединении становится возможен кроссинговер – обмен парными участками. Как показано на схеме: две гомологичные парные хромосомы (одна от мамы, другая от папы) соединяются плотно друг с другом. Дальше, естественно, за счет работы очень специфических белков-ферментов, происходит *перенос участка одной гомологичной хромосомы на аналогичный участок второй гомологичной хромосомы*. То есть, мы видим, как мамины и папины хромосомы обмениваются участками. Это и называется **кроссинговер**. И, собственно, во время мейоза это самое важное событие, и само образование бивалента намекает на то, что клетка собралась заниматься мейозом.

То есть, если мы смотрим на клетки, например, половые железы человека, то мы видим, скажем, что в семенниках довольно долго клетки делятся митозом. И в случае митоза биваленты не образуются. Но когда мы доходим до мейоза, мы отмечаем, что идет вот это парное скрещивание, и если там внутри ядра в ходе профазы возникли биваленты, то значит, что соответственно клетка дальше пойдет через два непрерывных деления и будет заниматься мейозом. Образование таких конструкций – это знак того, что дальше произойдет кроссинговер и другие события, характерные для мейотического деления.

Еще раз подчеркнем, что все, что мы сейчас обсуждаем, происходит *внутри ядра*. Ядерная оболочка пока не растворилась. Хромосомы плотно скрутились, образовали биваленты, произошел кроссинговер (рис. 13.19). Те точки, которые, собственно, являются местом кроссинговера, отдельно снабжены специфическими белками. В ходе лептотены (1) гомологичные хромосомы сближаются (каждая из них образована двумя нитями ДНК, соединенными белками когезинами). Между гомологичными хромосомами (2) собирается *синаптонемный комплекс*, удерживающий их вместе (бивалент). В строго определенных местах происходит взаимодействие молекул ДНК, и гомологичные хромосомы обмениваются идентичными участками (3) – возникает перекрест (*кроссинговер*). После этого имеет место дальнейшая *спирализация хромосом*, синаптонемный комплекс разрушается, хромосомы (4) удерживаются только за счет *хиазм* (участков, где произошел кроссинговер).



*Рисунок 13.19 Процесс кроссинговера*

И когда этот обмен случился, начинается переход к диплотене, тогда хромосомы начинают постепенно отходить друг от друга. И отходят они даже зоны центромера. А вот точки-хиазмы, где случился кроссинговер, сохраняют контакт между парными хромосомами. Можно подробно рассмотреть рисунок, ведь там показано, как идет обмен нитями ДНК. В ходе этого обмена на красную хромосому перескочило синее плечо, а на синюю хромосому перескочило красное плечо.

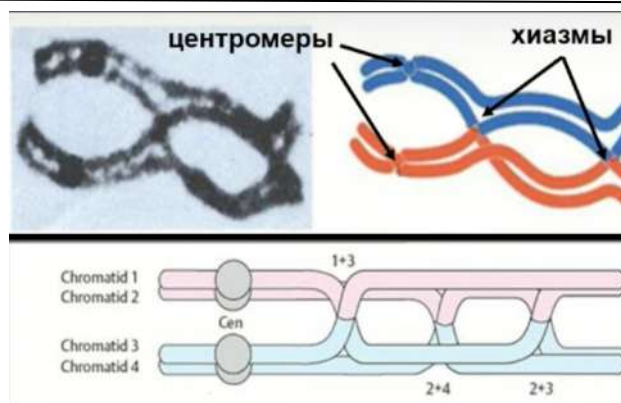


Рисунок 13.20 Диплотена

Когда наступает диплотена, происходит *разрушение синаптонемного комплекса*. Гомологичные хромосомы слегка отходят друг от друга, но их удерживают хиазмы, образованные в результате кроссинговера. Сестринские хроматиды же удерживаются вместе белками когезинами. Если профазы-1 длится долго (не млекопитающие), в ооцитах на стадии диплотены наблюдаются хромосомы типа «*ламповых щеток*» (рис. 13.21).

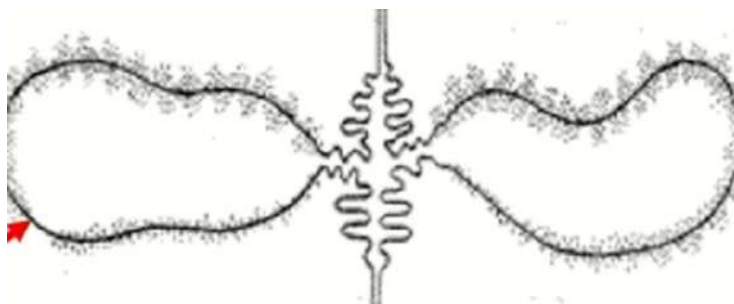


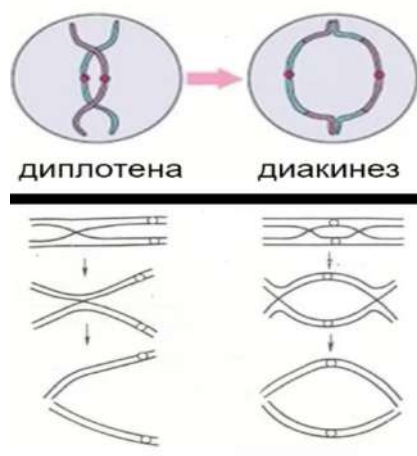
Рисунок 13.21 Хромосомы типа «ламповых щеток»

«Ламповых щетки» в ооцитах амфибии приводят к частичной деконденсации хромосом. При этом, на некоторых участках ДНК идет активная транскрипция. Дальше на стадии диплотены хромосомы начинают еще раз расходиться. Синаптонемный комплекс начинает разрушаться, белки SYCP, они уходят. И дальше даже зоны центромеры уже разошлись. А вот в хиазмах контакт сохраняется, поскольку нужно сохранить бивалент до начала анафазы.

В фазе **диплотены**, собственно, уже никакой кроссинговер уже не идет. И порой мы видим у некоторых животных, к примеру, у *амфибий* (для млекопитающих это не характерно), что клетка может как бы застывать на фазе диплотены в некотором ожидании. Здесь есть одна проблема. Собственно, пока хромосома в скрученном состоянии сконденсирована, она не может обеспечивать транскрипцию. То есть, невозможно синтезировать информационную ДНК. И если клетка надолго зависла в профазе первого деления мейоза, то у нее может закончиться «ресурс». Поэтому, в таких

ситуациях мы наблюдаем, что на фазе диплотены, например, в ооцитах *амфибий* (лягушек) происходит частичное раскручивание ДНК, чтобы можно было синтезировать информационную ДНК, и возникают такие мохнатые структуры, которые были названы «**ламповые щетки**», и благодаря этой щетковой структуре мы достаточно четко видим саму *конструкцию бивалента* на фазе диплотены.

В фазу **диакинеза** наблюдается *максимальная конденсация хромосом* и «**терминализация**» **хиазм** (их смещение к концам хромосом). Таким образом, *прекращаются все процессы синтеза, разрушается ядерная оболочка*. Идет *миграция центриолей к полюсам* клетки, образуются нити **веретена деления**.



*Рисунок 13.22 Диакинез*

Ну а дальше мы наблюдаем, как постепенно хиазмы сползают к концам парных хромосом. Это называется **терминализация**. То есть, на терминале, на конце хромосом сдвигается хиазма. Уже никакой кроссинговер не происходит. Сдвигаются белковые комплексы, которые удерживают хромосомы, и в конце профазы-1 диакинеза происходит растворение ядерной оболочки. И вот в таком варианте бивалента, на концах за счет контактов хиазм мы уже выходим в цитоплазму и готовы взаимодействовать с нитями веретена деления.

И, собственно, на этапе диакинеза мы видим и расхождение центриолей, и начало формирования веретена деления. А раз центриоли мигрируют к полюсам клетки, то уже можно переходить к **метафазе**. Итак, еще раз: профазы-1 позволяет собрать хромосомы, и дальше парные гомологичные хромосомы объединить в биваленты, чтобы внутри бивалентов в точках хиазм провести кроссинговер. Потом, не разрушая биваленты, сохраняя контакт в точках хиазм, можно растворить ядерную оболочку и перейти к метафазе.





Рисунок 13.23 Профаза-1

Вот на рисунке (рис. 13.23) показан **рекомбинационный узелок**. В момент образования бивалента мы уже начинаем видеть намеки, что здесь в этой точке будет происходить кроссинговер. Понятное дело, что точки хиазм – не случайны. Это, как правило, особая *зона промотора*, обогащенная специальными последовательностями нуклеотидов, и в этих точках садятся соответствующие ферменты нуклеазы и масса других ферментов, потому что надо и разрезать ДНК, и потом восстановить разрезанные участки, произвести самообмен. Это очень сложная машинерия – она не входит в школьную программу. Ну и совсем справа можно видеть диакинез. То есть, хромосомы опять разошлись, хотя сохраняют биваленты, и можно присоединить их к нити веретена деления.

Теперь мы переходим к **метафазе-1** (рис. 13.24). Биваленты (тетрады) выравниваются на метафазной пластине, а центромеры гомологичных хромосом ориентированы в стороны противоположных клеточных полюсов ( $2n4c$ ). Микротрубочки веретена деления присоединилась к кинетохорам всех хромосом. Когезины, удерживающие сестринские хроматиды, разрушаются, остаются только когезины в области центромеры.

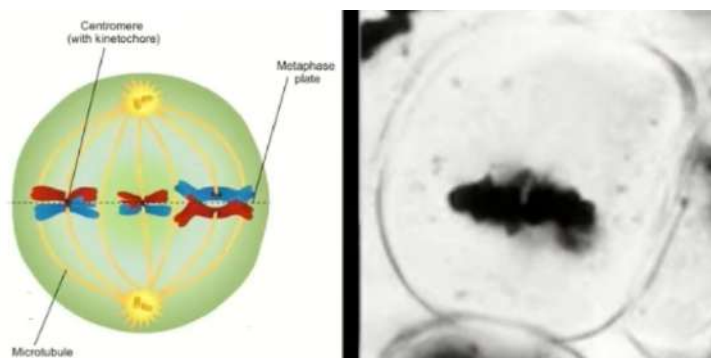


Рисунок 13.24 Метафаза-1

Затем на анафаза-1 гомологичные хромосомы расходятся к противоположным полюсам клетки (еще  $2n4c$ ). Здесь **биваленты** – они же тетрады – эти гомологичные хромосомы, присоединившись к нити веретена деления, *выстраиваются на экваторе*. Про то, как идет это выстраивание, я подробно рассказывал ранее. Помните, микротрубочки имеют плюс- и минус-полюс. Должно выровняться давление натяжения. И мы видим, что гомологичные хромосомы – на этой схеме  $n=3$ , поэтому  $2n=6$ : крупная пара, средняя и маленькая пары. Они выстроились на экваторе. Биваленты пока что здесь присутствуют, и к центромере каждой гомологичной хромосомы прикрепились микротрубочки.

И в случае **анафазы-1** здесь *расходятся не хроматиды, а парные хромосомы*. Это один из ключевых, собственно, моментов мейоза, который, по сути, дальше приведет к появлению гаплоидного набора. И вы видите, что вверх пошла красная, красная и синяя, а вниз пошла синяя, синяя и красная – в разной пропорции перемешиваются отцовские и материнские гены. Ну и еще раз повторим, что, с точки зрения будущего потомка, это скорее бабушкины гены, или дедушкины гены, в зависимости от того, говорим мы о яйцеклетке или о сперматозоиде.

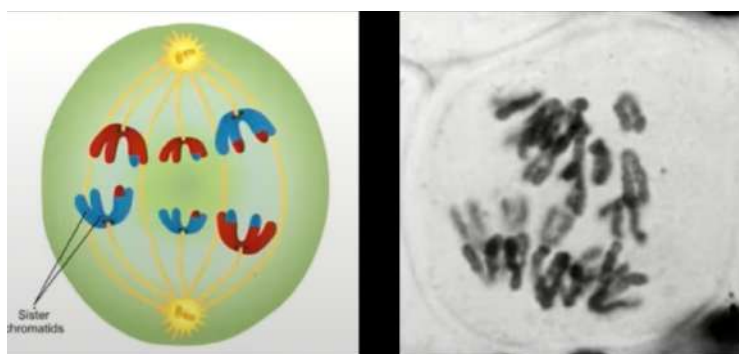


Рисунок 13.25 Анафаза-1

В этот момент идет случайное перемешивание хромосом. Но на анафаза-1, поскольку клетки еще не разделились, мы продолжаем говорить, что клетка, вступившая в анафазу, сохраняет набор  $2n4c$ . Как только мы перейдем от анафазы к телофазе, тут уже сразу будет  $1n2c$ , и мы получим уже гаплоидный набор (рис. 13.26).

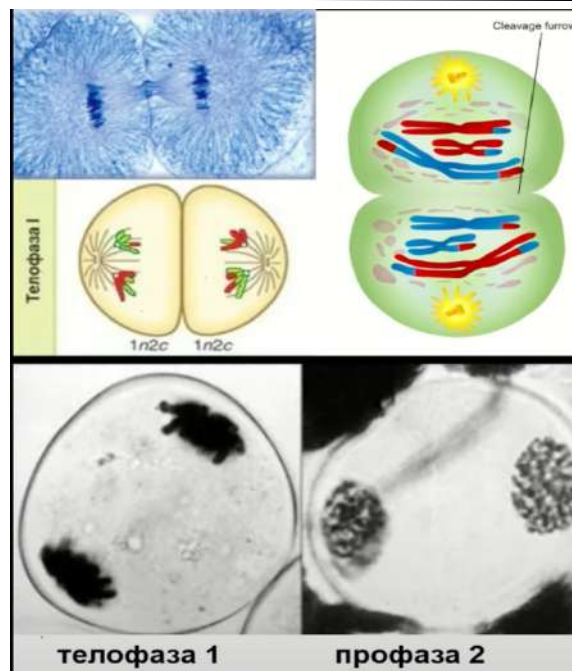


Рисунок 13.26 Телофаза-1

В ходе **телофазы-1** хромосомы разошлись к полюсам клетки ( $1n2c$ ). У клеток животных и грибов телофаза-1 заканчивается **цитокинезом**, то есть, образуются *две гаплоидные дочерние клетки*, хромосомы деспирализуются, и формируется ядерная оболочка.

Далее следует короткая **интерфаза-2** (интеркинез), в ней не происходит репликация хромосом. Нередко у *растений* цитокинеза и кариокинеза в этой стадии тоже не происходит, и *клетка от телофазы-1 сразу же переходит к профазе-2*. Здесь уже каждая из этих клеток получает уменьшенный вдвое набор генетической информации. Потому что либо в каждом конкретном случае вам достались только папины гены, либо только мамины гены. В два раза стал меньше генетический набор, и это необходимо, потому что дальше, когда гаметы сольются, можно будет *диплоидный набор восстановить* и без такого лавинообразного нарастания количества ДНК.

И, кстати, телофаза-1, если мы говорим о клетках животных, подразумевает также **формирование перетяжки**. Об этом я тоже рассказывал на прошлой лекции, посвященной митозу (актиномиозиновые комплексы). Когда телофаза-1 заканчивается, то можно тут же переходить без особой паузы ко **второму делению мейоза**.

Между первым и вторым делением мейоза никакой настоящей интерфазы нет, в том смысле, что не происходит удвоение ДНК. Ну и, собственно, поэтому нередко мы видим, что телофаза-1 сразу переходит в профазу второго деления мейоза. Особенно это характерно для растений. А животные клетки, все-таки, разделяются, и получают две клетки с набором  $1n2c$ , чтобы дальше в ходе второго деления мейоза еще их разделить и получить уже  $1n1c$ .

## Второе деление мейоза

Второй этап мейоза похож на митоз гаплоидной клетки: в результате образуются *гаплоидные дочерние клетки* ( $1n1c$ ). Второе деление мейоза включает в себя:

- 1) **Профаза-2:** удваивается клеточный центр, разрушается ядерная оболочка (если она образовалась в телофазу-1), центриоли расходятся к полюсам, начинает формироваться веретено деления.
- 2) **Метафаза-2:** хромосомы собираются на экваторе, образуя так называемую метафазную пластинку.
- 3) **Анафаза-2:** однохроматидные хромосомы расходятся к полюсам.
- 4) **Телофаза-2:** хромосомы деспирализуются, образуется ядерная оболочка, происходит цитокинез.

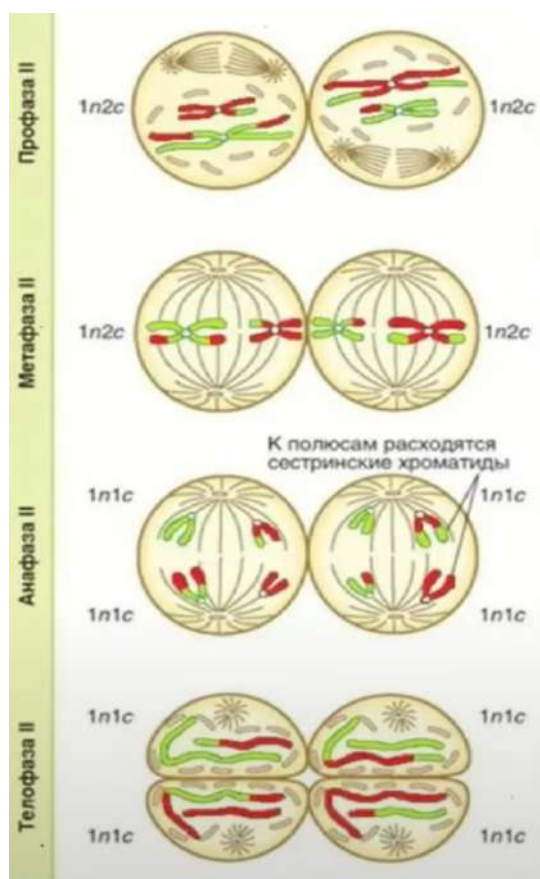


Рисунок 13.27 Второе деление мейоза

Как мы и сказали, второе деление мейоза очень похоже на митоз, но только здесь не двойной набор хромосом, а одинарный. И, собственно, все эти стадии достаточно стандартные. Опять должны разделиться, а точнее удвоиться центриоли, чтобы потом разойтись к полюсам. Кстати, кариокинез происходит далеко не всегда, так как клетки

могут разделиться, а ядерная оболочка может образоваться, может не образоваться – это достаточно индивидуально. Если она образовалась, и если телофаза-1 полностью завершилась, то на профазе-2, естественно, будет опять растворение ядерной оболочки, и хромосома особо не раскручивается. То есть, уплотненные хромосомы на профазе-2 выходят из ядерной оболочки, после растворения ядерной оболочки, в цитоплазму, и дальше начинается прикрепление их к нитям веретена деления. Дальше профазе может быть очень сильно сокращена и, по сути, совпадать с телофазой-1, и это все также индивидуально. На рисунке вы видите, что клетки полностью разделились, то есть, телофаза-1 завершилась. Дальше хромосомы прикрепилась к нитям веретена деления, выстроились на экваторе. Дальше происходит, как в обычном митозе, расхождение хроматид. И в этот момент, наконец-то центромеры разделяются. Центромеры плотно держат парные хроматиды, хотя эти хроматиды к этому моменту могут быть разными, ведь уже произошел кроссинговер. Значит анафаза-2 знаменует собой разделение хроматид, ну и дальше телофаза-2 – это уже разделение дочерних клеток. И в тот момент мы получаем набор  $1n1c$ .

Таким образом, в результате первого деления мейоза у нас набор  $1n2c$ , и мы перешли к *гаплоидному варианту*. Ну а дальше *пополам разделили генетический материал* –  $1n1c$ . Возникли в итоге вот этих двух делений *четыре гаплоидные клетки*, различающиеся от того, какие гены в них попали. При этом у нас есть два источника разнообразия: 1) случайная тасовка материнских, отцовских хромосом в анафазе первого деления мейоза, и 2) **кроссинговер** в профазе первого деления мейоза.

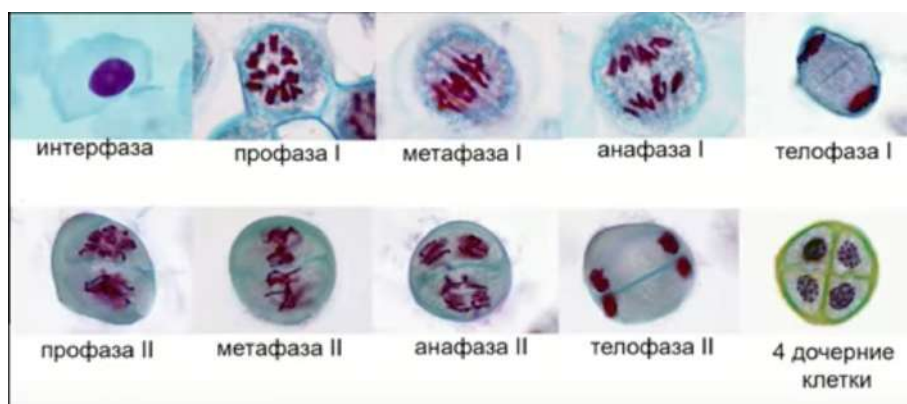


Рисунок 13.28 Все стадии мейоза

Аналогичная схема и для *растений*. Здесь, собственно перетяжка не образуется, но образуется *клеточная стенка*. И, собственно, *никаких признаков кариокинеза не наблюдается* (ядро не восстанавливается). И действительно, телофаза-1 вот так непринужденно и легко переходит в профазу-2.

Давайте обозначим отличительные черты митоза и мейоза:

**Митоз:**



- 1) Происходит в соматических клетках
- 2) Одно деление
- 3) Удвоение молекул ДНК происходит в интерфазе
- 4) Как правило, нет конъюгации и кроссинговера
- 5) К полюсам клетки расходятся хроматиды
- 6) Образуются две одинаковые (на генетическом уровне) диплоидные или гаплоидные клетки
- 7) Лежит в основе бесполого размножения

### **Мейоз:**

- 1) Происходит при образовании гамет или спор
- 2) Два последовательных деления
- 3) Удвоение молекул ДНК только в интерфазе перед профазой-1 (перед вторым делением удвоения нет)
- 4) Конъюгация и кроссинговер
- 5) При первом делении к полюсам расходятся гомологичные хромосомы, при втором – хроматиды
- 6) Образуются четыре гаплоидные клетки
- 7) Лежит в основе полового размножения

## **Роль мейоза в жизни организмов**

Позволим себе несколько дополнительных замечаний на тему мейоза и о его роли для разных групп живых существ на нашей планете.

**Сохранение вида** – это основная задача всех живых организмов. Для этого и необходимо размножение. **Бесполое размножение** эволюционно более древнее. Оно может происходить с довольно высокой скоростью, от него потомство многочисленно, и не надо тратить ресурсы на поиск партнера. Однако даже *незначительное изменение условий обитания может привести к гибели вида*, особи которого являются клонами, полученными в результате деления митозом. Тем не менее, **бесполой путь размножения наблюдается у всех одноклеточных организмов и многих многоклеточных.**

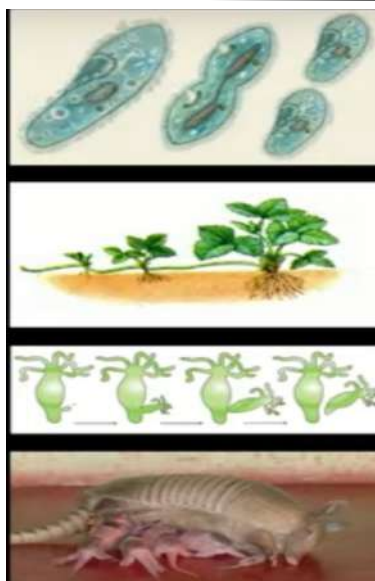


Рисунок 13.29 Сохранение вида

Еще раз хочу подчеркнуть: **исходно размножение начинается как бесполое**. И мы видим деление инфузории. *Vegetативное размножение* – у растений. *Почкование* – у кишечнополостных. Некоторые черви – *фрагментация*. Броненосцы – *полиэмбриония*. Есть такие млекопитающие, у которых эмбрион начинает развиваться, а потом начинает распадаться, например, на четыре отдельных эмбриончика, то есть, это, по сути, принудительное возникновение гомозиготных близнецов. То, что у человека происходит редко (в одном случае из двухсот), у броненосцев прямо так и происходит всегда. И возникают четыре детеныша, которые генетически одинаковы. Это что-то похожее на бесполое размножение, хотя достаточно экзотическое.

А вот вариант вегетативного размножения в царстве растений очень широко распространен. Да, взяли черенок какой-то, кусочек веточки или даже лист. Посадили. Оно выросло. У человека это не работает. Чем сложнее организм, тем меньше вероятность того, что случится бесполое размножение. Черви же способны сами разрываться на части. Дождевой червяк сам не разрывается, но если его разделить с помощью лопаты, то получим два дождевых червя. Но сложный организм уже не способен вегетативно размножаться. Слишком тонкие функции различных тканей, слишком сложно провести тотальную регенерацию.

Поэтому половое размножение становится основным, самым главным в нашей группе млекопитающих. Существует формула, которая позволяет оценить разнообразие гамет. Очень простая формула:  $2^n$ , где  $n$  – это количество хромосом в гаплоидном наборе. Если у вас  $n = 1$ , то соответственно в единственной паре хромосом попадут в гамету либо папины, либо мамины хромосомы. Если  $n = 2$ , то два во второй степени, то есть, четыре варианта и так далее. В человеческом случае это будет  $2^{23}$ , что составляет порядка восьми миллионов. И дальше эти восемь миллионов вариантов гамет, с учетом

кроссинговера, встречаются случайно с восемью миллионами гамет полового партнера. И 8 на 8 млн – это уже 64 триллиона. Такое разнообразие потомков может дать одна пара родителей. Поэтому, конечно, **половое размножение – это потрясающая находка эволюции.**

## Три типа циклов полового размножения

Первые организмы на Земле были *гаплоидны*. У них уже имелся половой процесс, но только для обмена генетической информацией (не связан с размножением). У  $2n$ -организмов не все гены проявляются, некоторые аллели могут накапливаться в популяции и становятся заметными только в *гомозиготном состоянии*. Это повышает выживаемость в меняющихся условиях.



Рисунок 13.30 Половое размножение у разных видов

**Разнообразно комбинировать аллели позволяет половое размножение, во время которого сливаются  $n$ -клетки двух родителей.** Перед образованием таких клеток идет *дополнительная перекombинация генов* – мейоз. У большинства организмов в течении жизни имеет место чередование  $n$ - (после мейоза) и  $2n$ - (после оплодотворения) состояния – **жизненный цикл**. Различают **три типа циклов полового размножения**, в зависимости от времени, когда происходят эти ключевых события – мейоз и оплодотворение.

Ну и действительно, в рамках жизненного цикла организмов представителей разных царств, мы можем выделить три основных варианта по тому, в какой форме, диплоидной или гаплоидной, существуют организмы, производят ли они споры, производят ли они гаметы в результате мейоза, и эти циклы мы будем с вами еще подробнее рассматривать в курсе зоологии и ботаники.

Цикл, который характерен для растений и серьезных продвинутых видов водорослей – это так называемое **чередование поколений**: чередование *гаметофита* и *спорофита*. В наиболее явной форме это проявляется у *папоротникообразных*. Диплоидное растение в ходе мейоза дает гаплоидные клетки. Но это не яйцеклетки и сперматозоиды, а споры, которые могут давать соответственно гаметофитный организм. Либо он будет двуполой, с архегониями, либо это будут отдельно **гаметофиты** – мужские и женские, то есть гаплоидные организмы. У растений называются гаметофиты. А диплоидные растения – спорофиты, потому что производят споры. И вот дальше эти самые гаметофиты делятся, развиваются митозом. Но поскольку они гаплоидные, то образование яйцеклеток и сперматозоидов уже не требует мейоза – можно создать их все тем же митозом. Дальше они сливаются. Возникает диплоидная зигота, которая дает спорофит. Вот это чередование гаметофита – спорофита – очень интересное явление. Это эволюционный путь растений.

Мы с вами будем говорить, что начинается процесс с большей роли гаметофита, а потом, все-таки, *диплоидное поколение более жизнеспособное, оказывается основным*. Поэтому, когда мы смотрим на семенные растения, *голосеменные, покрытосеменные*, мы видим прежде всего спорофиты, а гаметофиты оказываются спрятаны внутри цветка или, например, шишки.

Вот еще один рисунок, который иллюстрирует **чередование поколений у растений** (рис. 13.31).

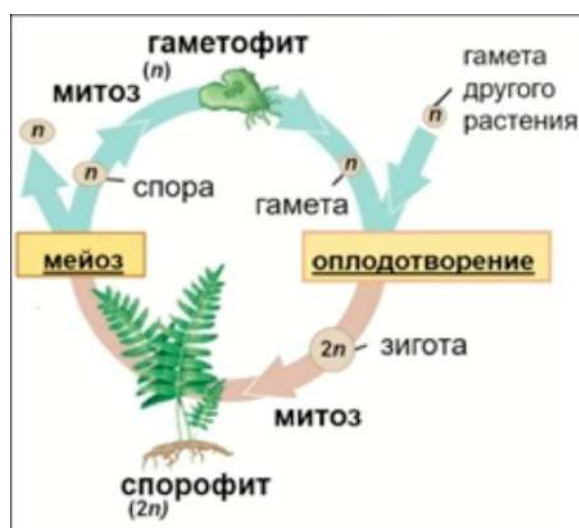


Рисунок 13.31 Чередование поколений у растений

Особенности жизненного цикла растений:

- 1) мейоз происходит на диплоидном спорофите ( $2n$ ), споры гаплоидные ( $n$ );
- 2) из гаплоидной споры с помощью митоза вырастает гаплоидный гаметофит;
- 3) на гаплоидном гаметофите в результате митоза образуются половые клетки ( $n$ )

4) половые клетки сливаются, возникает *диплоидная зигота*, из которой развивается *спорофит*.

Второй вариант цикла полового размножения мы наблюдаем у *грибов* и у *одноклеточных*. Ну в частности, у той же хламидомонады. Это так называемая **зиготическая редукция** (рис. 13.32). Представлена у *гаплоидных эукариот*. Почти сразу после слияния гамет и образования зиготы, происходит *мейоз*. То есть, в этом случае из зиготы не формируется новый организм – *зигота делится мейозом*, и уже образовавшиеся  $n$ -клетки (споры, зооспоры) дают начало новым организмам. В таких жизненных циклах зигота ( $2n$ ) – единственная диплоидная клетка, гаплоидная ( $n$ ) стадия преобладает – это взрослый организм. Половые клетки ( $n$ ) путем митоза образуются у взрослого организма ( $n$ ). Получается, что споры дают гаплоидные клетки, которые размножаются митозом. И в какой-то момент за счет митоза возникают *яйцеклетки* и *сперматозоиды*, и плюс-гаметы и минус-гаметы. И это характерно не только для одноклеточных, но и для многих вариантов грибов. Хотя шляпочные грибы (мы будем рассматривать их в разделе «ботаника»), и у них есть еще **фаза дикариона**, не совсем диплоидная фаза, когда внутри клетки *два гаплоидных ядра* (один из них – плюс, другой – минус, то есть, от папы и от мамы).

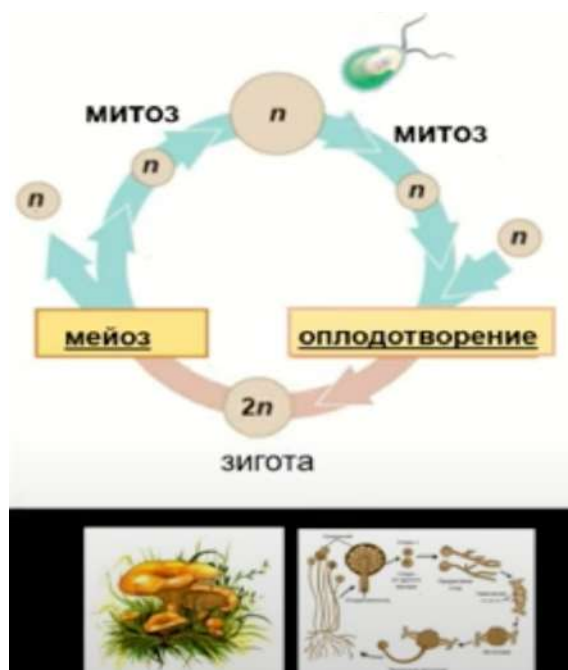


Рисунок 13.32 Зиготическая редукция у грибов и простейших

Во всяком случае, здесь *диплоидное* состояние появляется на очень короткое время, а в основном оно – *гаплоидное*. И это зеркально по отношению к третьему варианту – варианту жизненного цикла животных, к которым относится и человек.



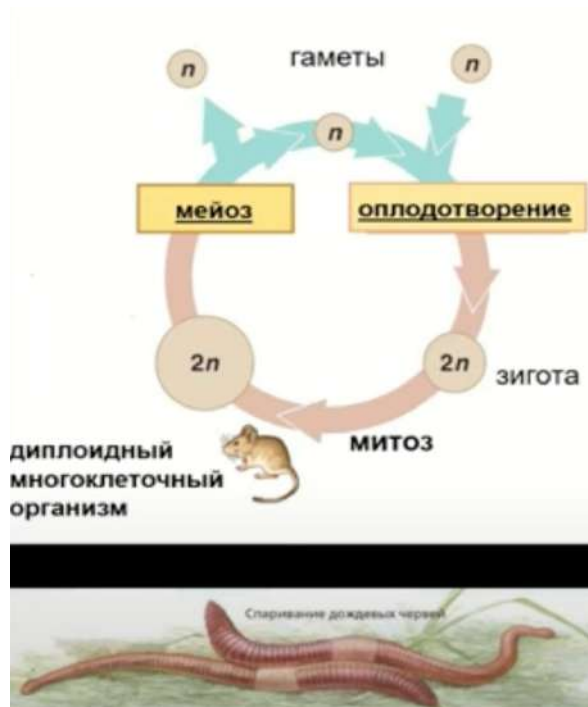


Рисунок 13.33 Жизненный цикл животных

Организмы всех животных диплоидные, и гаметы являются единственными гаплоидными клетками. Мейоз происходит поэтому при образовании гамет в специализированных клетках тела. После слияния гамет – оплодотворения – образуется зигота. Зигота – это первая диплоидная клетка, из нее в результате роста и развития формируется новый организм.

Это ситуация, когда у нас диплоидный организм, а гаплоидное состояние возникает на очень короткое время – только тогда, когда появляются гаметы. То есть, в половых железах идет мейоз, возникает яйцеклетка и сперматозоиды, и они тут же сливаются. И наш организм – он же диплоидный (а гаплоидное состояние практически не существует).

Мы уже не раз сказали, что конечная цель размножения – это возникновение жизнеспособных потомков. Поэтому, собственно, появляется половое размножение, чтобы перемешивать гены, чтобы создавать разнообразие. Поэтому возникает разделение на яйцеклетку и сперматозоид, потому что яйцеклетка дает питательные вещества дополнительно. И это, не говоря уже о более тонких вариантах видовой заботы: например, у растений создание в семени запасов питательных веществ, у животных – создание яйца и плацентарное размножение, и уж тем более – родительская забота. Все это про то, чтобы конкретный биологический вид как можно более успешно выживал, как можно более долгое время существовал на этой планете, и чтобы из поколения в поколение передавался уникальный генетический набор.

**Жизненный цикл человека**, как и всех животных, начинается с слияния гаплоидных гамет: отцовского сперматозоида и материнской яйцеклетки. В результате образуется *диплоидная зигота*. Далее митотическое деление зиготы приводит к образованию всех соматических клеток организма. В половых железах взрослого организма (яичниках у женщины и семенниках у мужчины) путем мейоза образуются гаметы (яйцеклетки и сперматозоиды), готовые к новому слиянию.

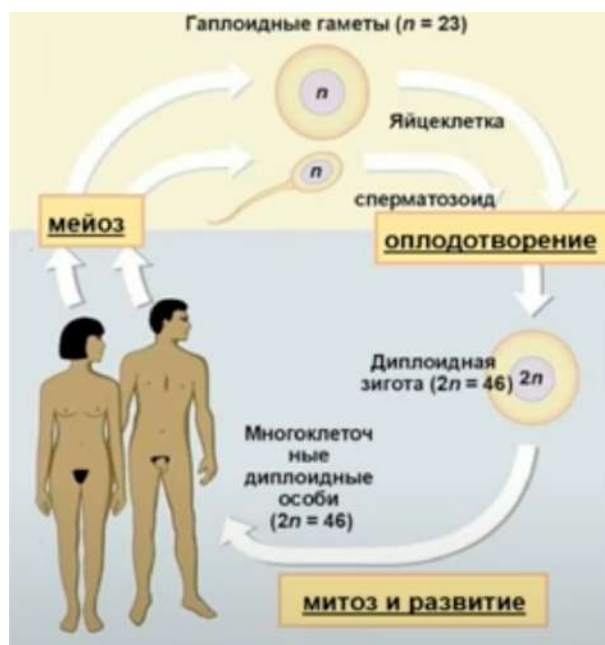


Рисунок 13.34 Жизненный цикл человека

Напоследок скажем еще несколько слов о **кроссинговере** для продвинутого слушателя. Надо отметить, что процесс кроссинговера довольно подробно изучается. Установлено, что кроссинговер происходит в специальных точках – **хиазмах**. Хиазмы во время мейоза первым описал *Франс Янссенс* (1909 г.). *Томас Морган* предположил, что это объясняет ряд эффектов наследования у дрозофил.

На молекулярном уровне кроссинговер идет в строго определенных «горячих» точках хромосомы (зоны промоторов + обогащение ГЦ-повторами), ему предшествует двухнитевой разрыв одной из парных хромосом и образование одноцепочечных фрагментов: один из фрагментов встраивается в ДНК гомологичной хромосомы, недостающие участки дореплицируются (все это происходит при участии специфических ферментов **рекомбиназ**). Эти механизмы сходны с механизмами репарации ДНК при двухнитевых разрывах. Анализ частоты перекреста конкретных генов дрозофилы позволил доказать линейность хромосомы и рассчитать расстояние между генами.

И, вообще, этот механизм кроссинговера эволюционно, судя по всему, связан с механизмом *восстановления (репарации) ДНК после двух цепочечных разрывов*. То есть, это очень древний механизм, который позволяет бороться, например, с эффектами от радиации. Вот его эволюция использовала для переставления фрагментов и для повышения разнообразия.



Рисунок 13.35 Механизмы кроссинговера

Кстати, есть еще одна история, где похожий механизм работает. Это история, связанная с *иммунной системой* и с возникновением разнообразия антител и рецепторов лимфоцитов. Ну, и собственно, подобного рода процессы такого контролируемого мутагенеза, перестановки генных фрагментов, идут у нас в костном мозге.

Ну и последний момент – про то, как тасуются хромосомы, словно некая карточная колода наследственности (рис. 13.36).

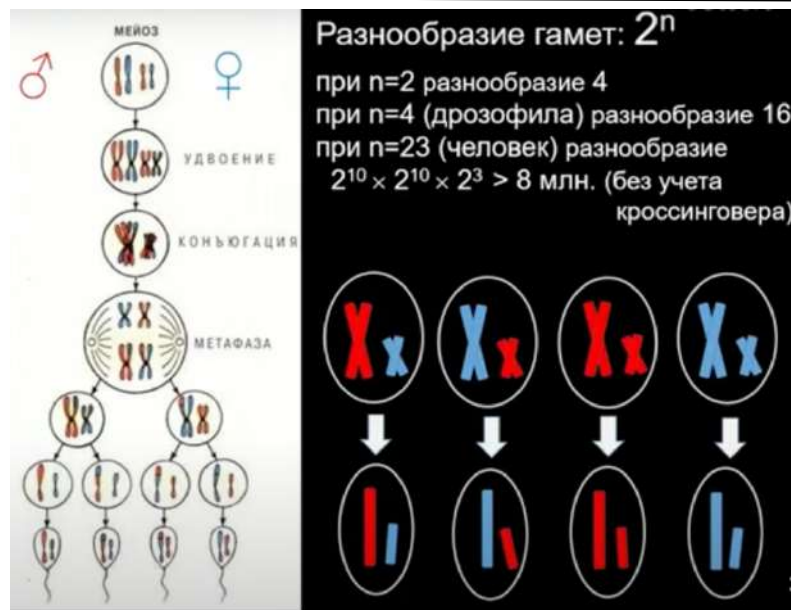


Рисунок 13.36 Хромосомное разнообразие

Для примера здесь  $n = 2$ . Мы видим большую и малую хромосомы – вот красная от папы, синяя – от мамы, и как они могут перетасоваться. А в результате первого деления мейоза мы получаем в конкретной клетке либо две папины, либо две мамины, либо большую папину и маленькую мамину, либо большую мамину и маленькую папину. Всего четыре варианта.  $n = 2$ , значит  $2^2$ . Ну а для дрозофиллы:  $n = 4$ , значит  $2^4$ , то есть уже 16. А для человека:  $n = 23$ . Это более 8 миллионов вариантов, без учета кроссинговера. Если добавить кроссинговер, то надо еще умножить на два – это будет 16 миллионов, и все это встречается случайно с 16 миллионами других вариантов гаметы противоположного пола.

Вот такой он – потрясающий источник разнообразия, причина мейоза и способ для увеличения адаптивности живых организмов.

## Лекция 14. Гаметогенез и оплодотворение.

**Жизненный цикл человека**, как у всех животных, начинается со слияния гаплоидных гамет: отцовского сперматозоида и материнской яйцеклетки. В результате образуется **диплоидная зигота**. Далее зигота делится митозом, что в итоге приводит к образованию всех соматических клеток организма. **Гаметогенез** (образование половых клеток) происходит в половых железах – гонадах. В основе гаметогенеза – мейоз.

Мы закончили на том, что существуют жизненные циклы различных организмов: растений, грибов, животных. Ну а теперь мы в основном будем базироваться на человеческой истории, то есть, говорить о наших гаметах и о конкретно человеческом оплодотворении. И да, собственно, оплодотворению для того, чтобы жизненный цикл крутился, понадобятся сперматозоиды и яйцеклетки. Напоминаю, что они возникают в результате мейоза.

А дальше, когда две гаплоидные гаметы сливаются, возникает диплоидная зигота, и она начинает делиться митозом. Ну а это ведет к образованию всех обычных, мы говорим, *соматических клеток* организма. Часть этих соматических клеток становятся половыми железами – гонадами – *семенниками, яичниками*, и вот там уже происходит, благодаря наличию специальных клеток-предшественниц, мейоз. Вновь образуются гаметы: яйцеклетки, сперматозоиды, - и наш жизненный цикл крутится, продолжается и устремляется в бесконечность.

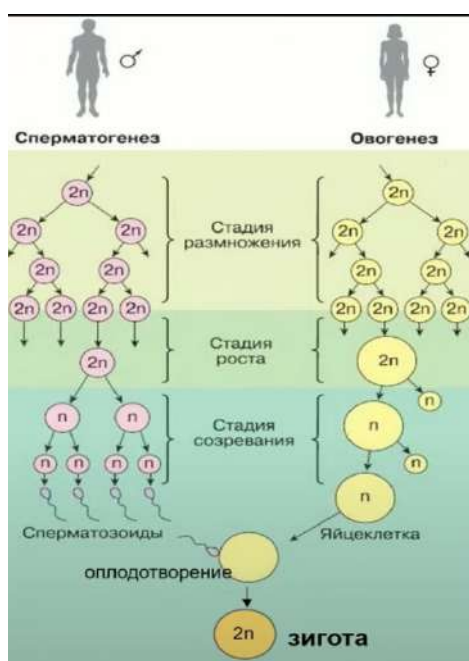


Рисунок 14.1 Половое разделение у человека



Внутри вида организмы делят на самцов и самок. У самцов в половых железах образуются *сперматозоиды*. У самок в половых железах образуются *яйцеклетки*. Виды, у которых организм образует только один тип половых клеток, называются **раздельнополыми**. У **гермафродитов** один и тот же организм может образовывать как мужские, так и женские гаметы. Причем у одних гермафродитов половая железа чередует продукцию яйцеклеток и сперматозоидов; у других – это происходит в одном организме, но в разных железах.

Есть, соответственно, понятие **сперматогенеза** – образование сперматозоидов. И мы сегодня будем уже говорить об образовании этих самых мужских половых клетках с жгутиками, подвижно переносящих генетический материал и, соответственно, есть оогенез или овогенез - это образование яйцеклеток, процесс образования яйцеклеток, ну собственно и об этом мы тоже поговорим, и в конце, они сливаются, получается зигота и продолжается существование нашего биологического вида.

Итак, есть *мужчины* и *женщины*. Когда мы говорим о животных, мы говорим о самцах и самках. У самцов в гонадах образуются сперматозоиды, у самок – яйцеклетки, и этот вариант, когда отдельно самцы, отдельно самки, называется **раздельнополым**. Но, как известно, в природе не мало и **гермафродитов**. Не только у *животных*, но и в других видах, у *растений*, например. Это довольно типично – тычинки и пестики внутри цветка. Ну и, собственно, у гермафродитов *один и тот же организм может давать как мужские, так и женские гаметы*.

Ну и тут все достаточно разнообразно. Иногда это разные гонады, иногда одна и та же гонада может по очереди в какие-то периоды выдавать мужские половые клетки, или женские половые клетки. И в этом смысле природа и жизнь очень и очень изменчива. И мы встречаем очень разнообразные вариации.

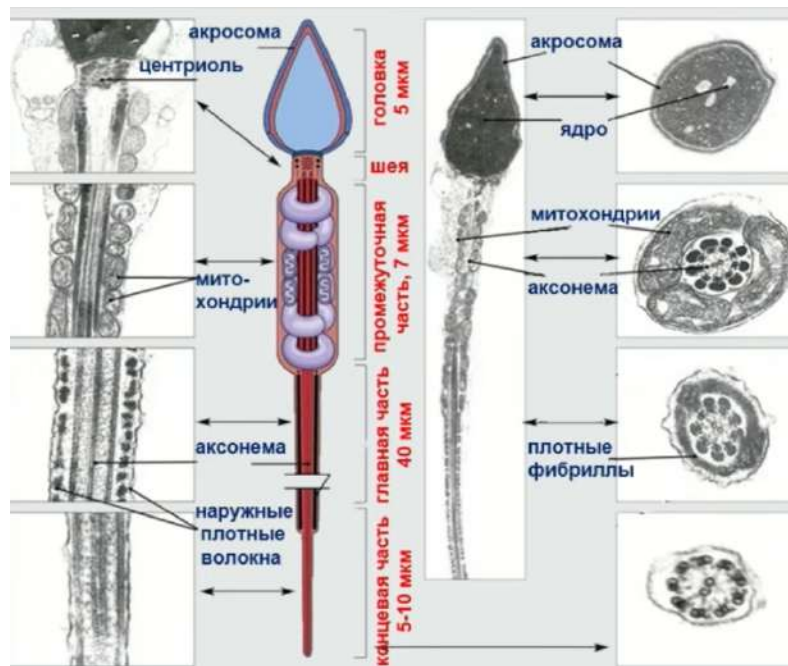


Рисунок 14.2 Схема строения сперматозоида

**Сперматозоид** – высокоспециализированная клетка, которая переносит генетическую информацию (1n набор хромосом) к яйцеклетке, осуществляя оплодотворение. У человека сперматозоид состоит из головки и жгутика. В передней части головки находится **акросома**, которая образуется в результате перестройки аппарата Гольджи.

**Акросома** содержит ферменты, разрушающие оболочку яйцеклетки: не путать с **аксонемой** – цитоскелетом жгутика (состоит из 20 микротрубочек).

Начнем мы со **сперматозоидов**. Ну и собственно, тема об их строении, возникновении и функции затрагивается и в разделе, который касается анатомии и физиологии человека. Там есть лекция, посвященная размножению. Поэтому я вам рекомендую в дополнение к тому, что вы услышите из этой лекции, посмотреть еще про размножение еще в разделе «Анатомия и физиология».

Сейчас мы подробнее говорим и физиологических особенностях сперматозоида. Сперматозоид – это очень специализированная клетка, которая переносит ДНК материал – одинарный набор хромосом – к яйцеклетке. И собственно, осуществляет оплодотворение – как бы пробивает оболочку яйцеклетки и вносит ДНК в цитоплазму яйцеклетки. Если мы смотрим на строение человеческого сперматозоида, здесь мы видим головку и жгутик, и в передней части головки находится пузырек **акросома**, которая образуется комплексом Гольджи, ну и в общем, по функции это такая здоровенная **лизосома**, наполненная пищеварительными ферментами. И с помощью

акросомы, соответственно, сперматозоиды действительно пробивают плотную оболочку яйцеклетки, и в конце концов становится возможным оплодотворение.

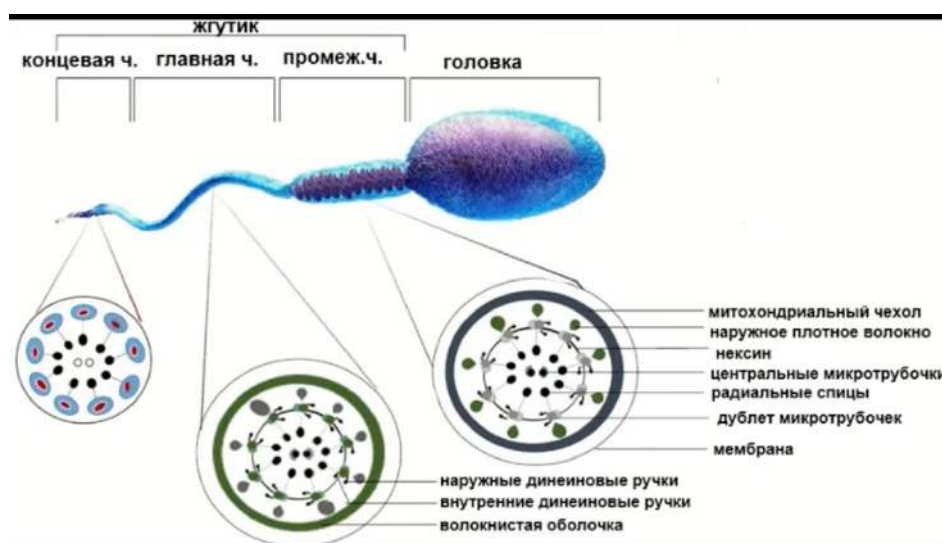


Рисунок 14.3 Строение сперматозоида (1)

Структурной основой жгутика является **аксонема** – сложный комплекс на основе микротрубочек из белка **тубулина**. Микротрубочки образуют структуру  $9 \times 2 + 2$ : 9 дуплетов микротрубочек располагаются по кругу; в центре – 2 одиночные микротрубочки. От одного дуплета к другому идут **динеиновые ручки**, они обеспечивают скольжение дуплетов относительно друг друга. Такое скольжение позволяет хвосту изгибаться в разных направлениях, в итоге его движение происходит по воронкообразной траектории. С центральными микротрубочками дуплеты связаны через белковые комплексы, которые называют **радиальными спицами**.

Здесь можно обратиться к соответствующей лекции в разделе «**Цитология**». В рамках этой части курса общей биологии рассказывалось, как, в частности, устроены жгутики. Ну здесь немножко подробнее прорисованы эти поперечные срезы. И вы видите, что от одного дуплета к другому идут так называемые **динеиновые ручки**, такие моторные белки, и они обеспечивают скольжение дуплетов относительно друг друга.

Важно, что изгиб жгутика идет за счет взаимного скольжения микротрубочек и поэтому, собственно, получается изгиб. То есть, не вращение, а взаимное скольжение. Напоминаю, что вращается жгутик у бактерии, но там все гораздо проще и там всего лишь мы видим одиночный белковый шнур из флагеллина. А здесь гораздо все сложнее. У нас 20 микротрубочек, вокруг них мембранная оболочка. И для того, чтобы скольжение происходило, естественно, нужны затраты энергии. Траектория движения жгутика – воронкообразная. Он так изгибается, что получается круговое и одновременно изгибающееся – мы говорим хлыстообразное – движение. В итоге сперматозоид

достаточно энергично двигается. С центральными микротрубочками дуплеты связаны через белковые комплексы, которые называют **радиальными спицами**. Ну и тут на всех этих схемах вы можете эти радиальные спицы рассмотреть. Итак, это соответственно, головка акросома и ядро – цитоплазма очень мала, дальше жгутик выделяет шейку и хвост. В шейке очень много *митохондрий*: от 50 до 75.

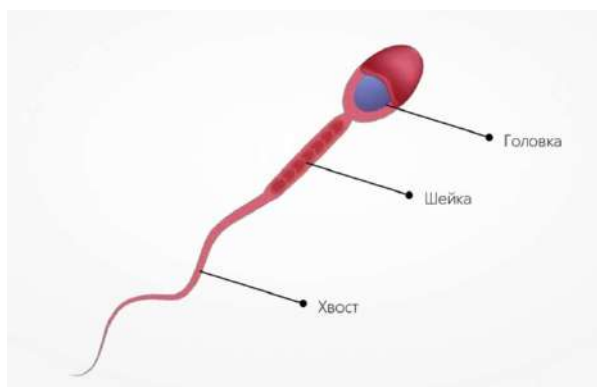


Рисунок 14.4 Строение сперматозоида (2)

В жгутике сперматозоида выделяют **шейку** и **хвост**. Хвост в свою очередь, разделяют на *главную* и *концевую* части. В **промежуточной части (шейке)** находится митохондриальная спираль, вокруг которой вытягиваются **9 наружных плотных волокон**. **Шейка** – самое хрупкое и уязвимое место сперматозоида. Поэтому декапитированные сперматозоиды в сперме встречаются довольно часто. В **главной части хвоста** уже нет митохондрий, снаружи появляется волокнистая оболочка. **Концевая часть хвоста** плохо различима при световой микроскопии. Оболочка и волокнистые филаменты отсутствуют. Это говорит о необходимости в *выработке АТФ*.

Ну и здесь еще есть наружные плотные волокна. То есть, дополнительные элементы цитоскелета. Все это позволяет сперматозоиду *очень долго активно двигаться*. На стыке шейки и головки при каких-то воздействиях может происходить разрыв. Как бы отрывается голова – декапитация. Способность спермы конкретного человека к оплодотворению определяется в клинике тем, насколько велик процент самых дефектных, том числе декапитированных, сперматозоидов.

В основной части хвоста митохондрии уже нет. Но есть дополнительные части - *волокнистая оболочка*. И в конце, на кончике все это сходит практически на нет. И там уже мало что с помощью световой микроскопии различается. Нужна электронная микроскопия. Вот на рисунке (рис. 14.5) показано, собственно, как идет это хлыстообразное движение сперматозоида.



Рисунок 14.5 Движение сперматозоида

Волнообразные движения сперматозоида генерируются в районе шейки и распространяются по направлению к концу жгутика по типу удара хлыста. Движение сперматозоидов в сторону яйцеклетки регулируется химическими веществами, которые выделяет яйцеклетка. На сперматозоид действуют такие факторы, как рН и *плотность слизи*, которые меняют проницаемость его мембраны для ионов кальция и тем самым влияют на скорость его передвижения.

Траектория движения сперматозоида – воронкообразная. Ну и, собственно, сперматозоиды плывут в сторону яйцеклетки, а клетка для этого выделяет специальные молекулы. Они аналогичны тому, что в случае обонятельной системы мы называем феромонами. Мы говорим о **хемотаксисе** сперматозоидов. Ну и похожая история была, например, связана с *иммунной системой*. Там всякие *фитонциды* себя ведут, тоже подчиняясь хемотаксису. Ну и, конечно, хемотаксис есть и у *одноклеточных организмов*, например, у инфузорий.

Во всяком случае, яйцеклетка выделяет химические вещества, которые привлекают сперматозоид. Это означает, что в спирали сперматозоида есть рецепторные белки, которые реагируют на *феромоны*, подобные *аттрактанты* – притягивающие молекулы яйцеклетки. И сперматозоид – в качестве человеческого организма – должен свернуть в правильный яйцевод для того, чтобы пойти туда, где произошла овуляция, то есть, направо или налево.

Ну и на то, как плывет, с какой активностью движется сперматозоид, насколько далеко, влияет рН среды, плотность слизи, и еще много других факторов. Большую роль играет *Ca* (Кальций). Например, кальций важен для различных процессов движения на молекулярном уровне. Поэтому сперматозоидов в сперме достаточно много, и гонка сперматозоидов – это такая отдельная история, которая позволяет отобрать самую жизнеспособную мужскую гамету.



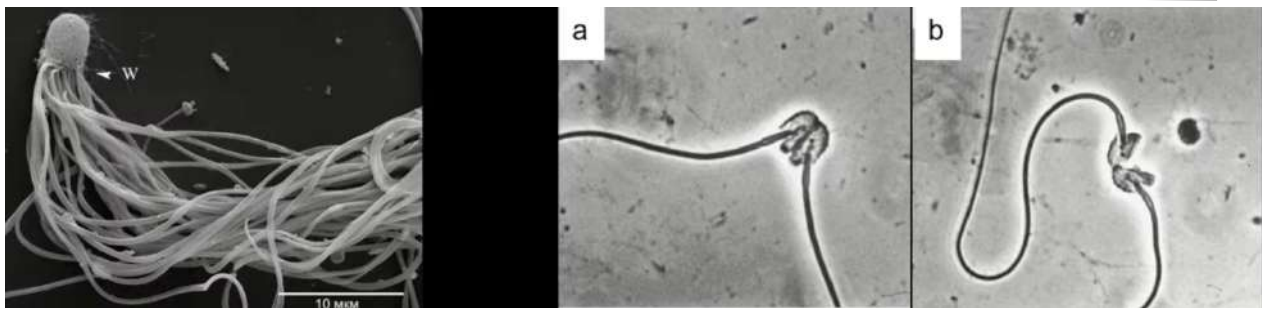


Рисунок 14.6 «Гонка» сперматозоидов

Для увеличения скорости движения сперматозоиды некоторых видов животных могут объединяться парами или даже в пучки. Такая **кооперация** позволяет обогнать конкурентов и оплодотворить яйцеклетку. Перед оплодотворением пучки распадаются на отдельные сперматозоиды. Сперматозоиды **муравьев-бегунков** собраны в пучки по несколько десятков. Их головки склеены гликопротеинами внеклеточного матрикса. Сперматозоиды **опоссума**, соединяясь парами (а), движутся в 10 раз быстрее одиночных. Добравшись до места назначения, они разъединяются (b).

Человеческий вариант, который мы видели, далеко не единственный. Ну и, в частности, поскольку большое значение или ключевое значение имеет то, а какой сперматозоид добежал первым, то порой у некоторых видов (те же муравьи-бегунки или опоссумы) мы видим, что сперматозоиды разделяются, и уже команда «победителей» конкурирует друг с другом, потому что в яйцеклетку проходит только один первый сперматозоид, и его гены сливаются с генами яйцеклетки, соединяется ДНК, и получается, собственно, его потомок.

## Сперматогенез

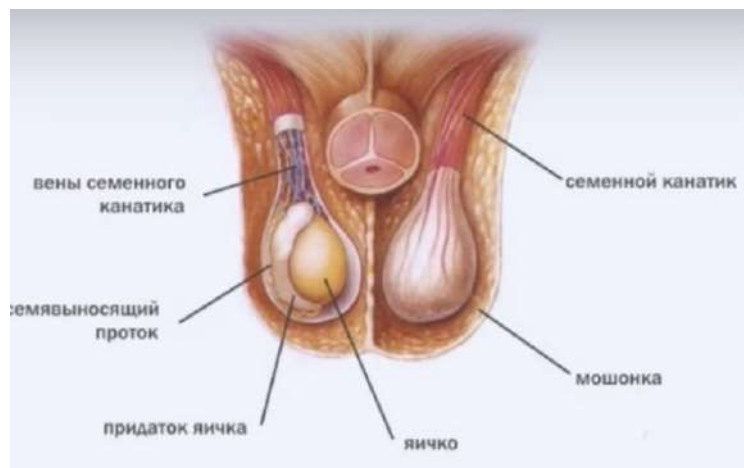


Рисунок 14.7 Образование мужских половых клеток

**Сперматогенез** протекает в мужских половых железах – **семенниках** (или тестикулах). Семенники у мужчин расположены в мошонке. В результате температура семенников несколько ниже температуры тела, что необходимо для сперматогенеза. Закладка семенников происходит во время эмбрионального развития, а образование в них сперматозоидов начинается под действием половых гормонов во время *полового созревания*.

Как образуются сперматозоиды мы достаточно подробно рассматривали в разделе «Анатомия и физиология». Мужские половые железы – семенники или тестикулы, они в случае организма теплокровных – человеческого организма или организма млекопитающих, вынесены наружу, потому что для созревания наших сперматозоидов и окончательного их формирования *нужна температура более низкая, чем температура тела*. Поэтому в мошонку выносятся семенники, и тогда созревание сперматозоидов идет благополучно. Если этого не происходит во время онтогенеза, опускание семенников в мошонку, приходится делать порой специальную операцию с целью, чтобы этот процесс завершился.

Вот вы видите схему с внутренним строением семенников. здесь большое количество канальцев, где собственно клетки-предшественницы делятся и идет созревание и окончательное формирование сперматозоида.

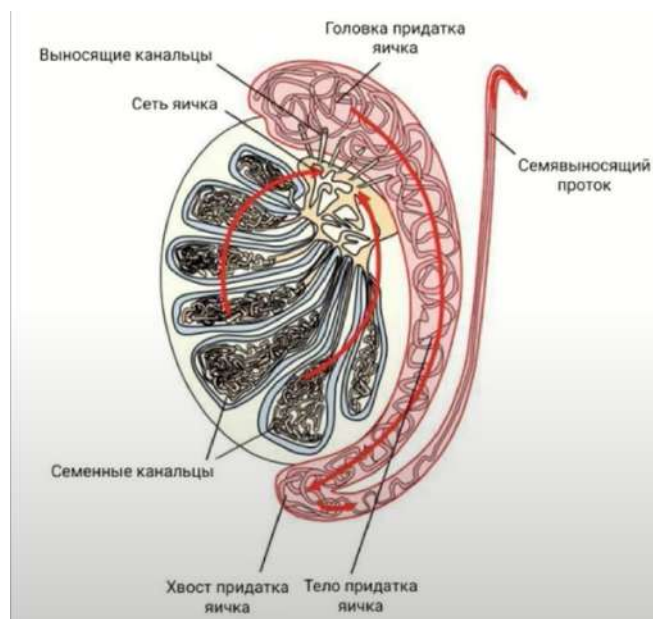


Рисунок 14.8 Сперматогенез

Продолжительность сперматогенеза у человека около 70 дней. Он происходит в **сперматогенном эпителии** извитых канальцев яичек. Между сперматогенными клетками находятся **клетки Сертоли**. Они одной стороной контактируют с *базальной мембраной*, а на другой имеют многочисленные выросты для взаимодействия с клетками

сперматогенного эпителия. Развивающиеся мужские гаметы погружены в клетки Сертоли, которые их питают, защищают и выводят отходы обмена. В 1 мл спермы содержится в норме 20 – 100 млн. сперматозоидов, может быть и больше. Но когда их уж слишком много, они начинают мешать друг другу, например 120 млн. считается уже как-то чересчур. Обычно речь идет о 40 млн. сперматозоидов. И вот эта гонка сперматозоидов позволяет выбрать наиболее оптимальный генетический набор-вариант, потому что, напоминая, во время мейоза идет случайная тасовка хромосом, и, по сути, каждый сперматозоид, каждая яйцеклетка – генетически уникальные конструкции, можно даже сказать, индивидуальный организм. И, собственно, какие гены попадут в конце концов в зиготу, определяет, насколько сперматозоид жизнеспособный, шустрый, имеет хороший запас питательных веществ и так далее.

Длительность сперматозенеза у человека – 70 дней, за это время полностью обновляются те сперматозоиды, которые развиваются и сохраняются. И да, есть извитые канальца яичек. В них так называемые сперматогенные эпителии. И там клетки, которые являются клетками-предшественницами. То есть, они делятся. Им помогают так называемые **клетки Сертоли**, которые контактируют одной стороной с базальной мембраной, другой стороной с созревающими сперматозоидами. Клетки Сертоли – такие «няньки» для сперматозоидов.

Вы видите, что развивающиеся сперматозоиды, по сути, погружены в клетки Сертоли, об этом я уже рассказывал в разделе анатомии. Далее на рисунке показан срез извитого канальца. И ежели все это положить на процесс мейоза, а это важно, и например, когда идут в ЕГЭ вопросы по сперматогенезу, там все это вместе завязывается, и мы получаем вот такую схему (рис. 14.9).

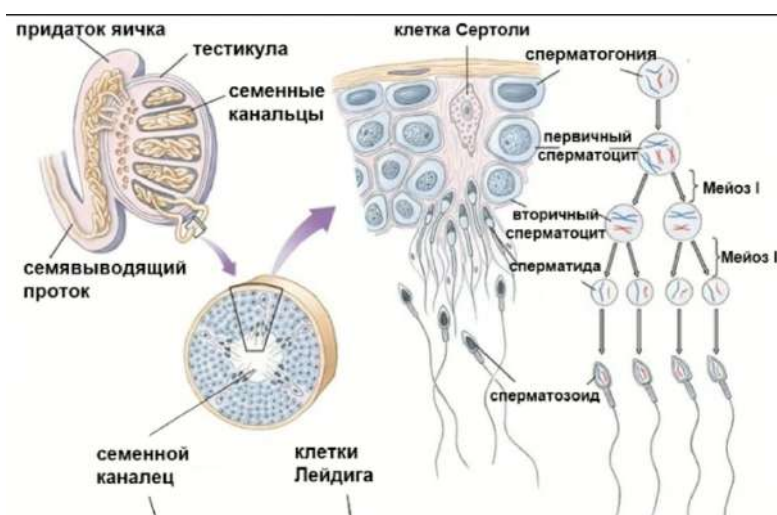


Рисунок 14.9 Схема аппарата сперматогенеза

Сперматогенез состоит из 4-х последовательных периодов:

1. **Период размножения.** Образование сперматогониев ( $2n2c$ ) путем митоза. Это самая чувствительная к внешним воздействиям стадия.
2. **Период роста.** Увеличение размеров клеток, образуются сперматоциты 1-го порядка ( $2n4c$ ).
3. **Период созревания.** Из сперматоцитов 1-го порядка в результате первого деления мейоза образуются сперматоциты 2го порядка ( $1n2c$ ). После второго деления мейоза – сперматиды ( $1n1c$ ).
4. **Период формирования.** Из спермы образуются сперматозоиды ( $1n1c$ ).

Это очень важная схема. Поэтому чуть поподробнее по ней пройдемся.

То есть, у нас есть клетка, что называется **первичная половая клетка**, которая в наличии еще у эмбриона, и дальше она может стать *оогонием* или *сперматогонием*. Иными словами, она может стать предшественницей яйцеклеток или, соответственно, сперматозоидов. **Сперматогоний** – это стандартная диплоидная клетка ( $2n2c$ ), и дальше в канальце семенников происходит *размножение сперматогониев* – это называется стадия или фаза размножения. Сперматогонии делятся обычным способом, путем митоза и получают все новые и новые ( $2n2c$ ) клетки. И в какой-то момент некоторые из них переходят в фазу роста и начинают готовиться к *мейозу*.

Надо сказать, что *фаза роста в случае сперматогония не так выражена*. Вот у *оогония клетка вырастает очень серьезно*. В первом случае имеет место довольно небольшое увеличение в размерах клетки и после того, как закончена фаза роста, и удвоилась ДНК, теперь у нас  $2n4c$ . Это называется уже не сперматогоний, а **сперматоцит 1-го порядка**. Но это еще *диплоидная клетка*. И именно сперматоцит 1-го порядка входит в мейоз. И сам процесс мейоза относится к периоду созревания.

Получается, что *размножение* – это вовсе не мейоз, а *митоз*. Рост – подготовка к мейозу. А вот *созревание* – это, как раз, *мейоз*. То есть, сперматоциты 1-го порядка, которые удвоили ДНК ( $2n4c$ ), сначала входят в первое деление мейоза, и получают клетки ( $1n2c$ ). И такие клетки называются **сперматоцитами 2-го порядка**. И дальше, тут же на периоде созревания, проходит 2-е деление мейоза, получают *4 гаплоидные клетки* ( $1n1c$ ). Они называются **сперматиды** или **спермазоиды**. Потому, что дальше эти самые сперматиды должны приобрести все необходимые конструкции, ну в первую очередь жгутик, и поэтому есть еще четвертый период – период формирования, когда из сперматид образуются **сперматозоиды**. И получается, что каждая исходная клетка, каждый сперматоцит 1-го порядка дает 4 сперматозоида, и напоминаю, что они еще генетически разные за счет рекомбинации в период мейоза и за счет кроссинговера.

Итак, один сперматоцит 1-го порядка по ходу периода созревания дает 4 сперматиды, а каждая сперматίδα превращается в сперматозоид. Вот схема процесса

сперматогенеза, и я вам очень рекомендую все это на память рисовать, потому что как раз вопросы по привязке набора хромосом к различным периодам в ЕГЭ встречаются достаточно регулярно. Ну и, на мой взгляд, часто учеников сбивает, что **период размножения – это вовсе не мейоз, а митоз, а мейоз – это как раз период созревания.**

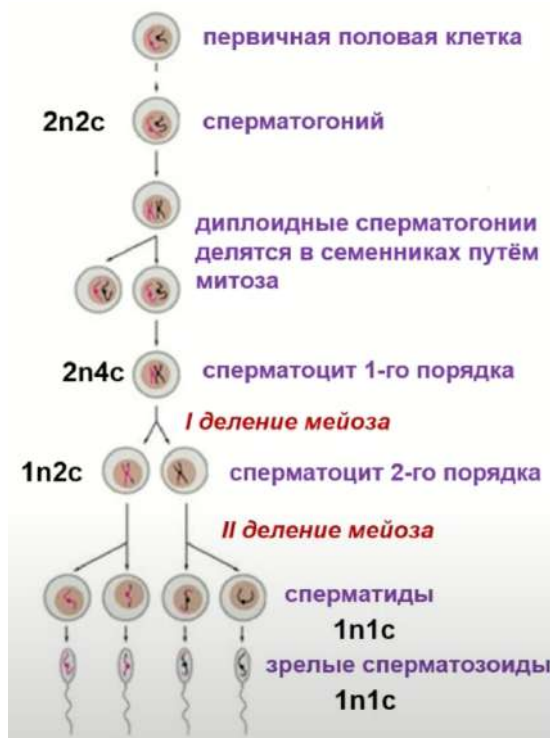


Рисунок 14.10 Стадии формирования сперматозоидов

**Сперматозоид** – высоко специализированная клетка: по ходу формирования практически исчезает цитоплазма, в головке остается гаплоидное ядро, аппарат Гольджи образует акросому, формируется жгутик. Сперматозоиды разных организмов могут иметь разное строение, но жгутик обязателен. Впрочем, существуют и мужские гаметы без жгутика – **спермии**.



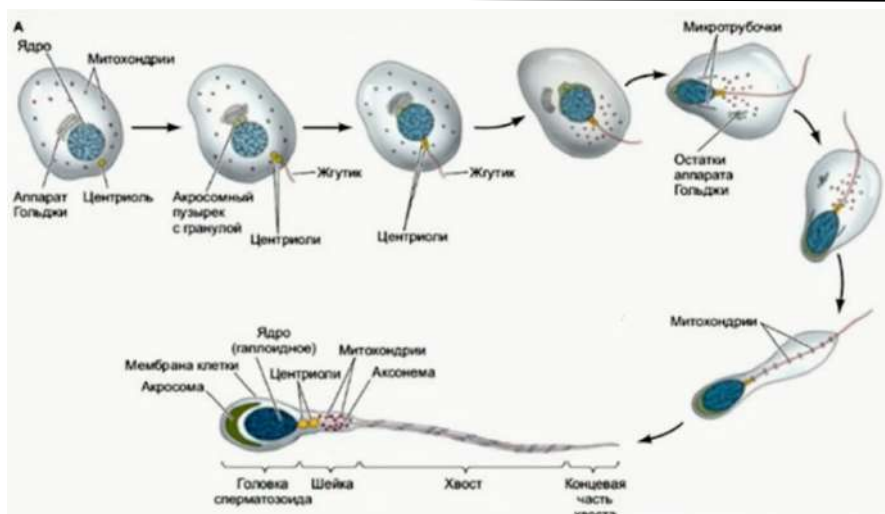


Рисунок 14.11 Формирование сперматозоида

Вот, собственно, показано, как идет созревание и постепенно формируется сперматозоид: жгутик растет, уменьшается размер цитоплазмы, и возникает шейка с митохондриями. А на следующем рисунке (рис. 14.12) показано гигантское *разнообразие сперматозоидов*. И вариант **одножгутиковые** – далеко не единственный. То есть, человеческий вариант и вообще, варианты млекопитающих, одножгутиковые, а здесь вы видите кролика, крысу, морскую свинку, человека – это далеко не всегда так, и вот пожалуйста, несколько **многожгутиковых** и **очень многожгутиковых** сперматозоидов, особенно если мы смотрим на *споры растения*, такие как хвощи, папоротники, папоротникообразные. На самом деле, можно сказать, разнообразие мужских гамет очень и очень велико.

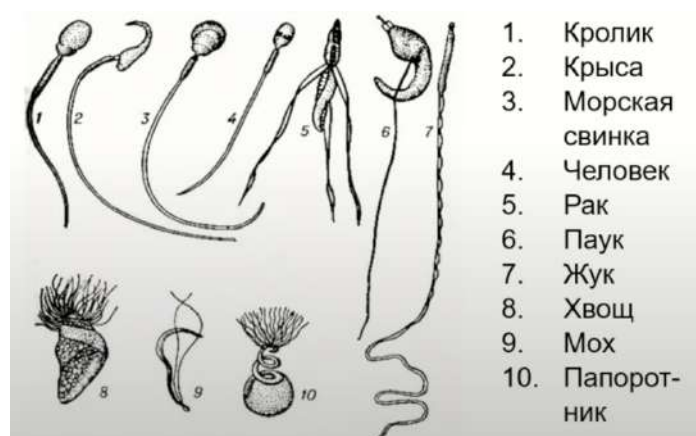


Рисунок 14.12 Разновидности сперматозоидов

Если есть жгутик, то это называется сперматозоид, и это вроде бы такая необходимая история. Но нет, опять же, эволюция очень разнообразна. И мы встречаем мужские гаметы без жгутиков, они называются **спермии**, и тогда приходится изобретать

отдельный механизм доставки этих спермий к яйцеклетке. Ну и скажем у семенных растений это *пыльцевая трубка*. Пожалуйста, различайте сперматозоиды и спермии. То есть, спермии – это гаметы без жгутиков. Мы будем говорить об этом подробнее в разделе «Ботаника», когда доберемся до голосеменных и покрытосеменных растений.

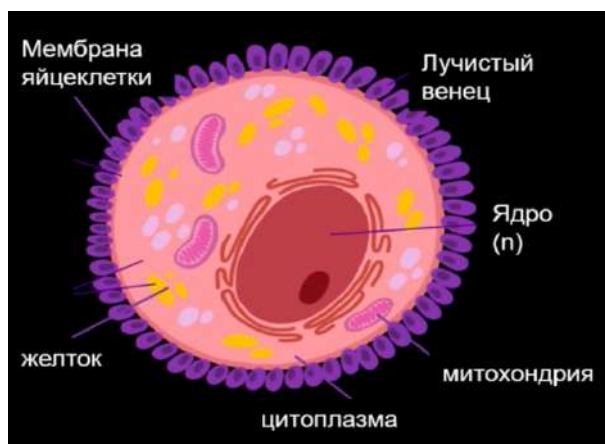


Рисунок 14.13 Строение яйцеклетки

**Яйцеклетка** – женская половая клетка. Ее размер составляет от 0,01 мм до 23 см. У человека, слона, мыши имеет примерно одинаковый диаметр 130 – 140 мкм; яйцеклетки рыб, рептилий, птиц, амфибий значительно крупнее. **Яйцеклетка** как высокоспециализированная клетка имеет основные функции:

- 1) хранение генетической информации
- 2) предотвращение проникновения чужих генетических материалов
- 3) обеспечение зародыша питательными веществами

Яйцеклетка неподвижна, содержит 1n-ядро, большое количество цитоплазмы, много митохондрий и желток. Это *крупная клетка по сравнению со сперматозоидом*. У млекопитающих она, конечно, не так велика. А очень крупные яйцеклетки, например, у *рыб, рептилий, птиц, амфибий*, ну и, собственно, яичный желток – самая известная история.

Одна из важнейших задач яйцеклетки состоит в том, чтобы *обеспечить зародыш питательными веществами*, то есть здесь есть, как правило, запас желтка. Ну и, собственно, разные яйцеклетки содержат разный объем запаса желтка. Именно желток определяет конечный размер яйцеклетки. И порой есть дополнительные оболочки. А еще мы видим, что яйцеклетка может делиться на два полюса: у амфибии или лягушки-ксеронопуса (рис. 14.14) есть *анимальный полюс*, где в основном пойдет развитие зародыша, и *вегетативный полюс*, где сосредоточен основной запас желтка.

Это значит, что яйцеклетки бывают **поляризованные**. Хотя, конечно, общее их разнообразие наверно все же меньше, чем сперматозоидов, если внешне смотреть. С другой стороны, они по размеру они действительно отличаются колоссально, и какой-нибудь желток яйца страуса достигает больших размеров. Очень крупные яйцеклетки и у акул, которые откладывают не икринки, а прямо целые яйца. Поэтому позаботиться о потомстве и дать много желтка – это очень важная эволюционная линия.



Рисунок 14.14 Ооцит ксенопуса

**Желток** – запас питательных веществ. Состоит из **гранул** (ЛПВП, белки – в том числе фосвитин) и **плазмы** (ЛПНП=LDL, ливетин). Всего белков – около 15% липидов – 32 – 35%.

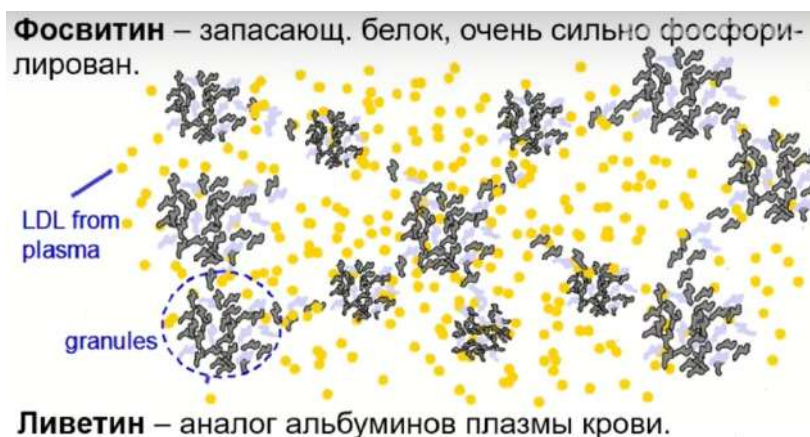


Рисунок 14.15 Состав желтка

Итак, в желтке можно выделить гранулы – липопротеины высокой плотности и всякие интересные белки, в том числе и **фосвитин** – белок, который очень фосфорилирован, то есть несет много остатков *фосфорной кислоты*. Фосфор тоже необходим для развития зародыша и плазмы. Липопротеины низкой плотности также есть в составе, как и много других интересных белков, например **ливетин** – аналог альбуминов плазмы крови.

Для человечества птичий желток – это важный пищевой продукт. А еще, например *краска – темпера*, которая создавалась и создается на основе желтка и до появления масляной жидкости, 15-16 века, писали именно темперой, и *Сандро Боттичелли* – один из художников, один фрагмент из женского портрета которого здесь показан (рис. 14.15). Темпера позволяет очень тонко рисовать. Поэтому и в иконописи она очень активно использовалась.



Рисунок 14.16 Женский портрет работы Боттичелли

## Овогенез

Далее нас интересует **овогенез**, который происходит в *женских половых железах – яичниках*.



Рисунок 14.17 Образование женских половых клеток

Образование женских половых клеток – это **овогенез** или **оогенез**. Собственно, *ovo* – это яйцо, *ab ovo usque ad mala* – «от яйца до яблока». Именно так проходили древние римские пиры. И вот «*ab ovo*» воспринимается как поговорка, которая про начало – «начнем с яйца». С точки зрения биологии получается, на самом деле, что

многое начинается с икринки, желтка, яйцеклетки, хотя исходная поговорка – она про древнеримская пиры.



Рисунок 14.18 Овогенез (оогенез)

Образование женских половых клеток состоит из 3-х периодов:

**Период размножения.** Увеличение количества клеток в результате митотических делений. Образуются оогонии ( $2n2c$ ).

1. **Период роста.** Увеличение размеров клеток, репликация ДНК. Образуются ооциты 1-го порядка ( $2n4c$ ).
2. **Период созревания.** Происходит мейоз. Во время первого деления мейоза из ооцита 1-го порядка ( $2n4c$ ) образуются ооцит 2-го порядка ( $1n2c$ ) и полярное тельце. **Полярное («направительное»)** тельце содержит минимум цитоплазмы и удаляет «лишний» набор хромосом.

Нас интересует, опять же, привязка всего этого процесса к **мейозу**. Ну и, собственно, те же фазы размножения, роста, созревания мы обнаруживаем в овогенезе или овогенезе, а вот четвертая фаза – фаза формирования, про которую я только что говорил, в отношении сперматозоидов, тут мало выражена потому, что *яйцеклетке не нужно выращивать примечательный длинный непростой жгутик*. Поэтому исходно есть клетки, которые называются **оогонии** – предшественницы половых клеток. И эти оогонии, так же как сперматогонии, это обычные *диплоидные клетки*, которые размножаются делением. Ну и дальше, во время периода роста, они увеличиваются в размере и превращаются в **ооциты 1-го порядка**. И здесь увеличение в размере



огромное. Ооцит 1-го порядка готовится войти в мейоз, поэтому на выходе из периода роста мы видим  $2n4c$  – удвоенное ДНК.

Дальше в период созревания, собственно, происходит мейоз. Ооцит 1-го порядка при первом делении мейоза превращается в **ооцит 2-го порядка**, при этом переходит к *гаплоидному набору хромосом* ( $1n2c$ ). При этом, и это радикально отличает овогенез от сперматогенеза – клетки, которые получаются при делении – **разные**. И **только одна из них станет яйцеклеткой**. А вторая, маленькая, просто уносит избыток ДНК. И называется она **направительное тельце** или **редукционное тельце**, **полярное тельце**. Во всяком случае, деление точно не равномерное.

И затем идет второе деление мейоза, и ооцит 2-го порядка дает яйцеклетку и еще одно полярное тельце. А вот то полярное тельце, которое возникло при первом делении мейоза, тоже делится. И в итоге получается: в результате периода созревания получается четыре клетки, но не четыре одинаковые, а *три направительных тельца* и, собственно, *одна крупная яйцеклетка*, которая аккумулирует в себе запас желтка. А направительные тельца, еще раз, просто уносят избыточную ДНК, поэтому они редукционные, то есть, происходит уменьшение количества генов, количества хромосом. Ну и, собственно, мы получаем вот такой результат. Итак, оогонии, ооциты 1-го порядка, ооциты 2-го порядка и яйцеклетка + 3 направительных тельца – вот вся история, которая связана с овогенезом.

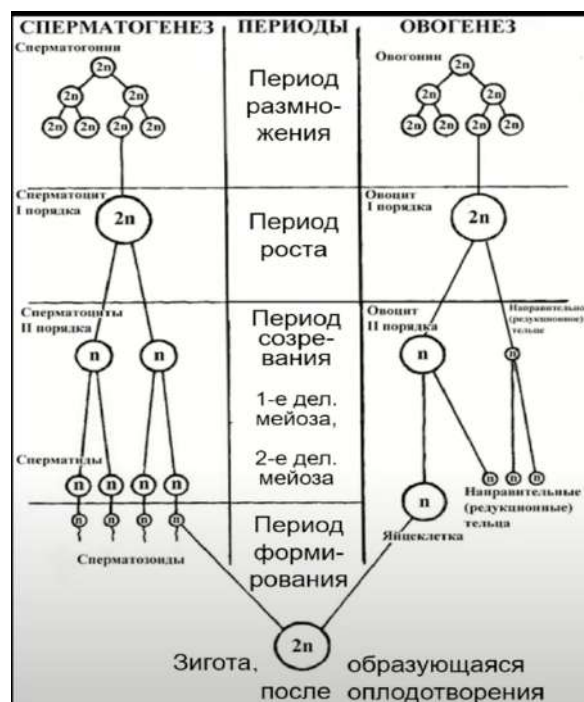


Рисунок 14.19 Сравнение сперматогенеза и овогенеза

Можно провести сравнение между процессами сперматогенеза и овогенеза с точки зрения соответствующих периодов:

- 1) **Период размножения:** у самца начинается в момент полового созревания и продолжается всю жизнь; у самок размножение предшественников гамет заканчивается к рождению и во время полового созревания возникает вновь.
- 2) **Период роста:** сперматоциты почти не растут, ооциты сильно увеличиваются в размерах.
- 3) **Период созревания:** из одного сперматоцита образуются 4 гаплоидных гаметы, из одного ооцита – 1 гаплоидная яйцеклетка и 3 направительных тельца.
- 4) **Период формирования** есть только для процесса сперматогенеза.

Еще раз отметим, что вопросов типа «на какой фазе что происходит», «какой набор генов на какой фазе» немало бывает во время ЕГЭ, поэтому лучше все это зафиксировать в памяти.



Рисунок 14.20 Разнообразие яйцеклеток

Яйцеклетка содержит **1n-ядро**, довольно большое количество **цитоплазмы** (для возможности зиготы дробиться) и запас питательных веществ (**желток**). Яйцеклетки различаются по расположению желтка (**изо-, тело- и центролецитальные**), а также по количеству желтка (**а-, олиго-, мезо и полилецитальные**). Накопление наибольшего количества желтка характерно для животных, у которых основное развитие эмбриона происходит внутри яйца (в частности, *рыбы, амфибии, рептилии, птицы, яйцекладущие млекопитающие*).

Посмотрим на разнообразие яйцеклеток с точки зрения расположения ядра по отношению к запасу желтка. И вообще, сколько этого запаса желтка? Верхняя картинка на рисунке (рис. 14.20) как раз про количество желтка. И бывают яйцеклетки, у которых *очень мало желтка*. Они называются **алецитальные**. Например, у плоских червей. Тогда помогают развиваться соседние клетки, которые подбрасывают зародышу свои питательные вещества. **Олиголецитальные** яйцеклетки – это когда невелика яйцеклетка и как раз где-то 0,1мм, и это характерно для плацентарных, ну или, например, для ланцетника. И в этом случае у плацентарных очень быстро формируется контакт с телом матери, и далее питание уже идет через эту самую плаценту.

**Мезолецитальные** яйцеклетки имеют такой нормальный, *средний запас желтка*, например, икринки амфибий и рыб. У некоторых рыб даже очень крупные икринки. И, конечно, яйцеклетки птиц, рептилий, яйцекладущих млекопитающих – их называют **полилецитальные**, то есть, запаса желтка очень и очень много.

Ну и еще одна классификация по тому различию, где находится ядро. Либо на краю яйцеклетки – тогда речь о **телолецитальных**. Либо в центре – тогда говорим о **центролецитальных**. Либо где-то между – это **изолецитальные**. Расположение ядра внутри яйцеклетки – это отдельная, очень важная история потому, что дальше, после оплодотворения, яйцеклетка, а точнее, уже зигота начнет делиться, и в зависимости от расположения ядра, деление идет порой совсем разным путем. Про это я скажу в самом конце.



Рисунок 14.21 Строение оболочки яйцеклетки

Яйцеклетка отделена от внешней среды не только *мембраной*, но и специализированными оболочками, которые также называют *первичными, вторичными, третичными*.

**Первичные оболочки** есть у всех яйцеклеток. Их образует *клеточная мембрана*. Они выполняют *защитную функцию*. А у некоторых животных также обеспечивают *видовую специфичность проникновения сперматозоида*, то есть, не позволяют сперматозоидам других видов оплодотворять яйцеклетку. У млекопитающих эта оболочка называется **блестящей** (рис. 14.22).



Рисунок 14.22. Оболочки яйцеклетки

**Вторичные оболочки** образованы *фолликулярными клетками*. Имеются не у всех. У млекопитающих они называются **лучистый венец**. У многих насекомых вторичная оболочка содержит канал **микропиле**, через который сперматозоид проникает в яйцеклетку.

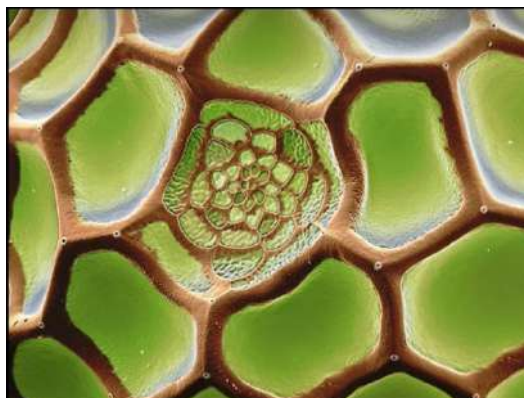


Рисунок 14.23 Яйцо бабочки Цетозия Библис

**Третичными оболочками** яйцеклетка покрывается при продвижении по яйцеводам, их выделяют *стенки яйцеводов*. У птиц, например, образуются *белковая, подскорлуповая и скорлуповая оболочки* (рис. 14.24).

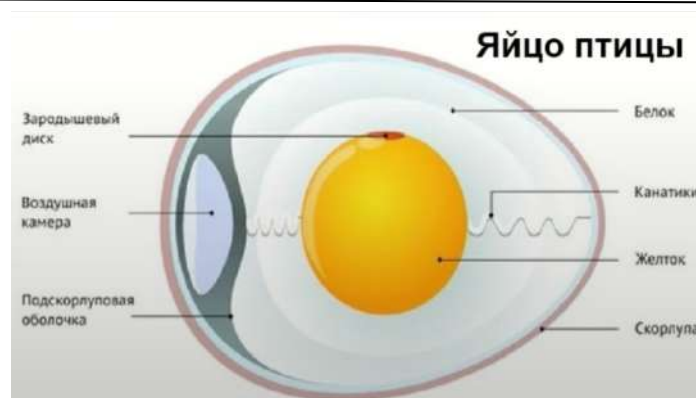


Рисунок 14.24 Яйцо птицы

По сути, **третичные оболочки** – это когда еще сверху что-то формируется. Это характерно для *птиц* и *рептилий*. Когда проходит желток в яйцеклетку половым путем, дополнительно формируется белковая оболочка, а на ней пленочка – *подскорлуповая оболочка*, а на ней – *известковая скорлупа*. Получается потрясающая конструкция под названием **яйцо**, которое является по сути инкубатором для развития птенца или маленькой гадюки, или крокодила. И тут тоже много всего интересного. В частности, «воздушная камера». Но это мы будем обсуждать на курсе «Зоология».

## Оплодотворение

**Оплодотворение** – процесс слияния женской и мужской гамет. Ему предшествует сближение половых клеток, и для движения сперматозоида необходима жидкая среда. У живых организмов, обитающих в водной среде, оплодотворение часто **внешнее**, то есть, половые клетки выделяются в воду, где сливаются.

У обитающих на суше обычно оплодотворение **внутреннее**, гаметы попадают в половые пути того организма, внутри которого происходит их слияние. **Внешне-внутренним** называют оплодотворение, когда самец вносит в половые пути самки *сперматофор* (у некоторых видов это делает сама самка).



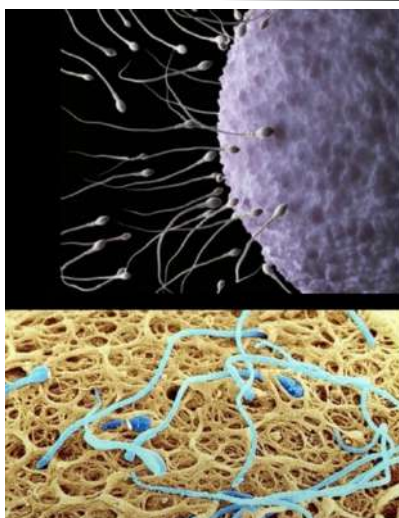


Рисунок 14.25 Оплодотворение (1)

Оплодотворение, безусловно, бывает разным. И с точки зрения глобального подхода к процессу делятся на **внешнее** и **внутреннее**. Внешнее оплодотворение происходит, если организмы живут в водной среде, потому что сперматозоиду, для того чтобы двигаться, нужно плыть по воде, нужна водная среда. Это, в частности, характерно для многих рыб. Хотя даже в этом случае есть *внутреннее оплодотворение*, и даже есть *живородящие рыбы*. А у некоторых акул формируются подобие плаценты. В общем, чего только не бывает в эволюции.

Ну а **внутреннее оплодотворение** – более надежное. Когда выбросили просто сперматозоиды и яйцеклетки в воду, вероятность встречи, естественно, оказывается меньше. Но это более древнее оплодотворение. Внутреннее оплодотворение появляется у некоторых видов и в воде, но на суше без него никак. И тогда возникают *половые органы*. В частности, у самца, для того чтобы сперматозоиды попали в половые органы самки, и там происходило слияние гамет.

И бывают, как всегда, экзотические варианты. Есть такое понятие **внешневнутреннее оплодотворение**, когда вносится мешочек со сперматозоидами, который называется сперматофор. В этом случае самец может держать в лапах этот сперматофор и не приближаться близко к самке. Это актуально для тех биологических видов, где самка крупнее самца и еще к тому же хищная и может его сожрать. Например, у паукообразных, а, скажем, у скорпионов самец и самка вообще не встречаются. Самец откладывает сперматофор со сперматозоидами на тех путях, по которым обычно ходят самки, а самки уже сами помещают его в половые пути. Вот такие причудливые варианты! Но в конечном итоге это все для того, чтобы гаметы встретились и произошло оплодотворение.

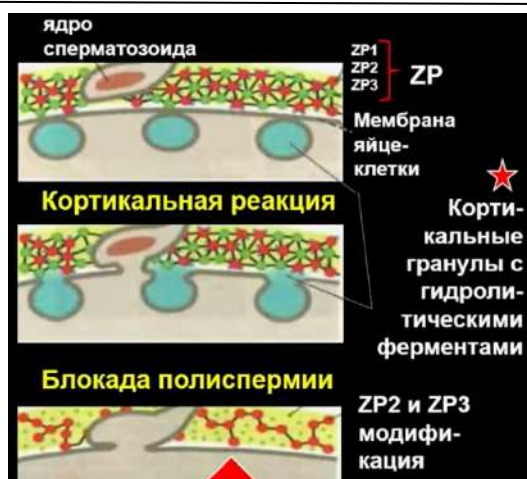


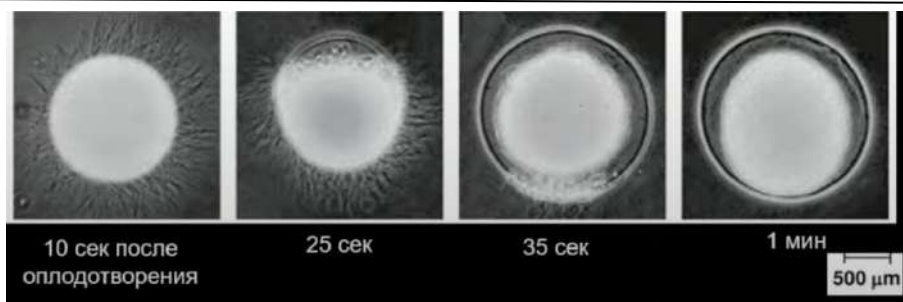
Рисунок 14.26 Оплодотворение (2)

Поверхность яйцеклетки покрыта *гликопротеидами*, образующими **блестящую оболочку** – *zona pellucida*. Гликопротеины этой оболочки названы ZP. Так, было показано, что ZP3 участвуют в связывании со сперматозоидом. А ZP2 отвечают за дальнейшее прикрепление. Последовательности ZP2 наиболее вариабельны у близких видов, с ними связывают *видовую специфичность проникновения*.

Ну и для того, чтобы произошло оплодотворение, нужно чтобы сперматозоид пробил оболочки яйцеклетки. Здесь нужна **акросома**. Но, кроме того, и это очень важно, нужно сделать так, чтобы прошел только первый сперматозоид. И собственно, задача блестящей оболочки – в тот момент, когда проходит первый сперматозоид, обеспечить разбухание среды, которая есть вокруг яйцеклетки. Происходит *разбухание прозрачной оболочки*, и эта оболочка буквально за считанные секунды увеличивается. И все остальные сперматозоиды должны в ней застрять. Потому что, если пройдет два сперматозоида, то уже ничего хорошего не получится. И оплодотворение не сможет нормально произойти, и эмбрион не сможет нормально развиваться.

Кстати, сам процесс разбухания называется также **кортикальная реакция** (рис. 14.27). Вот присоединяется сперматозоид, акросома проделал дырку, и в тот момент, когда сперматозоид прошел в проход из специальных пузырьков, которые находятся на поверхности яйцеклетки, под мембраной, начинают выбрасываться специальные ферменты, и эти ферменты обеспечивают разбухание *zona pellucida*, обеспечивает видоизменение вот этих ZP-белков и, соответственно, другие сперматозоиды не проходят.

Этот процесс и есть **кортикальная реакция**, пузырьки с ферментами, которые показаны на верхнем рисунке (рис. 14.26), под мембраной яйцеклетки, называются **кортикальные гранулы**. Ну и все это занимает буквально 20-30 секунд. И в итоге только один сперматозоид оплодотворяет яйцеклетку.



*Рисунок 14.27 Кортикальная реакция*

Процесс кортикальной реакции проходит в несколько «шагов»:

- 1) При контакте с яйцеклеткой *акросома сперматозоида разрывается*, и ее содержимое высвобождается.
- 2) Под воздействием ферментов акросомы *оболочка яйцеклетки растворяется*.
- 3) Поверхность акросомы *вытягивается, формируя акросомальный отросток*, который сливается с мембраной яйцеклетки.
- 4) Цитоплазма яйцеклетки образует *воспринимающий бугорок*, увлекающий сперматозоид внутрь женской гаметы.
- 5) *Наружная мембрана сперматозоида встраивается в мембрану яйцеклетки*.
- 6) *Разбухание блестящей оболочки* препятствует проникновению других сперматозоидов в яйцеклетку.
- 7) В цитоплазме яйцеклетки *ядро сперматозоида набухает*, достигает величины ядра яйцеклетки.
- 8) *Ядра сближаются и сливаются*: этот момент и есть **оплодотворение**.

Вот так расписано по этапам оплодотворение на клеточном уровне. Ну и еще раз подчеркнем, как важна кортикальная реакция и ее белки, особенно ZP2 белок, он как раз отвечает за то, чтобы в яйцеклетку прошел только свой биологический вид и не прошли другие сперматозоиды. Но, как известно, это не всегда надежно работает. Все-таки, *межвидовые гибриды* нам известны. Для этого, естественно, нужны очень близкие виды, чтобы получился, например, *лигр* – гибрид льва и тигра.

## **Онтогенез: индивидуальное развитие организма**

Давайте поговорим об индивидуальном развитии организма – **онтогенезе**.

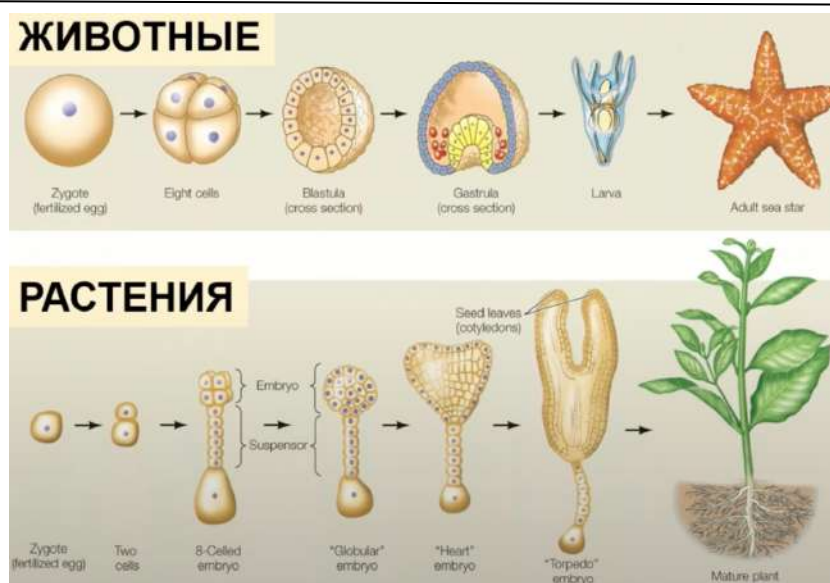


Рисунок 14.28 Онтогенез растений и животных

У многоклеточных этот процесс состоит из **эмбрионального и постэмбрионального развития**. Эмбриональное развитие происходит внутри яйцевых оболочек, а после выхода из оболочек начинается развитие постэмбриональное. **Онтогенез растений**, размножающихся *половым путем*, начинается с зиготы; у размножающихся *вегетативно* – с деления соматических клеток материнского растения. **Онтогенез одноклеточных** – период от деления материнской клетки до собственного деления.

Вот произошло оплодотворение. Яйцеклетку в этот момент мы уже называем **зиготой** – единством яйцеклетки и сперматозоида. Образовалась диплоидная зигота, и она начинает делиться и расти. И это уже называется **онтогенез** – процесс индивидуального развития конкретного организма. Есть еще **филогенез** – процесс эволюционного развития вида.

И вот вы видите здесь (рис. 14.28) пример **животных** с онтогенетической трансформацией. *Морская звезда* из иглокожих, у них как раз очень просто деление. Зигота делится на одинаковые клетки, *бластула*, *гаструла*, некая личинка. Кстати, у иглокожих и у ланцетника, нашего с вами самого далекого предка, с которого начиналась линия эволюции *хордовых*, достаточно похожи эти первые стадии развития эмбриона. Ну а ниже показано размножение **растений**. И здесь мы наблюдаем постепенное формирование стебля, листа, корня. Ну и для растений очень характерно *вегетативное размножение*. То есть, оно может быть и половое, тогда спермии сливаются с клетками, ну или сперматозоиды, если это какой-нибудь *мох* или *папоротник*, а очень развито – вегетативное размножение. Мы еще будем об этом говорить в курсе «Ботаника».

Онтогенез растений, в этом случае, может включать и половое размножение, и очень активно – бесполое. У **одноклеточных** онтогенез – это *цикл деления яйцеклетки*, где материнская дает дочерние клетки, здесь все достаточно просто.

## Эмбриогенез

**Эмбриогенез** – это физиологический процесс, в ходе которого происходит образование и развитие эмбриона.

Первые этапы эмбрионального развития происходят под контролем материнского организма. При образовании зиготы включаются *ранние гены нового организма на фоне материнского контроля*. К реализации собственной генетической программы новый организм переходит только в середине дробления.

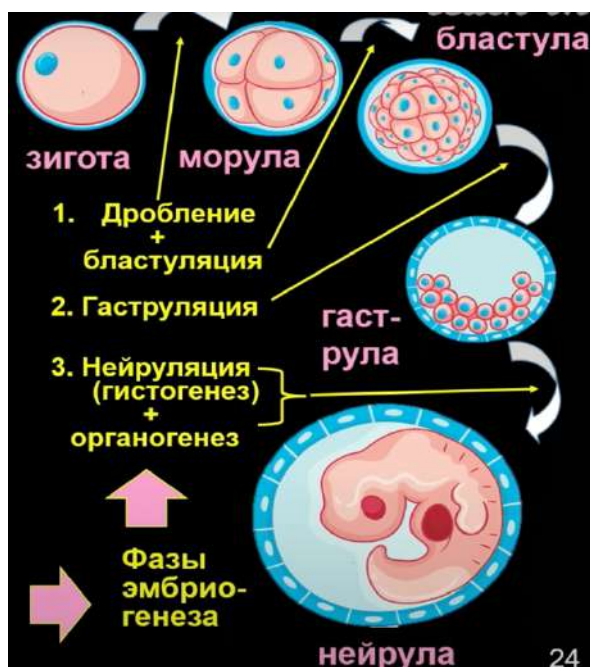


Рисунок 14.29 Эмбриогенез

Если мы смотрим, все-таки, ближе к человеку или, по крайней мере, к хордовым, то мы процесс эмбриогенеза делим на очень характерные стадии и фазы. Мы сейчас плавно переходим от темы «Гаметогенез» к теме «Эмбриогенез». Детали эмбриогенеза, особенно на более поздних фазах, начиная с гастролы, мы осветим на следующей лекции. А на данном этапе мы посмотрим на самое *начало эмбриогенеза* – на образование **бластулы**.

Итак **эмбриогенез** – физиологическое событие, в ходе которого происходит образование и развитие эмбриона. Дальше эмбрион, когда выходит из оболочек яйца, уже, соответственно, появляется на свет. Уже проявляется **постэмбриональное**



**развитие.** И самые первые деления – они во многом еще находятся под контролем факторов материнского организма, но довольно быстро эмбрион становится автономным, включаются так называемые ранние гены, которые отвечают за образование всех *бластул, гаструл, нейрул*, за закладку тканей, за закладку органов, начинается так называемый **органогенез**.

Ну и еще раз проговорим, что *зигота на первой фазе начинает дробиться*. В простом варианте *дробление идет по всему объему*, две клетки, четыре клетки, восемь, шестнадцать, возникает плотный клеточный шарик, который называется **морула**. Морула в переводе шелковница, тутовник. Если знаете этот плод, то это не такая простая штука. Он относится к разряду соплодий, также, как, например, ананас. Во всяком случае, это же название, правда в латинской форме, используется для начала эмбриогенеза. Плотный шарик, в нем 8,16 или даже 32 клетки. В тот момент, когда этих клеток скорее 64, уже 128, этот клеточный шарик с полостью внутри называется **бластула**. А дальше начинается трансформация, и в простом варианте один из полюсов бластулы впячивается внутрь – это называется **инвагинация**, и возникает **гаструла**. В этот момент мы говорим про формирование **эктодермы** и **энтодермы**.

А на следующей стадии начинаются дополнительные изгибы, формирование нервной системы, нервной трубки, формирование **мезодермы**. Получается *трехслойный зародыш*, который называется **нейрула**. И там уже начинается *развитие органов* – так называемый **органогенез**.

Вот основные фазы эмбриогенеза:

1. Дробление зиготы и образование бластулы и это еще называется словом **бластуляция**
2. **Гаструляция** – образование гаструлы, двуслойного зародыша, где есть эктодерма и энтодерма
3. **Нейруляция** (*гистогенез*)- образование нейрулы, трехслойного зародыша (то есть, присутствуют эктодерма, энтодерма, мезодерма) и начало развития органов



Рисунок 14.30 Дробление зиготы (1)

Во время дробления зигота многократно делится митозом. Образующиеся клетки называют **бластомеры**. Вначале образуется **морула** – плотное скопление клеток. При дальнейшем дроблении между клетками появляется полость (**бластоцель** – рис. 14.31). Зародыш называется **бластулой**, а его стенка – **бластодермой**. Бластомеры не растут, размер зиготы и бластулы почти не отличается.



Рисунок 14.31 Бластоцель

Здесь много терминов, которые в общем-то очень важно знать. Когда начинает зигота делиться, клетки, которые возникают, называются **бластомеры**. И мы говорим про стадию **2-х бластомеров**, про стадию **4-х бластомеров**, про стадию **8-ми бластомеров**, 16, 32, потом обычно уже не считают. А говорят, что была морула, а стала **бластула** – такой шарик с полостью внутри. Морула – *плотное скопление клеток*. Бластула – уже полый шарик, внутри него возникает пространство, наполненное жидкостью – **бластоцель**.

У некоторых животных, каких-нибудь круглых червей, это дает так называемую **первичную полость тела**, и мы про это будем отдельно говорить на курсе «Зоология». Бластоцель исчезает при образовании гастрюлы – если мы говорим про *хордовых*. У червя

бластоцель сохраняется в виде первичной полости тела. Ну и вы тут видите разные картинки, которые все это по-разному иллюстрируют. Первое деление у ланцетника или у тех же иглокожих *вертикальное*, второе тоже *вертикальное*, а третье уже *горизонтальное*. То есть, 2 бластомера расположены рядышком, 4 – тоже, а вот 8 – уже по горизонтали, и все это уходит в объем.

Важно еще вот что понимать. Все это – деление зиготы. То есть, ничего пока не растет. Пока что используются те *ресурсы, которые были у яйцеклетки*, тот самый запас желтка. Поэтому вот – зигота, а вот – бластула. И общий объем клеток не меняется. Но идет дробление, дробление, дробление, и в какой-то момент клетки начинают уже обретать **специализацию**. Но это происходит уже во время гастрюляции. Пока что бластула – все клетки еще однотипные – бластомеры, а стенка бластулы называется **бластодермой**.

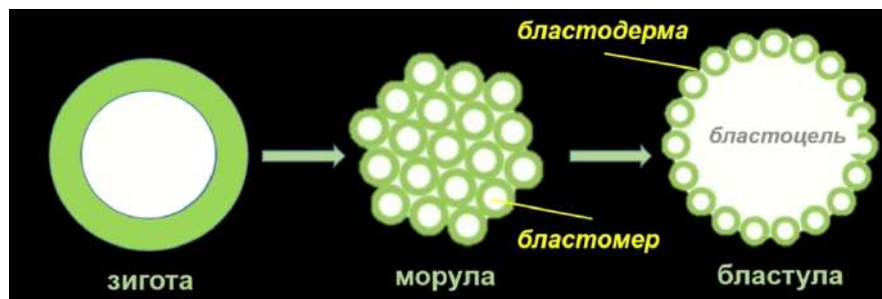


Рисунок 14.32 Дробление зиготы (2)

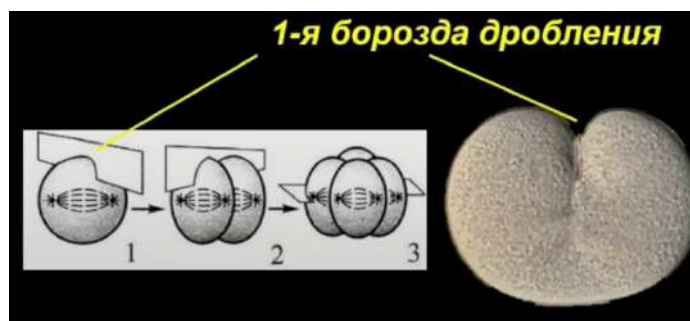


Рисунок 14.33 Бороздка дробления

Вот здесь показано первое деление и первая бороздка дробления (рис. 14.33). Тут слово **дробление** означает, что **зигота делится на части без увеличения объема**. Становится все тоньше, тоньше, тоньше. И еще раз – общий объем цитоплазмы особо не меняется. И первое деление идет вертикально, второе тоже вертикально, и только третье – уже в плоскости.



Рисунок 14.34 Равномерное дробление

**Равномерное дробление** происходит при равномерном, не очень плотном расположении желтка в яйцеклетке. Такой тип дробления наблюдается у *ланцетника*, у *иглокожих*. Деление начинается как раз с образования борозды дробления. Бластомеры при этом – одинаковые. Здесь показано дробление *морского ежа*. Иглокожие не очень обширно в школьной программе по зоологии фигурируют, хотя они как как хордовые. В этом смысле мы где-то там – на одной веточке эволюции. И эмбрионы очень понятно развиваются. Вот стадия бластомеров 2, 4, 8, морула, и где-то там, когда уже 64, 128 клеток, мы наблюдаем **возникновение бластоцели и появление полости настоящей бластулы**.

## Разнообразие бластул

Ну и, собственно, в конце давайте посмотрим на разнообразие бластул. Напоминаю, что есть разные варианты по количеству желтка. На рисунке 14.35 первая графа – мало желтка или почти нет. А вторая графа – много желтка и при этом есть полюса.

Типы бластул зависят от исходного количества желтка в яйцеклетке:

- 1) *Ланцетник*: дробление равномерное – **целобластула**.
- 2) *Млекопитающие*: дробление равномерное с образованием трофобласта и эмбриобласта – **бластоциста**.
- 3) *Амфибии*: анимальный и вегетативный полюса; полное, но неравномерное дробление – **амфибластула**.

Тип яйце-клетки	Мало желтка или почти нет		Много желтка, есть полюса
	полное		
Тип дробления	равномерное 	равномерное 	неравномерное 
Тип бластулы	 Цело-бластула	 Бластоциста	 Амфи-бластула
Представители	Ланцетник	Млекопитающие	Амфибии

Рисунок 14.35 Классификация бластул (1)

Соответственно, если мало желтка или его почти нет, а дробление идет равномерно, как у ланцетника или иглокожих, то возникает равномерный шарик, который называется **целобластула**. Очень отдельно процесс идет у млекопитающих. Это конечно, ориентировано на *образование плацент*, и *деление полное*, равномерное, но дальше мы видим, что очень быстро, кроме классических клеток, которые образуют бластоцель (**бластоциста**), появляются клетки, которые внутри. И вот это будущий зародыш – **эмбриобласт**, а все что вокруг называют **трофобласта**.

Если мы смотрим процесс **бластуляции** у амфибий, мы увидим, что из-за наличия *анимального* и *вегетативного полюсов* дробление идет полное, но неравномерное. Еще раз: полное – по всему объему, а неравномерное, равномерное – клетки какого уж размера получают. И здесь же видите образование тоже в полости – бластоцели, но в анимальном полюсе, где клетки, будет зародыш, а это прежде всего запас питательных веществ – и это называется **амфибластула** (она характерна как раз для амфибий).



Очень много желтка	Желтка много в центре клетки
<b>неполное</b>	
дискоидальное 	поверхностное 
	
<b>Диско-бластула</b>	<b>Пери-бластула</b>
Птицы, рептилии, многие рыбы	Насекомые

Рисунок 14.36 Классификация бластул (2)

Да, типы бластул зависят от исходного количества желтка в яйцеклетке. И вот еще два варианта: здесь уже деление и *дробление идет неполное* (рис. 14.36). И мы видим, как образуются либо новые клетки только в зоне ядра, и это получается вариант, когда ядро на периферии, и вокруг идет деление – возникает **дискобластула**. Такой вариант характерен для *птиц, рептилий, многих рыб* у которых крупный желток.

Ну и, наконец, совсем необычная история, когда *желток достаточно велик, а ядро – в центре клетки*. И дальше *дробление идет по периферии*. И мы говорим о **перибластуле** и появлении поверхностных клеток. Вот это характерно для насекомых.

Эти два варианта – неполное дробление. Либо на поверхности с образованием диска (и этот диск станет зародышем, а все остальное – это запас питательных веществ), либо неполное поверхностное дробление. Например, *мухи-дрозофилы* – любимый объект и для генетиков, и для биологов, для всех, кто изучает тонкости развития живых организмов.

## Классификация яйцеклеток

Изолецити- альная	Умеренно телолецитиальная	Резко	Центролецити- альная
изолецитальная	умеренно телолецитальная	резко телолецитальная	центролецитальная
п о л н о е		н е п о л н о е	
равномерное	неравномерное	дискодальное	поверхностное
			
целобластула	амфибластула	дискобластула	перибластула
			
<b>Целобластула - Амфибластула - Дискобластула - Перибластула</b>			

Рисунок 14.37 Классификация яйцеклеток

Еще одна схема (рис. 14.37) привязывает 4 основные типа бластул [**целобластула** – **амфибластула** – **дискобластула** – **перибластула**] (ланцетник – лягушка – птица - дрозофила) к тому, где же находится ядро. Соответственно, **телолецитальное** расположение с краю – это у амфибий и у птиц. И когда **резко телолецитальное** – то вот этот диск мы и получаем. Далее **центролецитальное** расположение, и ядро изначально в центре яйцеклетки, или же вариант промежуточный – **изолецитальный**.

Вот здесь показан запас желтка в *яйцах акул* (рис. 14.38). И посмотрите, вот крупные яйца акул, где действительно происходит образование дискобластулы. Виден и будущий акуленок – пока *эмбрион*. И просматривается даже **протока**, которая соединяет запас желтка с эмбрионом – детенышем. И это не икринка, а, собственно, яйцо, похожее на яйцо *рептилий* или *птиц*.

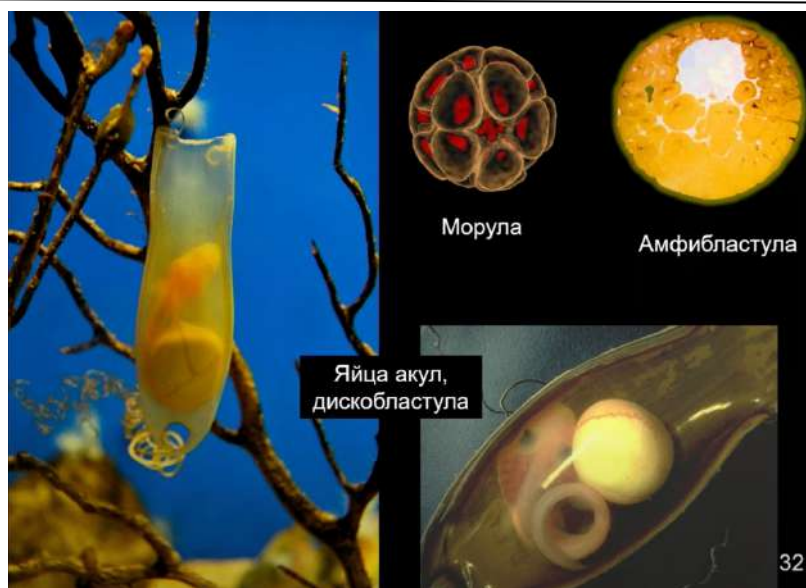


Рисунок 14.38 Яйца акулы

И, наконец, последний рисунок. Он дает нам своего рода мостик к следующей теме. В следующий раз мы продолжим разговор про эмбриогенез и затронем образование гастролы, нейрулы, органогенез, ну и многие другие интересные вопросы. И, собственно, на этом рисунке сверху показано, как идет дробление зиготы, и вот здесь еще **морула** – 32 клетки, а уже когда их 64, и уж точно когда 128, то говорят о **бластуле**.

Показано, как начинается **гастрюляция**, то есть, *один из полюсов начинает вгибаться вовнутрь*. И вот это желтенькое – становится **энтодермой**, будущим кишечником, а у человека – еще и легкими. А все фиолетовое – это **эктодерма**, кожные покровы. Ну еще, например, нервная система. Вот это получается **гастральная** (будущая пищеварительная) **полость**. А также то, что называется **бластопор** – отверстие бластулы. И если это будущий рот, это *первичноротые*, а если это будущее анальное отверстие, то *вторичноротые*. Но об этом опять же, мы будем говорить в курсе «Зоологии».

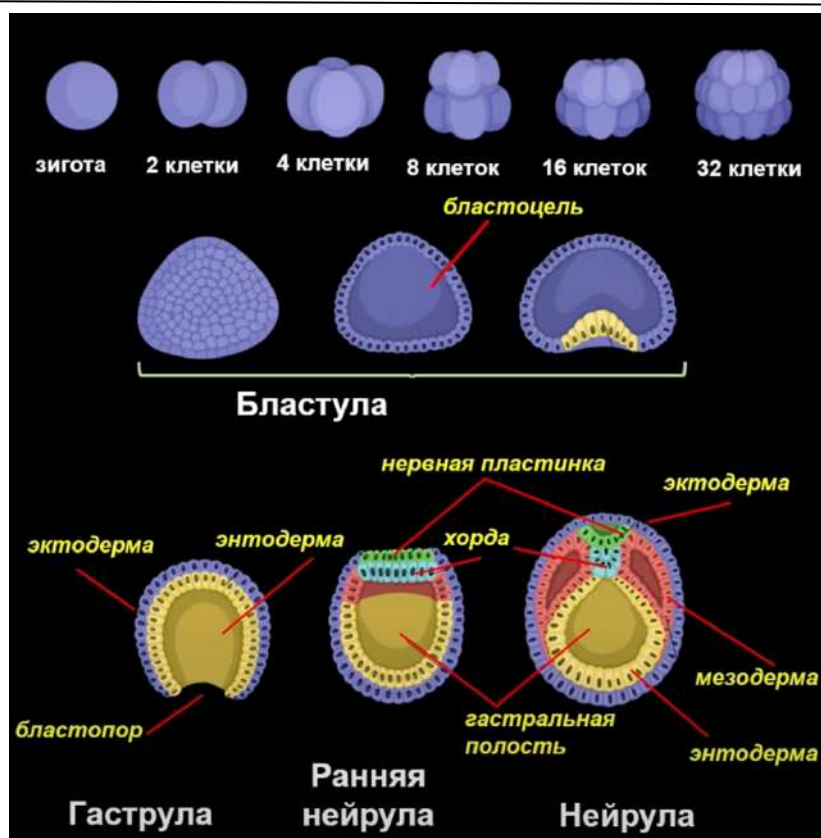


Рисунок 14.30 Эмбриогенез ланцетника

Итак, бластула превратилась в гастрюлу, и эти картинки – последовательность процесса. А дальше (в учебниках это обычно не очень ясно подчеркивается) ракурс неожиданно меняется, и из *продольного разреза* клеточного шарика мы переходим к *поперечному разрезу* бывшей гастрюлы. И в этой бывшей гастрюле на спинной стороне начинается закладка нервной системы, а самая верхняя часть эктодермы начинает формировать **хорду**. А потом возникает еще и **мезодерма**. И возникает в конце концов хорда – *нервная трубка*, «мезодерма внутри мезодермы». Вторичные полости тела – это полости кровеносных сосудов.

Это уже так называемый **нейрула** – *трехслойный зародыш*. И там уже начинается развитие *опорно-двигательного аппарата*, *кровеносной системы*, да и всех остальных органов, то есть **органогенез**.

## Лекция 15. Эмбриогенез

**Эмбриогенез** – это физиологический процесс, в ходе которого происходит *образование и развитие эмбриона*. Развитие эмбриона контролируется биологическими программами, заложенными в генетический материал будущего организма.

Мы начали говорить об эмбриогенезе на прошлой лекции. Там в основном обсуждался гаметогенез. Но закончили тем, что зигота начинает делиться, образуется морула, а потом – бластула. И о процессе бластуляции мы поговорили.

Продолжим разговор про эмбриогенез. Естественно, все контролируется генами. И выделяются определенные фазы, стадии, где все заканчивается **гистогенезом**, то есть, образованием тканей и **органогенезом**, то есть, образованием органов.



Рисунок 15.1 Эмбриогенез

**Бластуляция** – образование бластулы. А вот далее уже начинается образование **гастрюлы**, а потом и **нейрулы**. Об этих стадиях мы в основном и будем говорить. Гастрюла в простом варианте образуется за счет впячивания одной из стенок бластулы – это называется гастрюляция, и возникают *два слоя клеток* – **эктодерма** и **эндодерма**, и при этом *полость бластулы* (бластоцель) часто исчезает, зато возникает **гастроцель**, то есть, то, что потом имеет шанс превратиться в полость кишечника, в полость пищеварительной системы.



Также гаструла в простом варианте – это **двуслойный эмбрион**. Но в конце развития гаструлы возникает зачастую *третий слой* – снаружи эктодерма, внутри энтодерма, а появляется еще **мезодерма**. На стадии нейрулы из мезодермы развивается **хорда**, например, возникают различные мезодермальные конструкции с полостями внутри. Это уже вторичная полость тела и, соответственно, она, например, станет полостями сосуда или полостью брюшной или грудной. Кроме того, образуется нервная трубка из эктодермы. То есть, то, что еще называют **осевым комплексом органов**.

У хордовых, позвоночных, млекопитающих, у человека в основе находится хорда и нервная трубка. Будем говорить, вообще, о развитии эмбриона, о дополнительных конструкциях – так называемых зародышевых оболочках, о кое-каких прикладных областях, ну например – ЭКО. Хочу напомнить еще один рисунок (рис. 14.37) из прошлой лекции, где были собраны разные типы бластул. Вариант ланцетника – самый простой – целобластула. **Амфибластула** – амфибии, с анимальным и вегетативным полюсами. **Дискобластула** – рептилии, птицы – там, где есть большое яйцо с желтком. И наш вариант млекопитающих, прежде всего плацентарных, ну и сумчатых тоже, это тоже называется **бластоциста**, а там внутри эмбриобласт, который, собственно, превращается в эмбрион, и **трофобласт**, который будет давать зародышевые оболочки.

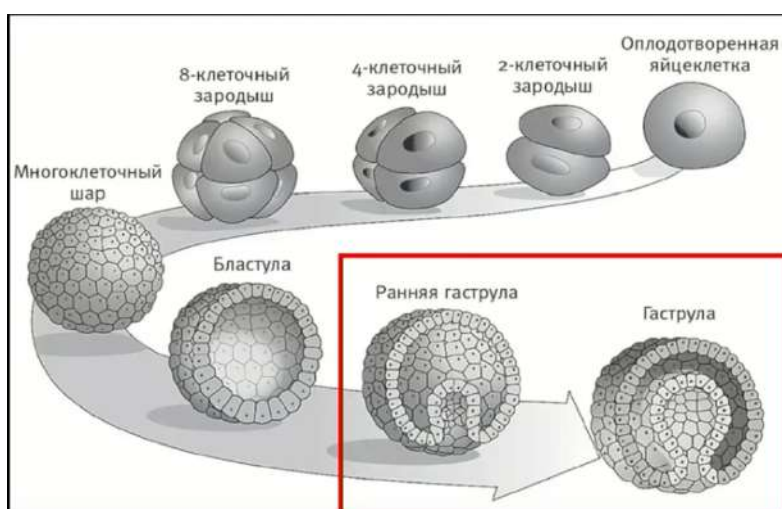


Рисунок 15.2 Гаструляция

**Гаструляция** – процесс *разделения зародыша* на зародышевые листки и формирование двуслойного или, как у большинства животных, в итоге трехслойного зародыша – гаструлы.

В ходе гаструляции клетки зародыша практически не делятся и не растут. Происходит активное передвижение клеточных масс, образуются зародышевые листки: внешний – **эктодерма** и внутренний – **энтодерма** (в случае двухслойного зародыша), у

большинства животных в конце гаструляции присутствует и средний листок – мезодерма.

## Варианты гаструляции

Ну и собственно, как бластула превращается в гаструлу? В простом варианте действительно один из полюсов бластулы вгибается – это называется **инвагинация**, и зародыш становится двухслойным. И еще раз, при этом полость бластулы может практически исчезать, но зато возникает соответственно *гастральная полость*. И клетки, которые были клетками бластулы, образовывали один слой, теперь в простом варианте дают *двухслойный зародыш*. И то, что снаружи – эктодерма. То, что внутри – энтодерма. И в конце фазы развития гаструлы, как правил, появляется и мезодермальные клетки – так называемый **третий зародышевый мешок**.

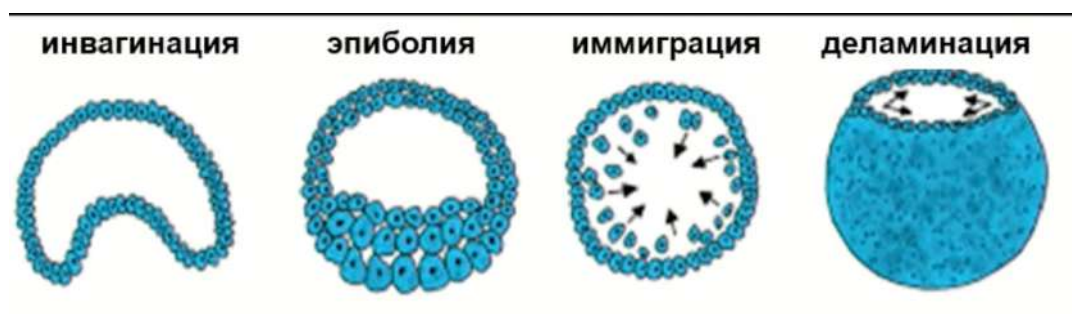
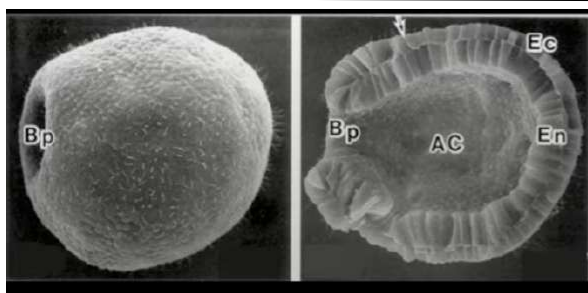


Рисунок 15.3 Варианты гаструляции

У разных видов животных **гаструляция** может идти путем:

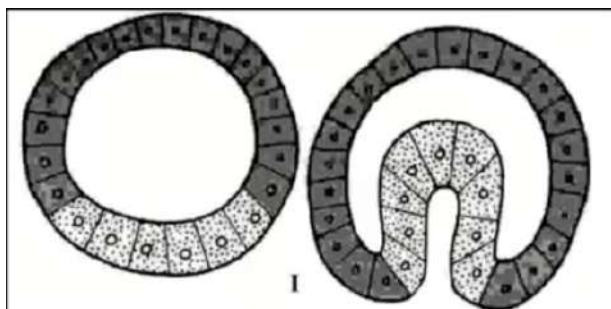
- I – **инвагинации**
- II – **эпиволии**,
- III – **иммиграции**,
- IV – **деламинации**

**Инвагинация** (впячивание) – бластодерма прогибается внутрь бластоцели и достигает клеток противоположного полюса. При этом образуется гастрощель, которая сообщается с внешней средой отверстием **бластопором** – первичным ртом.



*Рисунок 15.4 Стадии гастрюляции ланцетника*

Стадия поздней гастрюлы **ланцетника**: **Вр** – бластопор, **АС** – гастроцель, **Ес** – эктодерма, **Еп** – энтодерма. Итак, гастрюляция в самом простом варианте идет за счет вгибания стенки бластулы, это называется красивым словом – **инвагинация**. Инвагинация – проще всего, она наблюдается у ланцетника, у морского ежа. Более темные клетки дают эктодерму. Клетки более светлые дают энтодерму. Полость бластулы – бластоцель – при этом практически полностью исчезает, но зато образуется гастроцель – полость будущего кишечника. Кроме того, важная деталь строения – так называемый **бластопор** – здесь показан. То есть, так называемый **первичный рот**. Поскольку все это вогнулось и получается кишечник, то есть отверстие, идущее внутрь этой будущей кишечной полости –внутри гастроцели – **первичный рот** или **бластопор**.



*Рисунок 15.5 Инвагинация*

В связи с развитием бластопора в ходе **гастрюляции** животных разделяют на две группы:

- 1) **первичноротые** – бластопор превращается в настоящий рот (кишечнополостные, черви, моллюски, членистоногие);
- 2) **вторичноротые** – первичный рот превращается в анальное отверстие на заднем конце туловища, а на переднем – заново возникает ротовое отверстие (плеченогие, иглокожие, хордовые).

Есть животные, у которых первичный рот так и будет ртом. А потом, как правило, появляется анальное отверстие. И получается сквозной кишечник. Или же не появляется,

и кишечник остается замкнутым. Вот если бластопор остался ртом – первичный рот – остался ртом и входом в пищеварительную систему, то такие животные называются **первичноротые**.

Вы видите, здесь в качестве примера кишечнополостных: медуза; кольчатые черви круглые, не плоские – у них замкнутый кишечник; *моллюски*, *брюхоногие*; *паук* – членистоногие. В общем, первичноротых очень много. Но есть и такие группы животных, у которых бластопор в итоге оказывается анальным отверстием. И когда кишечник становится сквозным, прорывается рот, то есть, рот возникает вторично. Таких животных называют **вторичноротые**. Ну, собственно к ним относятся хордовые. Здесь, стало быть, и *рыбы*, и *млекопитающие*, и *рептилии*, и *птицы*. Поэтому представлены *акула* и *собака*, иглокожие – *морские ежи*, *морская звезда офиура* и отдельная группа, очень интересная, необычная (в школьную программу она практически не попадает) – *плеченогие* – их описывают, когда говорят об эволюции жизни на нашей планете.



Рисунок 15.6 Первичноротые (примеры)



Рисунок 15.7 Вторичноротые (примеры)

Давайте еще раз посмотрим на разные виды гастрюляции, то есть, образования гастрюлы. Перечислено четыре вида:

**I. инвагинация** – вгибание – самое простое, хотя в таких процессах простоты не так уж много. За счет чего, сами ли клетки движутся? Или, например, в полость бластулы входят такие вспомогательные клетки, пускают отростки, присоединяются к разным точкам бластулы изнутри и соответственно тянут изнутри в себя те клетки, которые потом станут энтодермой – такие варианты тоже описаны.

**II. Эпиболия** (обрастание) – на анимальном полюсе бластулы клетки делятся быстрее и наползают на неделящиеся крупные клетки вегетативного полюса. Из клеток

анимального полюса образуется **эктодерма**, а из клеток вегетативного полюса за счет инвагинации – **энтодерма**. Эпиболия характерна для животных, у которых яйцеклетка содержит много желтка (**миноги и миксины = круглоротые, земноводные**).

**Эпиболия** характерна для *земноводных*, у *круглоротых* она тоже отмечается – *миноги, миксины* (отдельная рыбообразная группа). И при эпиболии мы имеем *неравномерную бластулу*. То есть, с анимальным и вегетативным полюсами. Клетки на анимальном полюсе быстро делятся и постепенно наползают на неделящиеся, или же медленно делящиеся крупные клетки вегетативного полюса.



Рисунок 15.8 Круглоротые и амфибии (примеры)

И в итоге из клеток анимального полюса образуется эктодерма, а клетки вегетативного полюса успевают создать что-то вроде инвагинации и сформировать гастрощель и энтодерму. По сути здесь есть эффект обрастания - эпиболии, и он еще сопровождается инвагинацией со стороны вегетативного полюса и образованием будущей закладки кишечной трубки. Т.е. образованием гастрощели.



Рисунок 15.9 Эпиболия



Отдельно показана бластула, характерная для *амфибии*. А рядом – гастрюла и мелкие клетки анимального полюса обросли вокруг вегетативного полюса (рис. 15. 9). Вот где (Б), там практически уходит бластоцель. Потом совсем исчезнет, и возникает постепенно гастроцель. Вы видите, в качестве примера, амфибию *аксолотль* (рис. 15.8).

Далее показаны *клетки анимального полюса*, постепенно обрастающие вокруг вегетативного полюса. Клетки вегетативного полюса на границе с анимальным за счет инвагинации формируют гастроцель (архентерон). **Бластоцель** быстро исчезает. Клетки, которые анимальный полюс обрастают, показаны синим. Видите, на каждой картинке синего на поверхности становится все больше. А клетки вегетативного полюса показаны желтым, они, все-таки, успевают образовать **гастроцель**. И вот – бластоцель – его остатки, а там чуть выше и правее – гастроцель. И тут уже бластоцеля нет, а гастроцель уже достаточно большой. И еще раз, вот это **бластопор**, который превратится в анальное отверстие, поскольку земноводные, как и все хордовые, вторичноротые.

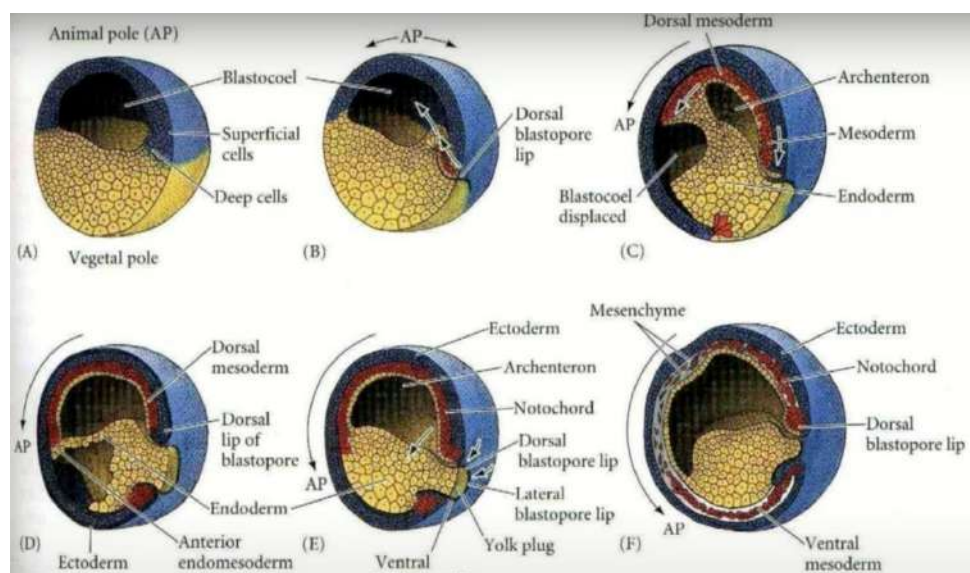


Рисунок 15.10 Схема эпиболии

**III. Иммиграция** (вселение) – самая примитивная, исходная форма гастрюляции, остальные варианты являются производными от нее.

Происходит перемещение клеток бластодермы в бластоцель, где они оседают на внутренней поверхности и образуют **эндодерму**, а наружные клетки образуют **эктодерму**. При этом формируется гастральная полость **гастроцель** – полость первичной кишки (**кишечнополостные**).

**IV. Деламинация** (расслоение) – клетки бластодермы делятся, внутренние дочерние клетки перемещаются в бластоцель, образуя **эндодерму**, а наружные клетки образуют **эктодерму**. Бластопор не формируется, гастроцель не сообщается с внешней средой.

Такой тип гастрюляции характерен для *рептилий, птиц* (дискобластула), для *млекопитающих*, утративших большие запасы желтка в яйцеклетке (эмбриобласт).

Когда просто отдельные клетки из слоя, который образует стенку бластулы (бластоциты), перемещаются в полость бластоцель, они могут образовывать какие-нибудь рыхлые конструкции и, в конце концов, там тоже возникает полость гастрощель. И исходно эта полость может даже не очень-то сообщаться с внешней средой, а может и сообщаться.

В общем, такой способ иммиграции, на самом деле, самый древний, с него все начинается, и он характерен для *кишечнополостных*. По сути, мы говорим о личинке кишечнополостных, которая называется планула. У планулы энтодерма еще и ресничная, и она может двигаться в планктоне и что-то делать, искать пищу, и внутри энтодерма либо в виде рыхлого скопления клеток, либо уже есть стеночка. Потом прорывается рот, и эта личинка начинает преобразовываться в *полип* или в *медузу*. С этого все начинается. И когда у нас будет курс «Зоология» я буду рассказывать о том, как колониальные одноклеточные превращаются в многоклеточных.

По сути, **гаструла** – это начало процесса **гистогенеза**. Образование эктодермы, энтодермы, из которых дальше будут развиваться покровы и все, что связано с пищеварением. И сама эволюционная глобальная идея, которая за этим стоит – это сделать клетки с разными функциями, потому что многоклеточные организмы способны на большой набор одинаковых клеток. У них есть ткани, у тканей – специализация, и кто-то занимается защитой, кто-то движением, кто-то охотой, кто-то пищеварением. Это замечательная эволюционная идея, замечательный эволюционный принцип.

И все начинается вот с такого простого варианта, а потом возникают инвагинация, эпиболия, иммиграция, и вот четвертый способ – **деламинация**, или по-русски расслоение. Ламина – это слой. И в случае деламинации мы видим, как клетки, которые образуют стенки бластулы – бластоциты – делятся параллельно поверхности, и верхний слой дает эктодерму – наружный слой, а внутренний слой, который оказался направлен в сторону бластоцеля, дает энтодерму. А в качестве примера можно взять эмбрион птицы, который на поверхности яйца развивается. И там деление клеток идет параллельно. Расслоение на эктодерму и энтодерму тоже есть. И такой тип гастрюляции характерен для рептилий, птиц у которых дискобластула и для нас, млекопитающих. И у нас, таким образом делятся клетки эмбриобласта, тоже образуя эктодерму и энтодерму, а потом между ними вылезают клетки мезодермы. И к концу гастрюляции уже возникает обычно зародыш с тремя слоями. Несмотря на то, что в школьной программе прежде всего разбирается ланцетник и амфибия, и там гастрюляция идет за счет вгибания, инвагинации, на самом деле, очень значимая история – когда деление клеток идет горизонтально параллельно поверхности эмбриона, параллельно поверхности бластулы.

## Пути образования мезодермы

На позднем этапе **гастрюляции** начинает формироваться *третий зародышевый листок* – **мезодерма**.

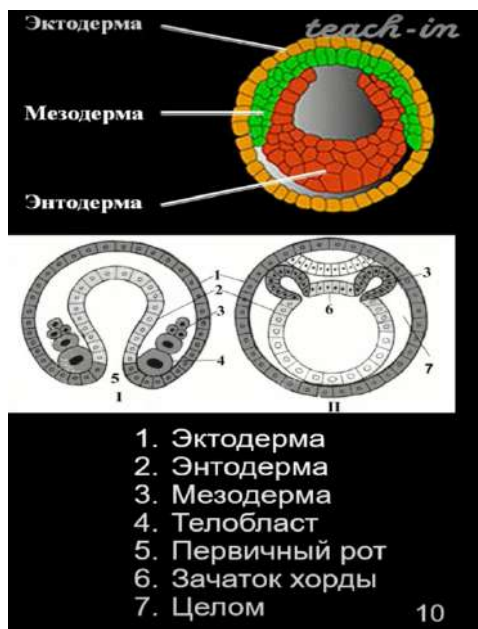


Рисунок 15.11 Поздний этап гастрюляции

### Пути образования мезодермы:

- I. **Телобластический** – мезодерма возникает за счет нескольких крупных клеток на заднем конце зародыша – телобластов, которые располагаются между эктодермой и энтодермой. За счет расслоения клеток мезодермы образуется вторичная полость тела – целом (первичноротые).
- II. **Энтероцельный** – мезодерма возникает из клеток энтодермы одновременно с формированием целома (вторичноротые).

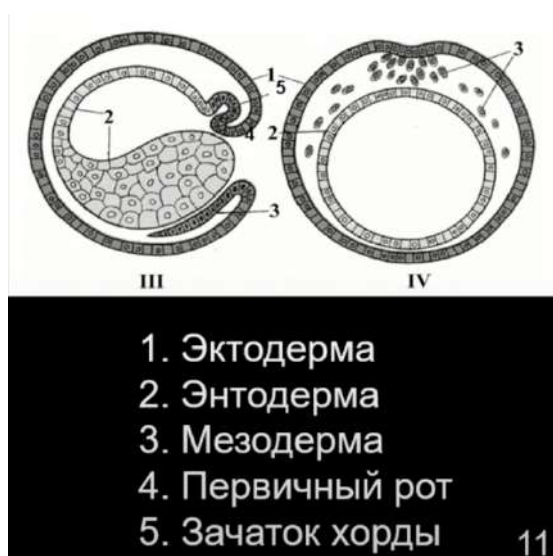
На позднем этапе гастрюляции начинает зачатую третью зародышевый листок – **мезодерма**. И так же, как, собственно, разнообразные способы гастрюляции, так же разнообразны способы образования мезодермы. И бывает вариант так называемый **телобластический**. Мезодерма возникает за счет нескольких крупных клеток на заднем конце зародыша. Вот на рисунке показаны эти клетки. Их называют **телобласты**, располагаются они между эктодермой и энтодермой. Они начинают делиться и дают постепенно **мезодерму**. Внутри мезодермы возникает собственная полость – **целомическая полость**, так называемый **целом** – ее еще называют вторичной полостью тела. А первичная полость – это бластоцель, полость бластулы.

И эти термины: первичная полость, вторичная полость, *первичнополостный*, *вторичнополостный* – нам еще будут попадаться в зоологии потому, что вроде – деталь, но она очень серьезно говорит о том, что разные типы, например, животных изначально пошли очень разными путями. И какие-нибудь черви, круглоротые – первичнополостные, а мы – хордовые – вторичнополостные. Во всяком случае, вот вариант образования мезодермы за счет клеток, которые, собственно, закрываются здесь в заднем конце тела. Это характерно для первичноротых. Это и черви, и моллюски, и членистоногие.

Второй вариант – **энтероцельный**. Мезодерма возникает из клеток энтодермы одновременно с формированием полости мезодермальной – целомической полости. Возникают такие карманы, которые как-бы отделяются от энтодермы, и там внутри маленькие полости – это как раз **целомическая полость**. И это характерно для вторичноротых и зачастую, когда в учебниках рисуется развитие мезодермы опять же ланцетника, рисуются вот такие похожие картинки. То есть, мезодермой становятся некоторые клетки энтодермы.

В первом случае телом бластулы становятся телобластоциты. А здесь, все-таки, идет трансформация клеток энтодермы. В тот момент, когда они уже внутри, мы называем их мезодермой, и дальше эти клетки дают хорду (у нас хордовых и позвоночных), дают конструкции, которые превратятся в другие мезодермальные ткани и органы: *соединительная ткань, мышцы, сосудистая система, мочеполовая система* и другие.

Каждый из трех зародышевых листков – **эктодерма, энтодерма, мезодерма** – дальше дает свои ткани и органы. Это очень важно знать, понимать, потому что, если мы хотим лечить какие-то заболевания, мы можем использовать клетки с эмбриональными свойствами для того, чтобы какие-то ткани или органы восстанавливать.

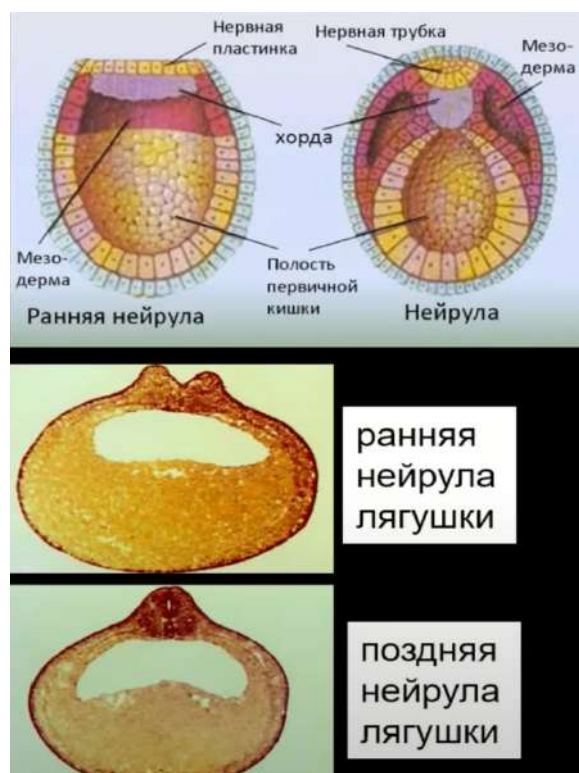


*Рисунок 15.12 Пути образования мезодермы*

**III. Смешанный** (переходный) – мезодерма формируется одновременно с эктодермой и энтодермой в процессе гастрюляции (хрящевые и костные рыбы, земноводные).

**III. Эктодермальный** – мезодерма образуется из части клеток эктодермы, которые размещаются между ней и энтодермой (пресмыкающиеся, птицы, млекопитающие и человек).

## Нейруляция (гистогенез)



*Рисунок 15.13 Нейруляция (гистогенез)*

В ходе гистогенеза развивается трехслойный зародыш (**нейрула**), который обладает комплексом осевых органов: *нервная трубка, хорда, кишечная трубка, мезодермальные карманы*.

В эктодерме, на спинной стороне зародыша, вдоль тела появляется желобок, который замыкается в **нервную трубку** и уходит под эктодерму. Под ней из клеток мезодермы формируется **хорда**, по бокам – **мезодермальные карманы с целомом**.

Под хордой из энтодермы формируется **кишечная трубка**.



На следующей фазе возникает хорда и еще возникает нервная трубка. Эмбрион называют **нейрулой**. Момент возникновения хорды из мезодермы, а нервной трубки из эктодермы уже относят к стадии **гистогенеза** и **органогенеза**. То есть, уже к таким продвинутым фазам развития эмбриона, когда те клетки, которые превращаются в ту или иную часть тела эмбриона, уже пошли по некоему пути развития. И дальше, если клетка стала клеткой хорды, она уже не может превратиться в эктодерму или в энтодерму. Развиваясь и специализируясь на тех или иных функциях, клетки эмбриона теряют способность превращаться в другие, удаленные по происхождению органы и ткани.

То есть, от все более разнообразного выбора жизненного пути клетки приходим ко все большей и большей специализации. Ну и, собственно, **нейруляция** – процесс образования трехслойного зародыша (нейрулы) сопровождается образованием так называемых **осевых органов**: нервная трубка, хорда, мезодермальные карманы (мезодермальные полости, целомические полости), кишечная трубка – возникает у нас хордовых (это означает, что прорывается рот). Напоминаю, что бластопор становится анальным отверстием, а рот прорывается отдельно – для вторичноротых.

На рисунке (рис. 15.13) виден разрез через гастролу, которая превращается в нейрулу поперек. Видно, как возникают мезодермальные скопления. Образование нервной трубки происходит за счет того, что на спинной стороне зародыша, который был гастролой, а теперь превращается в нейрулу, возникает окаймленный желобок. Клетки, которые внутри этого желобка – это, собственно, клетки эктодермы, которые превращаются в закладку нервной системы (рис. 15.14). Потом из них возникнут *нейроны*, возникнут *глиальные клетки*. Этот желобок вначале достаточно широкий, потом края его начинают смыкаться, и за счет смыкания возникает *нервная трубка*, которая опускается под эктодерму. То есть, обычная эктодерма, которая формирует кожные покровы, потом смыкается над этим желобком, а бывшие клетки эктодермы, которые становятся клетками нервной ткани, образуют стержень, причем стержень с каналом внутри, потому что это тоже некое смыкание.

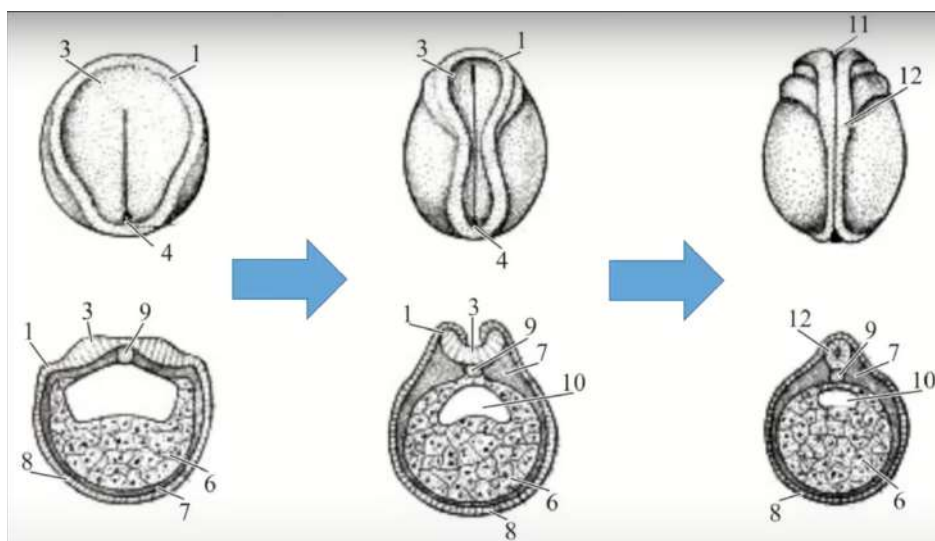


Рисунок 15.14 Формирование нейрулы

Это приводит к возникновению характерных структур: сначала *спинного*, а потом и *головного мозга*. И внутри спинного мозга остается *спинномозговой канал*, а внутри головного мозга – *желудочки мозга*.

Эндодерма формирует кишечную трубку. Над эндодермой – мезодермальная хорда, которая потом будет обрастать клетками, формирующими хрящи, кости, станет основой позвоночника. Ну и, как правило, хорда потом исчезает. У нас она сохраняется в таком очень редуцированном виде – клетки хорды в составе *межпозвоночных дисков*. О судьбе хорды мы с вами еще поговорим подробнее, когда у нас будет раздел «Зоология». И там действительно, у каких-нибудь хрящевых рыб или даже осетровых хорда в очевидной себе форме сохраняется и представляет собой такой стержень, на который нанизаны тела позвонков.

На рисунке (рис. 15.15) вы видите поперечные срезы, где более детально все это проиллюстрировано: 1 – нейральная складка, 3 – нейральная пластинка, 4 – бластопор, 6 – энтодерма, 7 – мезодерм, 8 – эктодерма, 9 – хорда, 10 – гастроцель, 11 – нейропор (смыкание), 12 – нервная трубка.



*Рисунок 15.15 Нейруляция лягушки*

К поперечным срезам, которые внизу, присоединяется вид сверху на развивающийся эмбрион лягушки. И вот, образуется нервный желобок. Он вначале даже имеет вид не желобка, а спинного большого пространства, окруженного нейральной складкой. Затем эти складки начинают смыкаться. А «начинка», которая остается внутри – это нервная трубка. Цифрой (3) показана нейральная пластинка, которая превращается, в конце концов, в нервную трубку. И на последнем срезе – нервная трубка (12). Так вот замыкаются эти клетки, и виден будущий спинномозговой канал. А под нервной трубкой видим хорду, а дальше уже, собственно, кишечник. Вот эти осевые органы: **нервная**

**трубка, хорда, кишечник.** И у нас все точно так же: спинной мозг, дальше тела позвонков, дальше желудочно-кишечный тракт.

Это единый осевой пласт строения органов, как раз на уровне нейрулы очень хорошо наблюдается это смыкание – оно достаточно характерно происходит для нервной трубки. Вначале смыкаются нейральные складки в середине тела, и позже смыкаются складки в конце, и совсем последней смыкается та складка, которая в головном конце. И довольно долго сохраняется под цифрой (11) так называемый нейропор – еще не до конца сомкнувшаяся нервная трубка. Итак, нейрула – в ней мы видим нервную трубку, под ней – хорду, под хордой – уже кишечник, к тому моменту он может быть сквозным, то есть и анальное отверстие, и вторичный рот уже сформировавшиеся.

## Органогенез

**Органогенез** ланцетника подразумевает, что из трех зародышевых листков формируются все органы:

**Из эктодермы** – нервная трубка, кожные покровы, ротовая воронка.

**Из мезодермы** – хорда и мышцы.

**Из энтодермы** – кишечник и жаберный аппарат.

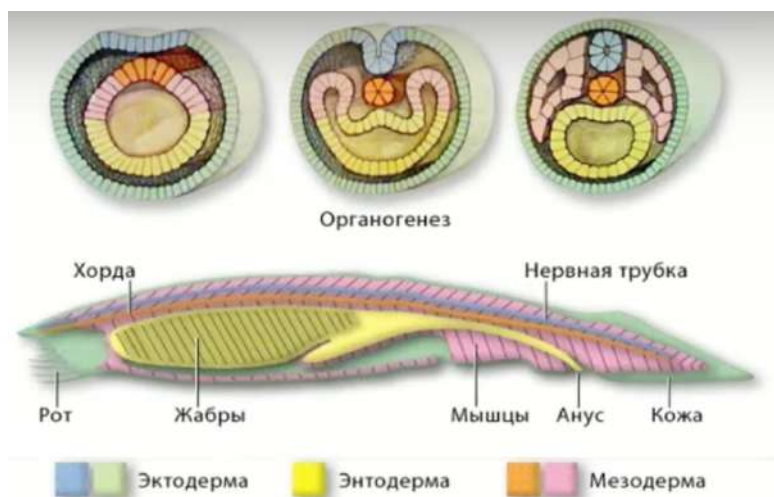


Рисунок 15.16 Органогенез

Ланцетник (и хордовые) – **вторичнополостные животные**. Вторичная полость тела (**целом**) – пространство между стенкой тела и органами, внутри органов. Целом ограничен мезодермальным эпителием и заполнен жидкостью. Развивается у высших

многоклеточных: *кольчатых червей, иглокожих*, и других. У **первичнополостных** (круглые черви) полость тела не имеет эпителиальной оболочки (производное бластоцеля). Плоские черви относятся к **паренхиматозным** животным.

Здесь (рис. 15.17) виден еще и продольный срез через все тело. И вот расположение: синее – это дермальная система, вот ниже – это хорда мезодермальная, и справа и слева тоже мезодермальные конструкции – *мышцы, сосуды* с целомическими полостями. Вот это желтое – это кишечник. Там ниже тоже будет мезодерма – например, *брюшная аорта*, и прочее. Все это будет развиваться. Но три главные закладки – это эктодерма, энтодерма и мезодерма – их, конечно, нужно осознавать. И из эктодермы возникают *кожные покровы, ротовая воронка*. Из мезодермы – *мышцы, кровеносная система*. Из энтодермы – *кишечник* и все, что связано с дыханием. У ланцетника *жаберный аппарат*, а у нас с вами – *легкие*. И да, вот так формируется глобальная схема расположения системы органов у хордовых. И большое место занимают вторичные полости тела – полости внутри мезодермы.

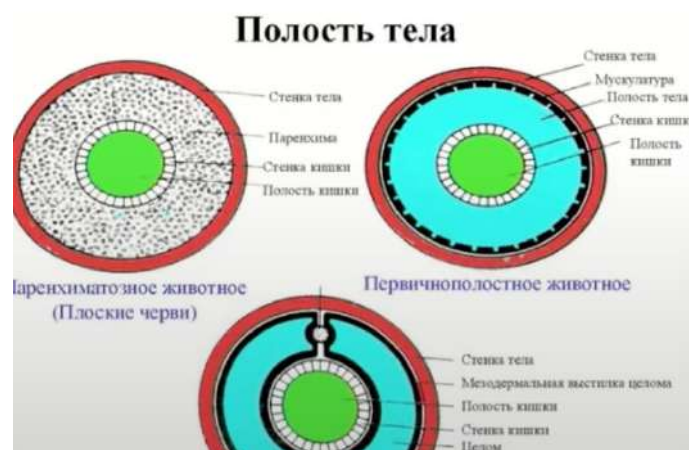


Рисунок 15.17 Полость тела (примеры)

Здесь в качестве примера такого целомического животного с мезодермальными полостями показан поперечный срез *кольчатого червя*. А другая картинка – она про *круглых червей*. Здесь сохраняется бластоцель – первичная полость тела, и вокруг кишечника нет мезодермальной выстилки. Ну а третье – вообще животное без полостей – *паренхиматозное*, то есть, все заполнено рыхлой соединительной тканью. И так устроены плоские черви. Мы обо всем этом еще будем говорить подробно на курсе «Зоология». Если это настоящая мезодермальная полость – целомическая, там обязательно стенки полости выстланы мезодермальными эпителиями. Примером такого мезодермального эпителия является *эпителий* нашей *сосудистой стенки*. И дальше, как правило, внутри некой полости течет жидкость – полостная жидкость, кровь.

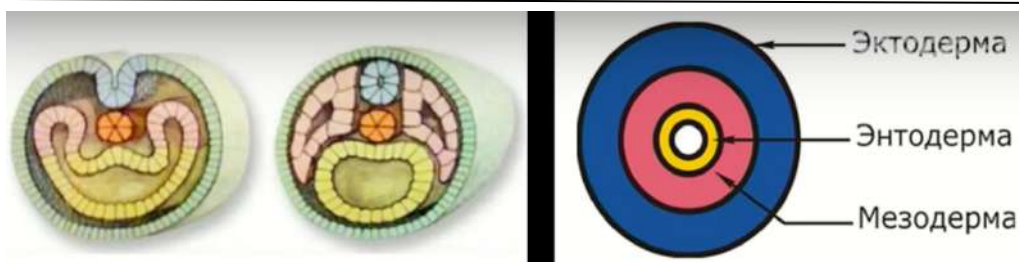


Рисунок 15.18 Зародышевые листки

### **Зародышевые листки:**

- 1) **Эктодерма** - кожный эпителий и его производные, слизистая оболочка ротовой полости и прямой кишки, нервная система и рецепторы, мозговое в-во надпочечников, гипофиз, эпифиз.
- 2) **Мезодерма** – дерма, опорно-двигательная система (кости, хрящи, мышцы), кровеносная и лимфатическая система (в т.ч. и лимфа), половая система, мочевыделительная система, кора надпочечников.
- 3) **Энтодерма** – эпителий пищеварительной системы, пищеварительные железы (в т.ч. печень, поджелудочная железа), щитовидная и паращитовидная железы, тимус, дыхательная система.

Зародышевые листки – эктодерма, энтодерма, мезодерма – производят свои характерные наборы органов. Я уже большинство органов перечислил. Как правило, все достаточно очевидно. Хотя есть тонкие места, например, связанные с **эндокринной системой**. Если эндокринная железа является производной нервной системы, то она эктодермальна и *мозговое вещество, надпочечники, гипофиз, эпифиз* – они эктодермальны. А если эндокринная железа является производной пищеварительной системы или дыхательной системы, то она – энтодермальна. И тогда это *щитовидная и паращитовидная железы, тимус* и, конечно, *поджелудочная железа*.

Ну и наконец, если железа – это производная мезодермы, то три эти зародышевые листка участвуют в ее развитии. И это, например, *кора надпочечников*. А вообще мезодерма много всего дает: *дерма* – основной слой кожи, ну и *подкожная жировая клетчатка* тоже мезодермальна; вся *опорно-двигательная система, кровеносная и лимфатическая системы* (собственно, кровь и лимфа, сосуды), *половая и мочевыделительная системы* (покровы мочевого пузыря к мезодерме не относятся).

## **Эмбриональная индукция**

Одни части зародыша влияют на формирование других. В зародыше существует разделение структур на «ведущие» и «ведомые», и ведущие индуцируют развитие ведомых.



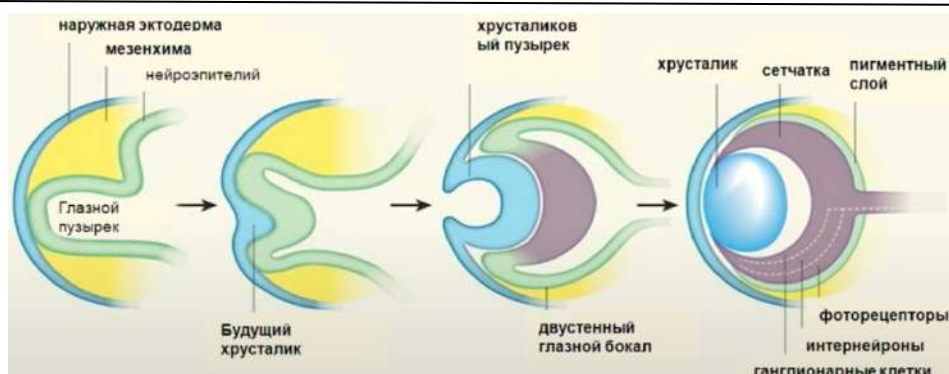


Рисунок 15.19 Эмбриональная индукция

Когда идет развитие эмбриона, идет **гистогенез**, а потом и **органогенез**, то мы видим, что одни части эмбриона (их называют **ведущие** структуры) способны воздействовать на развитие и на жизненный путь других (**ведомых** структур). Происходит это, как правило, за счет особых химических веществ, которые называются **факторы роста**. И это отдельная очень современная область физиологии и медицины, популярной биологии.

Хотя сама идея эмбриональной индукции осознана наукой уже почти сто лет назад. **Глаз** является боковым выростком промежуточного мозга, который дорастая до наружного эпителия, индуцирует формирование глазного бокала и хрусталика. Внутри глаза ключевым элементом является **сетчатка**. А нервные клетки внутри сетчатки, фоторецепторы – это все производные эктодермы и производные нервной системы, и производные, по сути, промежуточного мозга. И когда у эмбриона развивается глаз, то сначала формируется два боковых выроста – направо и налево – промежуточного мозга, и когда эти выросты добираются до поверхности кожи – эктодермы – так **называемый глазной пузырек**, за счет регуляторных специальных молекул сигнальных, начинается формирование того, что называется **глазные бокалы**. Вы видите, как вгибается поверхность эктодермы. Возникают все конструкции, которые создают глаз: *роговица, хрусталик*.

*Ганс Шпеман* (1869-1941) получил в 1935 году Нобелевскую премию за открытие явления **эмбриональной индукции**. Он удалял хрусталиковый пузырек из глазного бокала, а тот вновь образовывался под индукцией нейральной ткани.

Образование самого глаза и конструкции из белковой оболочки, образование хрусталика – это все индуцированный процесс. В экспериментах было показано, что, если удалить возникающий глаз, то за счет влияния глазного пузырька, нервной ткани, он опять образуется. Но главное не пропустить время потому, что все эти занимают определенный интервал или, мы говорим, **определенный период эмбриогенеза**, определенный кусочек во времени в развитии эмбриона.

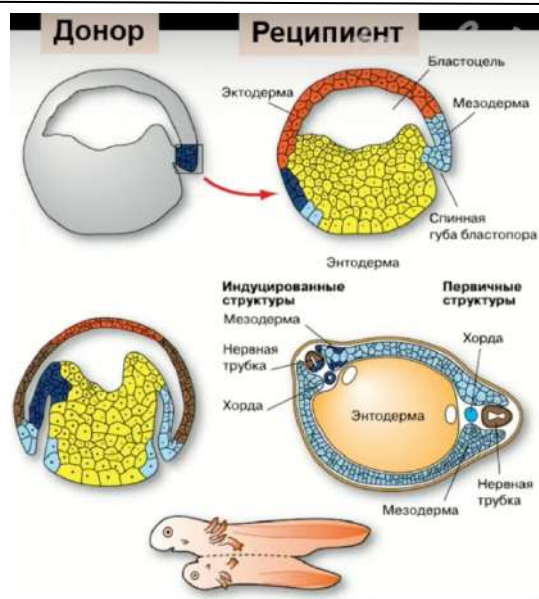


Рисунок 15.20 Эмбриональная индукция (эксперименты) - 1

Еще один пример (рис. 15.20): на стадии ранней гаструлы участок эктодермы гребенчатого тритона от **зародыша-донора** (в норме из него должны были развиваться структуры нервной системы) пересаживали под эктодерму брюшной стороны зародышу пигментированного тритона (**зародыш-реципиент**). В итоге, на брюшной стороне зародыша-**реципиента** возникала сначала нервная трубка и другие компоненты комплекса осевых органов, а затем развивался дополнительный зародыш. Причем ткани дополнительного зародыша формировались почти исключительно из клеточного материала **реципиента**.

На самом деле, конечно, вот эти регуляторные влияния они колоссально важны и еще довольно мало изучены. Естественно, все эти редукционные молекулы, их выделение запускается срабатыванием определенных **генов**. И *своевременное их включение и выключение* по времени эмбриогенеза управляет процессом развития тканей и различных органов.

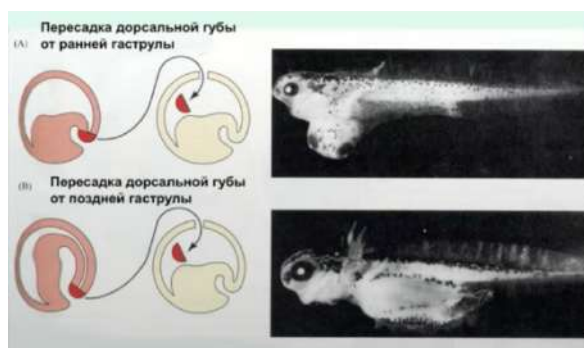


Рисунок 15.21 Эмбриональная индукция (эксперименты) - 2

Если вы хотите знать больше о раннем развитии эмбриона, в цикле моих лекций уже вузовских, который называется «Мозг – как он устроен и как он работает», одна из лекций посвящена **эмбриогенезу мозга**. Там речь идет о развитии нервной трубки, а потом о разделении клеток на *нейроны* и *глиальные клетки*. Это о том, как нервные клетки путешествуют внутри нервной трубки, занимают свои места. Потом начинают формировать разные структуры. В том числе, слоистость в структуре коры больших полушарий. Все это очень интересно и очень важно поскольку это еще мало изученная область. Поэтому в биологии, физиологии и в эмбриологии очень нужны ученые, исследователи, которые дальше будут разбираться во всех этих фантастических, тонких и ужасно важных механизмах.

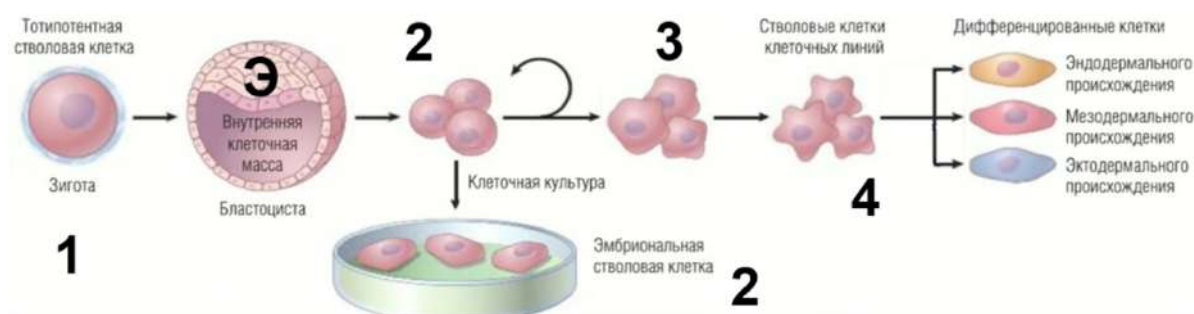


Рисунок 15.22 Стволовые клетки

**Стволовые клетки (с.к.)** – это недифференцированные (незрелые) клетки, способные делиться посредством митоза и дифференцироваться (превращаться) в специализированные клетки различных органов и тканей. Стволовые клетки делятся на:

1. **Тотипотентные с.к.** – клетки эмбриона до образования бластоцисты; способны генерировать все эмбриональные и внезародышевые органы.
2. **Плюрипотентные с.к.** – клетки эмбриобласти (Э), способные дифференцироваться во все ткани будущего организма.
3. **Мультипотентные с.к.** – неэмбриональные стволовые клетки, способные дифференцироваться в клетки определенных органов и тканей.
4. **Унипотентные с.к.** - неэмбриональные с.к., способные производить лишь один тип клеток.

Большой пласт работ в области эмбриологии связан связан со стволовыми клетками. Я уже сказал, что в зависимости от того, на какой фазе развития находится клетка ну и, собственно, сам эмбрион, возможности каждой клетки превращаться в кожные ткани – разные, и если мы берем только что образующуюся бластулу, то здесь клетки, что называются **тотипотентными стволовыми клетками**. Они *могут превращаться в различные клетки и эмбрионные ткани*, но кроме того могут

превращаться *во внезародышевые органы*, в так называемые **зародышевые оболочки** – **хорион, амнион, аллантаис** – я о них еще скажу. И эти оболочки выполняют защитные, питательные функции, функции газообмена, то есть, решают дополнительные задачи, которые эмбриону позволяют нормально развиваться, расти, дифференцироваться.

Если мы прошли бластулу, мы попадаем на стадию **плюрипотентных стволовых клеток**, которые могут дифференцироваться, превращаться *во все ткани, и в эктодерму, и в эндодерму, и в мезодерму*. А вот уже внезародышевые оболочки они не дают. И такие клетки можно использовать для решения самых разных задач, в том числе, моделировать из них какие-то системы – например стенку сосуда, и дальше пересаживать человеку для того, чтобы лечить какие-то заболевания. Или вырастить лоскут кожи для того, чтобы закрыть большой ожог, язву, и так далее.

Дальше, по мере развития, имеют место **мультипотентные стволовые клетки** – это тогда, когда мы имеем в виду нейрулу, и такие *клетки могут дифференцироваться только уже в определенные органы и ткани*, не во все. **Мультипотентные клетки** – мезодермальные, дают что-то связанное с мезодермой. Эктодермальные – связанное с эктодермой.

Ну и в конце находятся **унипотентные стволовые клетки** – способны давать *одни тип клеток*, но это тоже бывает важно. Такие клетки есть внутри кожи – они обеспечивают регенерацию кожи. Внутри печени – обеспечивают регенерацию печени. Даже в нервной системе такие клетки есть. Например, базальные клетки в слизистой носа, которые позволяют восстанавливать обонятельные рецепторы. Каждый из этих типов клеток, использование этих клеток, способен решать те или иные практические медицинские задачи – это очень важно.

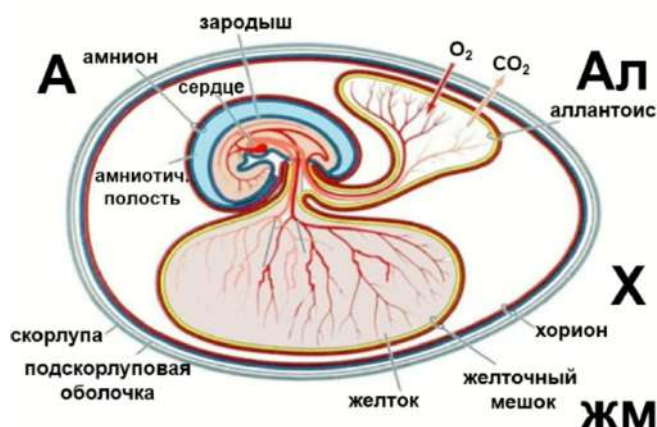


Рисунок 15.23 Зародышевые оболочки

**Зародышевые оболочки** образуются в ходе развития из клеток эмбриона и окружают зародыш: **хорион, амнион, аллантаис**.

- 1) **Хорион** – защитная функция, место обмена между зародышем и окружающей средой; развивается из трофобласта и внезародышевой мезодермы; может быть зародышевой частью плаценты.
- 2) **Амнион** – водная, амниотическая оболочка; выработка околоплодных вод (амниотической жидкости); образуется из внезародышевой эктодермы.
- 3) **Аллантоис** – отвечает за газообмен; образуется как вырост задней части первичной кишки; может накапливать жидкие отходы.
- 4) **Желточный мешок** – зародышевый орган, отвечающий за хранение питательных веществ и первичное кроветворение.

То есть, эмбрион, когда развивается, должен, во-первых, как-то дышать, добывать питательные вещества, но, как правило, есть некий запас желтка, а еще нужна некая защита от влияния окружающей среды. Поэтому зародышевые оболочки – это такая отдельная очень значимая часть эмбриона, но, по сути, уже не эмбриона, а такие вспомогательные внеэмбриональные ткани, которые тем не менее все равно являются результатом развития деления зиготы и бластулы.

**Хорион** – защитная оболочка, которая наиболее поверхностная и является местом обмена веществ между зародышем и окружающей средой. И если мы смотрим именно на млекопитающих, то развивается она из трофобласта и участвуют в этом еще клетки мезодермы – внезародышевой мезодермы. У нас, млекопитающих, трофобласт является важнейшей частью плаценты и формирует те самые ворсинки, которые находятся внутри стенки матки.

**Амнион** – амниотическая оболочка, которая формирует амниотическую полость. Вы видите на рисунке (рис. 15.23) яйцо птицы или рептилии. Хорион – явно под самой скорлупой и отвечает за общение с окружающей средой, а амнион выделяет жидкость, (показана на схеме синим голубоватым цветом), и в этой жидкости плавает эмбрион. Как известно, *амниотическая оболочка появляется тогда, когда позвоночные выходят на сушу*. До этого такой потребности у них нет потому, что эмбрион развивается в водной среде, а теперь он развивается на суше. Но развиваться он все может только в водной среде. Поэтому создается искусственный водоем за счет амниотической оболочки, которая выделяет амниотическую жидкость. У нас, у человека она называется **околоплодная жидкость**. Она выходит в процессе родов. То есть, когда отходят воды – это и есть амниотическая жидкость. И еще одна оболочка – **аллантоис** – отвечает у эмбриона рептилий, птицы за газообмен и образуется как вырост задней части первичной кишки гастроцеля. А вторая функция – накапливать жидкие отходы, функционировать как эмбриональный мочевого пузырь.



Кроме того, к вспомогательным конструкциям относится **желточный мешок** – зародышевый орган, отвечающий за *хранение питательных веществ*. Вы видите, он внутри хориона оказывается. Клетки, которые его обрастают, зачастую являются производными эктодермы и эндодермы. Так же он отвечает за первичное *кроветворение*. То есть, там есть и мезодермальные клетки, которые по сути является аналогами стволовых клеток костного мозга. Поэтому на разных фотографиях мы зачастую видим, как через желточный мешок прорастают кровеносные сосуды, которые, в частности, выносят питательные вещества.

## Этапы развития эмбриона человека

Этапы развития эмбриона человека (1-8 недели):

- 1) **Начальный** (до 2-х недель): дробление, имплантация;
- 2) **Зародышевый** (3-8 недели): гастрюляция, разделение эмбриобласта на эпи- и гипобласт, образование хориона, желточного мешка, амниона; гистогенез и органогенез;
- 3) **Плодный этап** – начиная с 9-й недели.

Темпы дифференцировки тканей очень высоки, в конце эмбрионального периода сформированы основные органы и системы, масса эмбриона составляет около 5 грамм, длина тела – до 3 – 4 см.

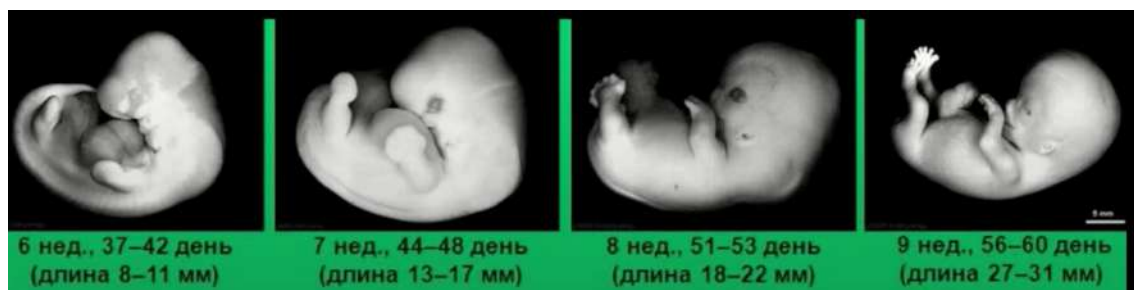


Рисунок 15.24 Этапы развития эмбриона человека (6-9 недели)

Если мы смотрим именно на эмбрион человека, то **эмбриональный период** – это первые восемь недель развития. 1,2 неделя – дробление, имплантация. То есть, эмбрион внедряется в стенку матки. И когда это внедрение произошло, мы наблюдаем гастрюляцию – разделение эмбриобласта на два слоя. Они называются **эпибласт** и **гипобласт**. Это расслоение – деламинация. И дальше **эпибласт** дает эктодермальные структуры, а гипобласт дает энтодермальные структуры, и между ними вылезает мезодерма, дающая хорду, зачатки мышц, зачатки кровеносной системы, вторичной полости тела. И на 3-8 неделе, то есть, на **зародышевом этапе развития эмбриона**, образуется хорион, желточный мешок, амнион. А мы наблюдаем постепенно гистогенез

и органогенез. И с 9 недели начинается **плодный этап**, когда активно идет уже органогенез. И посмотрите – 9 недель, 3-4 сантиметра всего составляет эмбрион, но мы видим руки, ноги, пальчики, черты лица. Уже очень много чего произошло по ходу развития эмбриона.

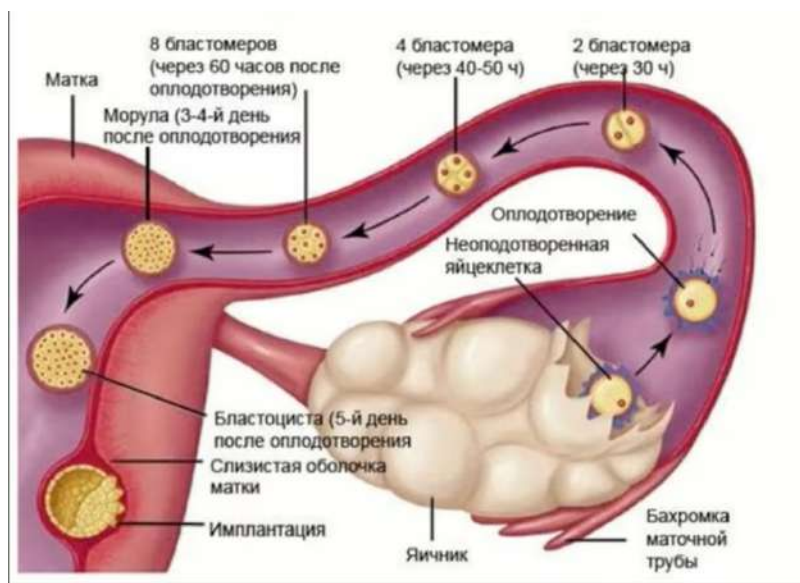


Рисунок 15.25 Имплантация бластоцисты (1)

**Бластоциста** = бластула зародыша человека, разделенная на эмбриобласт и трофобласт. У человека дробление и образование бластулы имеет место в *маточной трубе*. Имплантация бластоцисты в эндометрий стенки матки происходит на 5-7 день после оплодотворения. Период имплантации одинаков у всех млекопитающих (не зависит от продолжительности беременности). В процессе имплантации большую роль играют *клетки трофобласта*, участвующие в образовании хориона и плаценты.

Напоминаю, чтобы это случилось, сначала должна произойти **имплантация бластоцисты**. И вот на рисунке (рис. 15.25) показано строение бластоцисты. Вокруг трофобласт, а внутри – эмбриобласт. И, собственно, трофобласт участвует в образовании хориона, а хорион участвует в образовании плаценты. А вот эмбриобласт будет делиться уже на эктодерму, энтодерму и мезодерму. То есть, еще раз, эмбриобласт расслаивается, и возникает эпибласт и гипобласт (поверхностный и глубинные слои), и это мы говорим о гаструляции эмбриона человека. Имплантация происходит уже к концу первой недели после оплодотворения. И вот видим пристыковались к стенке матки. И начинается из трофобласты образование ворсинок плаценты (рис. 15.26) Ну и потом идут процессы, связанные с гистогенезом и органогенезом.

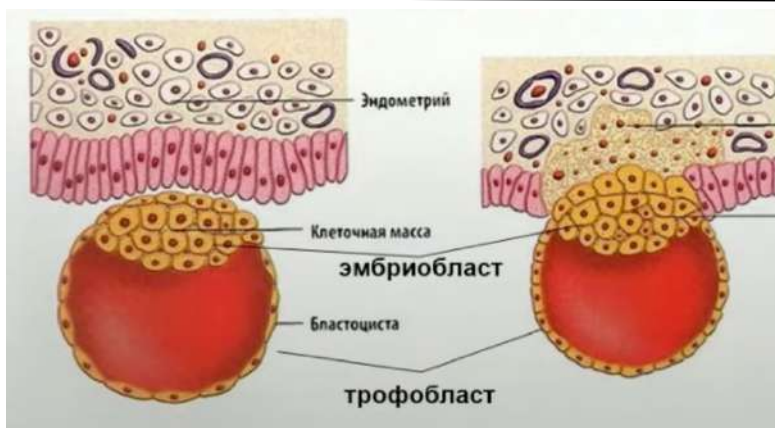


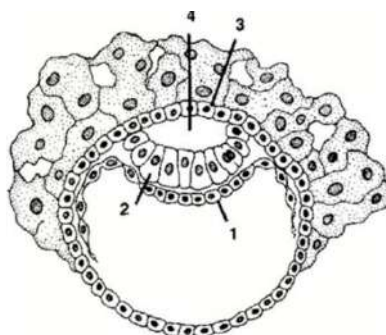
Рисунок 15.26 Имплантация бластоцисты (2)

## Гастрюляция у человека

У зародыша человека **гастрюляция** начинается в конце 1-й недели развития, во время имплантации в эндометрий стенки матки. Гастрюляция состоит из 2-х фаз:

1-я фаза гастрюляции (деламинация) продолжается всю 2-ю неделю развития. Материал внутренней клеточной массы расщепляется на два листка – **эпибласт** (верхнюю часть) и **гипобласт** (нижнюю часть).

2-я фаза гастрюляции (иммиграция) происходит на 3-й неделе развития и завершается формированием *трех зародышевых листков* – **эктодермы**, **эндодермы**, **мезодермы**. В будущем из материала этих листков возникнут ткани эмбриона и внезародышевых органов.



деламинация

Рисунок 15.27 Деламинация

Вот еще раз показан эмбрион человека (рис. 15.27). Под цифрой (2) видим **эмбриобласт**. А средний слой клеток **гипобласт** (1) будет давать эктодерму. А слой клеток (1) **эпибласт** будет давать эндодерму. И между ними будут выходить прежде

всего из гипобласта будущие клетки мезодермы. То есть, идет вторая фаза гастрюляции – иммиграция за счет перемещения в третий промежуточный клеточный слой. Ну и тут, посмотрите, образуется потихонечку амниотическая полость. И те клетки, которые сверху, будут постепенно формировать *амниотическую оболочку*. Отдельная жидкость, которая будет окружать зародыш – эмбрион, и превратится в околоплодную жидкость. А зона контакта стенки матки с трофобластом постепенно разовьется в плаценту (ворсинки плаценты – это бывший трофобласт). А *пуповина* возникает, прежде всего, из клеток аллантоиса.

## Образование плаценты

В процессе эмбриогенеза человека формируются следующие внезародышевые органы: **зародышевые оболочки** (хорион, амнион, аллантоис) и **рудиментарный желточный мешок**. Хорион и аллантоис далее принимают участие в образовании **плаценты**.

У *плацентарных млекопитающих* сама плацента имеет две части: *плодную* и *материнскую*. Материнская часть образуется из *клеток матки*. А вот плодная часть развивается из *хориона* и *аллантоиса плода*. Образование плаценты начинается на 3 неделе, к концу 12 недели плацента полностью сформирована, но продолжает расти в течение всей беременности. **Пуповина** образуется из аллантоиса. Она несет две артерии с венозной кровью и одну вену с артериальной кровью от плода к плаценте.

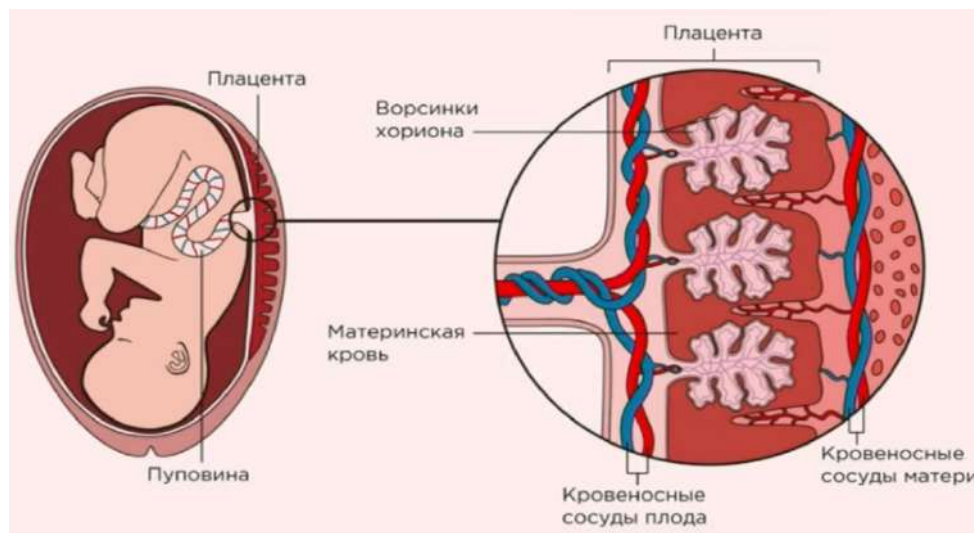


Рисунок 15.28 Образование плаценты

Таким образом, у человека в процессе эмбриогенеза формируются хорион, амнион, аллантоис, рудиментарный желточный мешок, потому что яйцеклетка маленькая. И хорион с аллантоисом принимают участие в образовании **плаценты**. Ну а плацента, напоминаю, это такой синтетический орган, в составе которого и клетки эмбриона и

клетки матери. Ну и плодная часть развивается из хориона и аллантаоиса плода. Плацента продолжает расти потому, что *эмбрион продолжает расти*, и ему нужна все большая площадь контакта с телом матери. Напоминаю, что ворсинки плаценты погружены в полости, заполненные материнской кровью. **Пуповина** образуется из, прежде всего, аллантаоиса, и в ней есть приносящие, выносящие сосуды. Приносится, естественно, венозная кровь по артериям, а выносится – артериальная по плацентарной вене.

## Искусственное оплодотворение

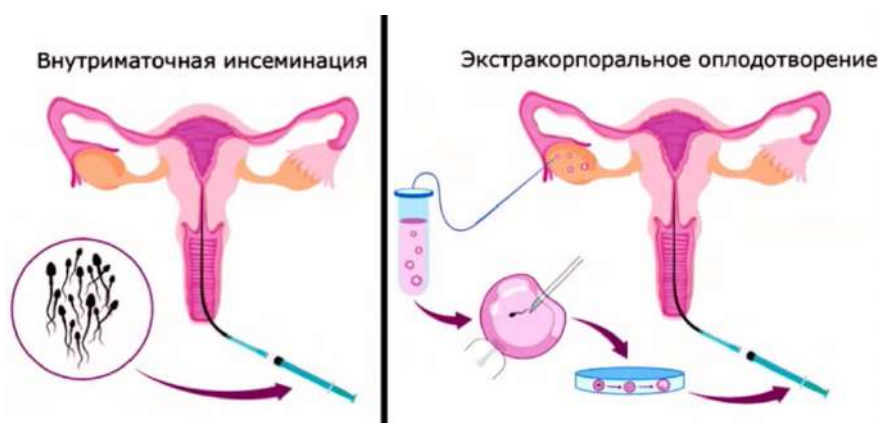


Рисунок 15.29 Искусственное оплодотворение

Два основных вида искусственного оплодотворения: ИСМ и ЭКО. По данным статистики, около 15% супружеских пар не могут иметь детей из-за неспособности одного из супругов к воспроизводству потомства. Если бесплодие неизлечимо, то единственным шансом зачать ребенка остается искусственное оплодотворение.

- 1) **Внутриматочная инсеминация (ИСМ):** этот тип искусственного зачатия связан с введением спермы напрямую в матку.
- 2) **Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО):** яйцеклетка оплодотворяется спермой вне материнского организма.

Если у людей какие-то проблемы с оплодотворением, развитием эмбриона, то порой приходится применять очень серьезные медицинские меры связанные, в частности, с **искусственным оплодотворением**. Выделяют разные варианты использования ИО. Либо просто, когда *сперматозоид вносится в женскую половую систему*. Либо более продвинутый вариант, **экстракорпоральное** оплодотворение, когда *яйцеклетка оплодотворяется спермой вне материнского организма*. Тогда яйцеклетка извлекается из яичника, при этом зачастую нужно простимулировать овуляцию – это делается гормональными способами.



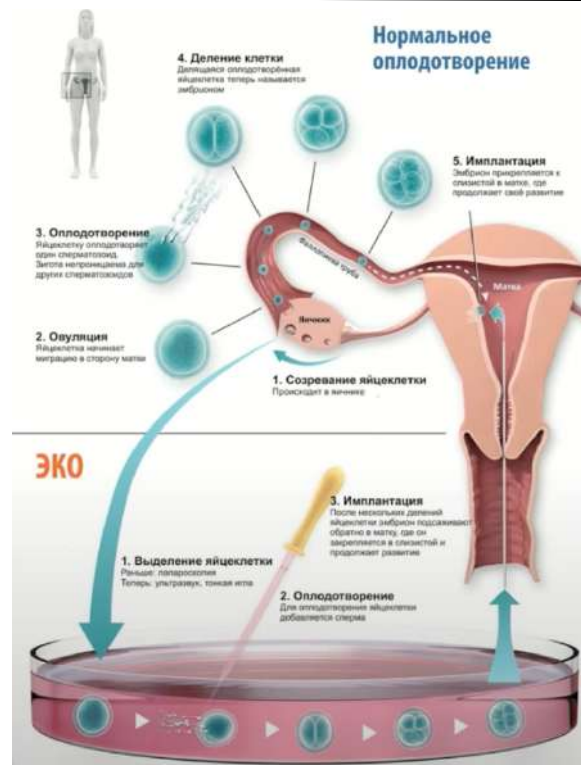


Рисунок 15.30 Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)

Да, для обеспечения созревания сразу нескольких яйцеклеток применяют **гормональную стимуляцию овуляции**. Яйцеклетка и сперматозоиды помещаются в специальную ёмкость, где происходит *самостоятельное оплодотворение*. Оплодотворенная яйцеклетка переносится в *инкубатор*, где эмбрион развивается 3-5 дней (до стадии бластоцисты). Далее эмбрион переносится в полость матки.

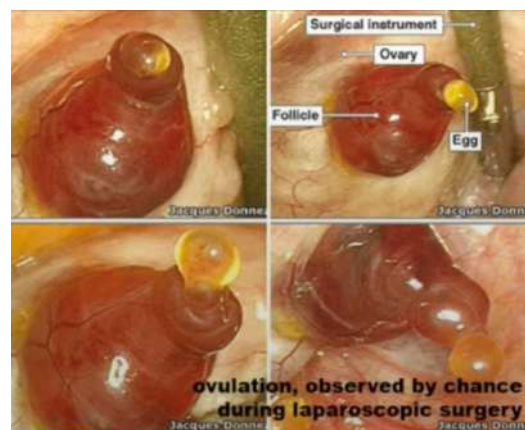


Рисунок 15.31 Пункция фолликулы и изъятие созревшей яйцеклетки

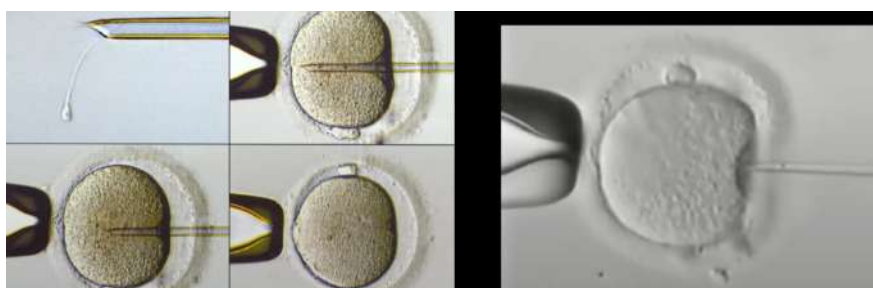
Вынимаются яйцеклетки в чашу Петри и оплодотворяются сперматозоидами. Далее идет развитие эмбриона 3-5 дней. Под микроскопом специалист видит какие эмбриональные конструкции бластоцисты более-менее жизнеспособны и хорошо выглядят. То есть, выбираются лучшие и их выбирается несколько. И они вводятся в матку, и мы надеемся, что они приживаются. Зачастую процедура ЭКО приводит к появлению на свет не одного ребенка, а двух или даже трех, потому что для гарантии вносится несколько бластоцистов.

В случае малого числа сперматозоидов в сперме или при их низкой подвижности используют разновидность ЭКО – метод **ИКСИ**, то есть, **интрацитоплазматическую инъекцию**: сперматозоид вводят в цитоплазму яйцеклетки при помощи специальной иглы.



*Рисунок 15.31 Экстракорпоральное оплодотворение: ИКСИ*

Если сперматозоид мало подвижен, то тогда просто поместить в чашу яйцеклетку и сперматозоиды – будет мало. Тогда используют такое искусственное введение сперматозоидов в яйцеклетку с помощью стеклянной иглы. И так можно помочь гаметам соединиться, встретиться, объединить генетический материал. Далее пойдет развитие эмбриона – того самого бластоциста. И далее возможна пересадка этого самого эмбриона уже в матку женщины.



*Рисунок 15.32 Интрацитоплазматическая инъекция*

**Фетальная генная терапия** – внутриутробное лечение аномалии развития плода при помощи генной инженерии.

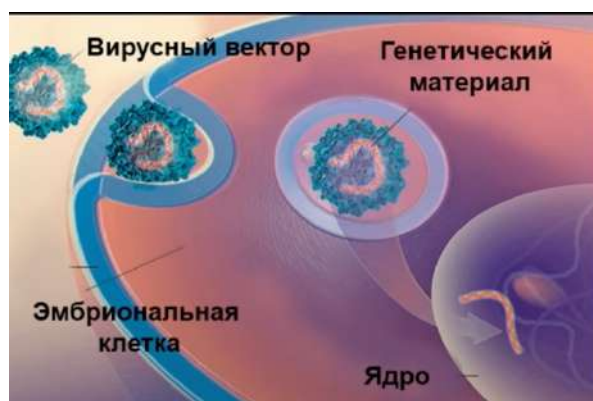


Рисунок 15.33 Фетальная генная терапия

Современные пренатальные диагностические методы позволяют еще в начале беременности распознать генетические патологии плода. Благодаря **фетальной генной терапии** такие патологии могут стать излечимыми. На данном этапе развития ЭКО технологий, прежде всего, можно *отдельно отслеживать какие-то генетические нарушения в организме будущего ребенка*. И сейчас очень актуальной является научная задача коррекции этих нарушений при помощи некоторых биотехнологий либо за счет **вирусных векторных систем**, либо за счет так называемого **редактирования генов** при помощи **CRISPR/Cas** технологий.

Но про это я буду еще рассказывать отдельно. Мы сначала с вами должны будем обратиться к генетике, а потом уже как разберем **закон Менделя**, генетику человека сцепление с полом, тогда я поговорю о самых актуальных методах и технологиях. Но могу сказать, что эти технологии постепенно из экспериментальных превращаются во все более реальные. И порой речь идет о редактировании генов даже не у эмбриона, а уже у зрелого, родившегося ребенка, но в ситуации, когда повреждено что-то локальное, например, *сетчатка глаза*, или *красный костный мозг*. Вот в этих случаях уже редактирование генов доходит до критического использования. Не сказать об этих вершинах современной биологии, биотехнологиях молекулярной биологии, конечно, нельзя.

## Партеногенез

Особым типом полового размножения считается **партеногенез** – *размножение без оплодотворения*. Несмотря на отсутствие оплодотворения, этот вид размножения называется половым, так как организм развивается из **половой клетки**. Партеногенез может быть **облигатным, факультативным или циклическим**.

При **облигатном** (обязательном) партеногенезе *все яйца развиваются без оплодотворения*. Этот вариант известен, например, у кавказской скальной ящерицы, у палочника.



Рисунок 15.34 Животные, для которых характерен облигатный партеногенез

При **факультативном** партеногенезе *любое яйцо способно развиваться как без оплодотворения, так и после него*. Такая форма встречается у пчел и муравьев, у которых из оплодотворенных яиц развиваются самки, а из неоплодотворенных – самцы. У этих животных партеногенез возникает как приспособление для регулирования соотношения полов.

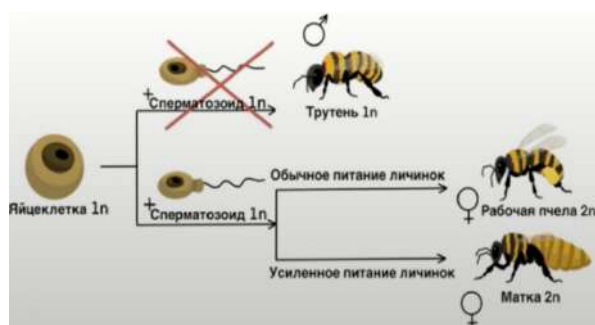


Рисунок 15.35 Факультативный партеногенез у пчел

О чем все это нам говорит? О том, что порой развитие организмов, размножение организмов идет довольно нестандартным путем – без оплодотворения. Организм возникает из одной половой клетки, и мы видим варианты **обязательного партеногенеза** – или **облигатного**, когда самки обеспечивают воспроизводство вообще без участия самцов, или же **факультативного**, когда в зависимости от потребности организма можно размножаться обычным *половым путем*, за счет слияния гамет, а можно *партеногенетическим*, и тогда получаются, например *гаплоидные самцы*.

Известны и организмы, у которых периоды партеногенеза чередуются с половым размножением с оплодотворением, например *дафнии*, *тли*. Тогда мы говорим про **циклический партеногенез**. Большую часть года, кроме поздней осени, дафнии активно размножаются партеногенетически (используются 2n-яйцеклетки, возникающие без

мейоза). При этом, новые организмы (всегда самки) образуются из таких неоплодотворенных яйцеклеток. Самцы (как и n-гаметы) появляются только осенью при явном похолодании. Осенью после оплодотворения образуются диплоидные яйца, которые зимуют и из них весной вылупляются самки.

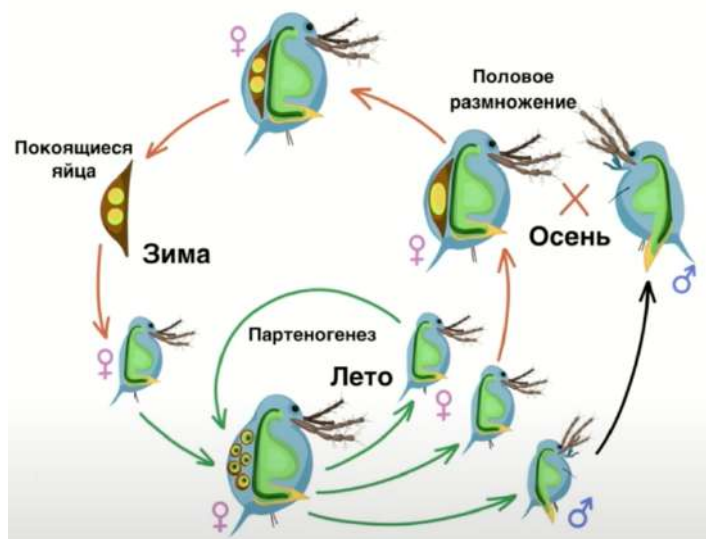


Рисунок 15.36 Циклический партеногенез

То есть, в варианте циклического партеногенеза, в зависимости прежде всего от сезона, размножение идет то партеногенетически, то половым путем.

**Гиногенез** – разновидность партеногенеза, при котором сперматозоиды стимулируют развитие яйцеклетки, но оплодотворение в этом случае не происходит. Мужской пронуклеус погибает, а организм развивается за счет женского пронуклеуса. При этом образуются гаплоидные самки. Такой вид партеногенеза наблюдается у круглых червей, некоторых рыб и других существ.



Рисунок 15.37 Серебряный карась

**Андрогенез** – развитие яйца происходит за счет мужского ядра и материнской цитоплазмы. Например, у тутового шелкопряда в яйцеклетку проникают два



сперматозоида, и ядро яйцеклетки разрушается. Диплоидное ядро зиготы возникает за счет слияния пронуклеуса двух сперматозоидов. Из таких зигот развиваются самцы.



Рисунок 15.37 Тутовый шелкопряд

Рисунок 15.1

## Онтогенез

**Онтогенез** – процесс индивидуального развития особи от зиготы до смерти. Термин ввел в 1866 году *Эрнст Геккель*. Очень велик в этом процессе вклад генов (генетический контроль).

**Филогенез:** процесс исторического развития организмов (видов и более крупных систематических групп) во времени.

Онтогенез делят на **эмбриональный период** и **постэмбриональный период**. Эмбриональный период – время от оплодотворения до органогенеза.

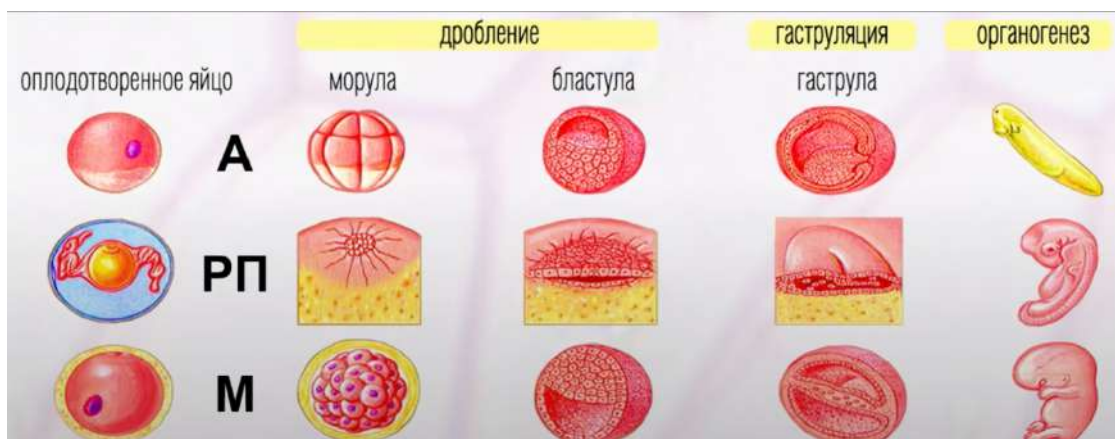


Рисунок 15.38 Схема онтогенетического развития

На рисунке (рис. 15.38) видим эмбриональные события у амфибии, рептилии и птиц. Кстати, показано деление зародышевых дисков на слои и образование эктодермы, энтодермы. Есть еще **постэмбриональный период**, который начинается с момента выхода особи из зародышевых оболочек. И вы уже начинаете лично взаимодействовать с окружающей средой: ребенок рождается на свет, гусеничка какая-нибудь вылупляется из яйца.

В случае постэмбрионального развития выделяют:

- 1) **прямое развитие** – появляющийся организм по строению похож на родительский (яйцекладный и внутриутробный типы онтогенеза)
- 2) **непрямое развитие** – личинка не похожа на взрослый организм и превращается в него относительно постепенно (амфибии, головастик, либо у насекомых через особую стадию куколки)



Рисунок 15.38 Прямое и непрямое развитие

Вот, собственно, показаны варианты **постэмбрионального развития**: прямой вариант и непрямой вариант (рис. 15.39). Так называемое **прямое развитие** – это когда появляющийся организм по строению похож на родительский. И вы видите пример *яйцекладного типа* онтогенеза. То есть, из яйца появляется маленькая ящерица или птенчик. И вариант, соответственно, *внутриутробного развития*, который характерен прежде всего для *плацентарных млекопитающих*.

Наконец, очень интересная история – это **непрямое развитие**, когда то, что выходит из яйца, *зародыш*, который вылупился на свет из яйца, из икринки, *не похож на взрослый организм*. Мы тогда говорим о *личинках*. И вот эта личинка по ходу онтогенеза (в ходе постэмбрионального развития) превращается во взрослый организм, очень сильно трансформируясь. Это называется красивым словом **метаморфоза**. И иногда метаморфоза идет относительно постепенно, и головастик превращается в лягушку. А

иногда это прямо особое состояние, когда скачком все меняется, и это очень характерно для насекомых: здесь показана *бабочка чешуйчатокрылая*. Здесь есть личинка гусеницы и взрослая бабочка, а между ними особая переходная фаза – *куколка* (когда не питаешься, почти не двигаешься, идет *полная трансформация*, буквально метаморфоза). Обо всех этих вариантах мы еще с вами, конечно поговорим на курсе «Зоология».

## Лекция 16. Генетика. Работы Грегора Менделя

**Генетика** – наука, изучающая закономерности наследственности и изменчивости организмов.

Разделы генетики: общая генетика, цитогенетика, генетика развития, генетика популяций, биохимическая и молекулярная генетика, медицинская генетика (генетика человека), генетика вирусов и микроорганизмов, сельскохозяйственная генетика и другие.

У нас будет несколько лекций, посвященных генетике – *классической* генетике и генетике *современной*. Естественно, мы начинаем с классики, с работ *Грегора Менделя*. Сегодня мы познакомимся с основной терминологией классической генетики, будем решать задачи и говорить об экспериментах Менделя на горохе.



Рисунок 16.1 Классические объекты генетики

На рисунке видите классические генетические объекты: менделевский горох, белые мышки и круглый червяк. Именно у червя *C.elegans* впервые была расшифрована полностью ДНК, полностью проанализированы все гены. И, собственно, данные организмы являются моделью и для изучения эмбриологии – это наши предыдущие темы, и для работ по исследованию нервной системы, эндокринной регуляции и так далее.

Итак, генетика изучает **наследственность** и **изменчивость**. То есть, как информация передается из поколения в поколения и как она изменяется. И это огромный пласт, вовсе не одна наука. Существует классическая генетика, *фундаментальная*, общая генетика, когда разбираются с базовыми закономерностями наследования и изменчивости. И есть генетика более *прикладная*, связанная с микроорганизмами, с вирусами, с сельским хозяйством, и, конечно, генетика человека – *медицинская* генетика, область, которая непосредственно связана со здоровьем человека.

Обо все этом мы будем с вами говорить, но начнем с основных терминов, которые нам понадобятся по ходу нашего разговора.

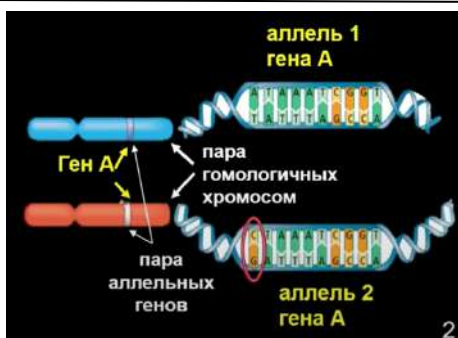


Рисунок 16.2 Генетическая структура

Во-первых, понятие **ген** – мы много с вами говорили о ДНК, как устроены эти молекулы, как они функционируют, взаимодействуют. Ну и, собственно, сам **ген** – это как бы кирпичик наследственности организмов, фрагмент ДНК, который находится на большой молекуле. Эта молекула в свернутом варианте называется **хромосома**. **Ген** – молекулярная и функциональная единица наследственности живых организмов. Существуют **структурные** и **регуляторные гены**. **Структурные гены** отвечают за *синтез белка*, несут информацию о последовательности аминокислот в определенном полипептиде (белке), а также о последовательности нуклеотидов в рибосомальной и транспортной РНК. **Регуляторные гены** контролируют работу структурных генов.

**Структурные гены** контролируют процессы *транскрипции*, *трансляции*. И та *последовательность нуклеотидов*, которая есть в структурном гене, в конечном итоге определяет последовательность аминокислот в белке, протеине, а значит и функции этого белка, а значит, какой-то признак организма. Вот эта цепочка **ДНК – белок – признак организма**, колоссально важна для понимания законов, закономерностей в генетике. Ну и я все время, по ходу лекции, буду обращаться к этой цепочке. Кроме того, **структурные гены** – это гены, связанные с *рибосомальной* и *транспортной РНК*. Мы обсуждали это ранее на предыдущих лекциях.

**Регуляторные гены** контролируют работу структурных генов и включают уже целые команды генов, ну например, подобного рода истории очень важны для эмбрионального развития живых организмов.

**Аллель** – вариант нуклеотидной последовательности гена, встречающийся в популяции.

**Аллельные гены** располагаются в одинаковых участках парных (гомологичных) хромосом, отвечают за развитие одного признака. **Неаллельные гены** находятся в разных участках хромосом или в разных хромосомах, отвечают за развитие разных признаков.



Поскольку все крупные организмы, в том числе, и человек, *homo sapiens*, обладают *диплоидным набором ДНК*, диплоидным набором хромосом, то получается, что гены в парном количестве встречаются в клетках и в организме в целом. Бывает, что гены еще и скопированы по разным точкам ДНК, и тогда у вас не пара, а гораздо больше. Но в простом варианте – это **пары генов**, то, что называется **гомологичные хромосомы**. И такие гены в области генетики называются **аллельными**. И вообще, понятие **аллель** – это очень важное генетическое понятие, которое идет еще от *Менделя*, это, по сути, вариант генов, который встречается в целом в популяции, и внутри одного организма, если у вас диплоидный набор, эти варианты могут быть одинаковые и тогда аллели одинаковые, и мы говорим **гомозиготный организм** по этому признаку, по этому гену. Или это могут быть разные аллели, и тогда мы говорим **гетерозиготный организм**.

Вот для примера на рисунке (рис. 16.2) показано, как это все располагается. Есть парные аллели ДНК, парный хромосом ген А. И есть молекула, доставшаяся, условно, от папы и мамы, и дальше внутри этих генов мы видим отличие в последовательности типов, и тогда говорим *аллель 1* и *аллель 2*. Дальше эти аллели могут быть равными по силе, или какой-то из них, может быть, более ярко функционирует, и именно он будет тащить в итоге проявление того или иного признака, тогда мы говорим про **доминантные аллели и рецессивные аллели**.

Итак, **аллельные гены** располагаются в одинаковых участках парных (гомологичных) хромосом. Ну и, естественно, они связаны с развитием одного и того же признака. И тогда все остальное – это **неаллельные гены**, и по отношению к ним гены будут располагаться в других участках этой же хромосомы, а то и вообще на других хромосомах, на других молекулах ДНК, и скорее всего будет отвечать за развитие других каких-то признаков. Хотя все непросто, и бывают такие признаки, за развитие которых отвечают сразу много генов. Но больше, получается, все равно неаллельных генов.

Как правило, разные аллели отличаются совсем чуть-чуть, какими-то, на первый взгляд, не значительными изменениями ДНК. Как вы понимаете, замена даже одного нуклеотида может привести к замене аминокислоты, а замена аминокислоты может очень серьезно изменить свойства белка и по-другому будет формироваться, развиваться сам признак.

Дальше термины, которые касаются вообще всего набора организмов, клетки и популяции. Ну, во-первых, термин еще из XIX века, **кариотип** – *хромосомный набор клетки*. Хромосомы видны в микроскоп, и тогда, когда идет мейоз или митоз, и я про это достаточно много рассказывал, каждая молекула ДНК скручивается в хромосому. Мы видим в этот момент *парный набор хромосом*. Можем посчитать *n*-гаплоидный набор, диплоидный набор. И в свое время, до того, как научились *секвенировать*, выделять последовательность ДНК, отличать вид от вида на генетическом уровне, легко можно было, как раз, *определить вид по набору хромосом*.

То есть, вы получаете, условно, материал от двух животных. Бывают грызуны, виды грызунов по внешнему очень похожие. Или какие-нибудь внешне очень похожие насекомые – осы, например. А дальше вы смотрите на их делящиеся клетки, на хромосомный набор, и видите то, что там  $n$  разные, и становится понятно, что это разные виды. Ну дальше уже можно искать *морфологические* отличия, *поведенческие* отличия насекомых и все прочее.

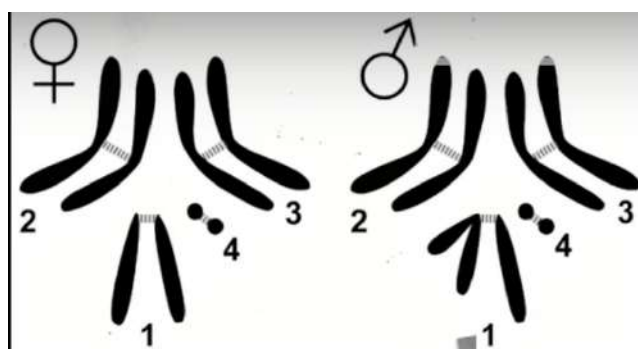


Рисунок 16.3 Кариотип дрозофилы

В качестве примера на рисунке показан *кариотип дрозофилы* (рис. 16.3). Он попадался у нас в предыдущих лекциях. У дрозофилы, напоминаю,  $n$ -гаплоидный набор равен 4, и соответственно,  $2n$  – это 8, одна пара хромосом – это половые X, Y хромосомы и три пары аутосом.

Дальше, кроме понятия кариотипа, важны другие три понятия:

- 1) **геном** – совокупность всех генов конкретной клетки;
- 2) **генотип** – совокупность всех генов конкретного организма (может отличаться особенно когда мы говорим, например, о гаметах – а бывают и полиплоидные клетки, и прочие);
- 3) **генофонд** – совокупность всех генов конкретного биологического вида.

И, как правило, генетики имеют дело с геномом и генотипом. Вот здесь показан пример (рис. 16.4) – *геном дрозофилы*. По сути, список всех генов, да еще на 4 хромосомах все это расположено. И каждый ген, по мере изучения, открытия получал свое название. Сначала названий не хватало, а сейчас гены называются аббревиатурами, номерами. Напоминаю, количество генов, например, в человеческом организме – примерно 22 тысячи. Ну и надо сказать, что дрозофила или белая мышка мало отличаются друг от друга по количеству генов: в среднем, по 20 – 25 тысяч, иногда меньше, иногда больше. У растений существенно больше генов потому, что они автотрофные и все умеют сами делать: там скорее 35-40 тысяч генов.

## Геном дрозофилы. Генетическая карта.



Рисунок 16.4 Геном дрозофилы

Ну и, собственно, определить существование некоего гена, то есть, некоего кусочка или фрагмента наследственного материала, который отвечает за развитие того или иного признака, можно было еще методами классической генетики, со времен *Менделя* и *Моргана*. Дальше надо найти внутри ДНК этот фрагмент, и уж тем более определить последовательность нуклеотидов и работать с конкретными мутациями, аллелями – это все уже вторая половина XX и XXI век, то есть современные исследования.

И сейчас мы уже про очень многие организмы знаем не только набор генов, но и последовательности нуклеотидов конкретных генов. Для этого существуют специальные приборы, которые буквально читают ДНК и проводят так называемое **секвенирование**, то есть, внутри гена становится понятно, в каком положении и какой нуклеотид находится (они составляют некий текст генетический, который, помним, превращается в белок, а белок, повторяю, превращается в признак). Много примеров с дрозофилой встречается потому, что дрозофила – один из классических примеров в генетике.

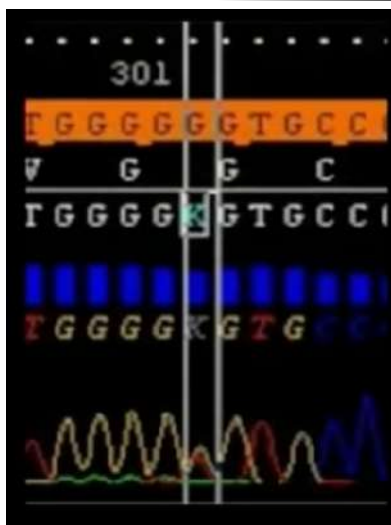


Рисунок 16.5 Секвенирование генома

Рисунок 16.1

Собственно, по какому принципу генетики выбирают тот или иной объект для того, чтобы его исследовать? Этот объект должен быть удобный. То есть, достаточно *маленький*, достаточно *быстро размножающийся*, и с какими-то *четкими признаками*. Поэтому и *горох*, и *дрозофила* генетиками пришлось ко двору. Мендель начинал именно с растений. Он – сын фермера, садовод, хотя он пытался разводить мышек и изучать их наследование, но дело не пошло, так как он был монахом, а в монастыре заниматься разведением мышек было не очень уместно. И в итоге он перешел к экспериментам на растениях. Хотя и с пчелами Мендель тоже пытался работать.

Вернемся к классическим терминам генетики.



Рисунок 16.6 Различия в признаке

**Признак** – любая особенность организма, любое его свойство или качество, по которому возможно различить особи.

**Альтернативные признаки** хорошо различимы. **Доминантные признаки** преобладают, **рецессивные признаки** подавляются.

**Фенотип** – совокупность всех признаков организма, особенностей внутреннего и внешнего строения.

**Наследственность** – способность передавать признаки из поколения в поколение (от родителей детям), важнейшее свойство живых организмов.

Итак, **признак** – любая особенность организма, любое его свойство или качество, по которому возможно различить особи. Тут у нас показаны коровы. Ну чем отличаются эти коровы? Прежде всего окраской, хотя наверняка тут есть отличия в форме рогов, в форме копыт, в темпераменте коров, в ее способности к обучению, и прочее. Но в данном случае в глаза бросается прежде всего цвет.

То есть, существуют *признаки очень простые*, и некоторые из них определяются буквально активностью одного гена. И такие признаки легче всего поддаются исследованию. И с них, собственно, началась генетика. Есть и *признаки очень сложные*. За их проявление, в итоге, отвечают десятки, а то и сотни генов. И к самым сложным признакам относится то, что связано с деятельностью мозга, особенно в сфере памяти, темперамента, способности к обучению. Поэтому генетика решает иногда довольно простые задачи и понятные, а иногда пытается браться за задачи колоссально сложные. Пример – **экстраверсии** или наследование какой-нибудь вербальной памяти. Или, когда речь идет о каких-то проблемах наследования депрессии. Это все очень сложные задачи.

Но есть задачи более простые, и наука, как правило, начинается с того, что пытается решить что-то доступное к исследованию, к анализу. Поэтому, одна из самых методологических историй, связанных с наукой – это постараться, если вы начинаете изучать что-то сложное, максимально упростить ту сферу, которую вы исследуете. И вот тогда в этом упрощенном варианте у вас есть шанс что-то понять.

Поэтому Мендель и выбрал простой вариант. Он исследовал *отдельные признаки гороха*. И надо сказать, что он не претендовал на открытие тотальных законов, он всего лишь занимался селекцией растений. А потом оказалось, что эти законы работают и для микроба, и для человека. И в этом колоссальное значение работ Менделя.

Итак, признаки бывают самые разные. Тут главное договориться – что мы считаем признаком. И действительно, удобно в генетике изучать альтернативные признаки, которые четко различимы. Их еще называют **качественные признаки**. Скажем, черная окраска и рыжая окраска коровы. Вот вы смотрите на стадо коров и видите – да, вот рыжая особь, и можно изучать ее гены и сравнивать с генами другой особи. И порой мы



видим, что такие *формы признака сталкиваются*. То есть, внутри признака могут быть разные формы. Сам признак – это окраска коровы. А форма – это черная корова, рыжая корова. Так вот, когда формы признака сталкиваются, порой они образуют более-менее равномерную смесь, и возникает что-то среднее. Тогда мы говорим о **неполном доминировании признака**.

А бывает так, что один признак полностью подавляет другой и тогда мы говорим, что вот это – **доминантный признак**, а вот это – **рецессивный признаки**. Ну и собственно, генетика началась во-многом с того, что Менделю удалось не просто увидеть гены, отвечающие за отдельные признаки, но и поймать такие их формы, которые так четко конкурируют друг с другом. То есть, он работал с разными аллелями, с более сильными, с более слабыми, доминантными, рецессивными.

Вот совокупность всех внешних проявлений организма – это то, что называется **фенотипом**. На самом деле, к фенотипу относится, конечно, и особенности внутреннего строения, и особенности поведения. По сути, вся совокупность признаков, которые описывают человека, корову, дрозофилу и любой другой вид.

Все внешнее – то, что мы можем наблюдать. Внутреннее – некие скрытые признаки. Нужно договориться – а что мы считаем признаком. И дальше, за каждым признаком – некий набор генов, и их деятельность опирается на явление **наследственности** – способность живых организмов передавать некие свойства, некие признаки и формы из поколения в поколения прежде всего от родителей к детям. У рыжей коровы – рыжий теленок. Наверное, это не просто так. Наверное, какой-то фактор перешел от родителя к детенышу и определяет их признаки.

То, что существуют некие факторы, было понятно испокон веку – дети похожи на родителей. Наверное, это не просто так, и эти факторы, как-то пытались назвать. Но химическую природу, то, что это фрагменты ДНК, обнаружили, собственно, только уже во второй половине 20 века. Но сам феномен изучали уже в конце 19 – начале 20 века. И *Грегор Мендель* стал пионером в этих исследованиях.

## **Изменчивость**

**Изменчивость** – способность приобретать новые признаки и изменять уже существующие, еще одно важнейшее свойство живых организмов.



*Рисунок 16.7 Изменчивость*

Итак, есть **наследственность** – способность более-менее стабильно передавать некие признаки. А антитезой является – **изменчивость**, то есть, каждый живой организм что-то берет от своих предков, прежде всего, от родителей, и, вместе с тем, способен *менять свои свойства* в зависимости от, например, влияния окружающей среды. Если свойство организма – изменчивость – подлежит каким-то эффектам окружающей среды, тогда организм адаптируется к меняющимся условиям, то это называется **модификационной изменчивостью**. И здесь вы видите, в качестве примера, девушку сначала не очень загорелую, а потом цвет ее кожи изменился. Накопился меланин – она загорела, но не до угольной черноты.

Как правило, такая изменчивость, которая связана с эффектом воздействия внешней среды, называется **модификационной** и происходит в неких пределах. Эти пределы именуются *нормой реакции*.

**Изменчивость** – способность приобретать новые признаки и изменять уже существующие, еще одно важнейшее свойство живых организмов.

- **Модификационная** (фенотипическая и ненаследственная) **изменчивость** позволяет на базе исходного генотипа изменять существующие признаки, адаптируя организм к меняющимся условиям (в пределах нормы реакции).

- **Комбинативная изменчивость** позволяет создавать новые комбинации генов на стадии образования нового организма (появление новых сочетаний хромосом во время анафазы мейоза, случайное сочетание гамет при оплодотворении).
- **Мутационная изменчивость** приводит к появлению изменений в генетическом материале.

Изменчивость, которая идет у одного и того же организма под влиянием внешней среды – это одна история. А изменчивость, которая связана с генами и которая передается из поколения в поколения – это другая история. Наиболее жесткий вариант – наследственная изменчивость **мутационная**. Когда, вдруг, меняется последовательность нуклеотидов, от этого меняется белок, и от этого меняется сам признак – и, пожалуйста, на рисунке (рис. 16.7): из белых – возникают черные бабочки. Это классическая история, но уже не менделевская, а дарвиновская. Мы до нее тоже доберемся, когда будем говорить про эволюцию.

Итак, при **модификационной изменчивости** меняется структура ДНК, порой непредсказуемо, порой вызывая *множество мутаций*. Приводит это к тому, что *адаптивность организма уменьшается*. Поэтому, эволюция нашла другой способ наследственной изменчивости, который эксплуатируют уже показавшие свою надежность гены. Это – **комбинативная** изменчивость, когда перемешиваются молекулы ДНК, прежде всего, двух родителей. Про комбинативную изменчивость мы говорили, когда была тема мейоз. Так как само половое размножение – взять гены двух организмов и создать новую комбинацию. И это тоже наследственная изменчивость, но не связанная с мутациями.

И напоминаю, **комбинативная** изменчивость в двух точках по ходу полового размножения себя проявляет. Первая точка – это **мейоз** и первое деление мейоза, когда *случайно расходятся парные хромосомы*. А вторая точка – это **оплодотворение**, когда *две гаметы разных родителей случайно встречаются*. Напоминаю, гаметы – генетически отдельные существа.

## Методы генетики

Какие методы использует генетика для того, чтобы изучать те или иные процессы? Методов много и самые древний – **гибридологический метод** – когда идет некое скрещивание. И мы сегодня о менделевском гибридологическом методе поговорим. В частности, о том, какие пункты и какие подходы предложил *Мендель*, чтобы разобраться в таком сложном процессе, как *наследование признаков*.

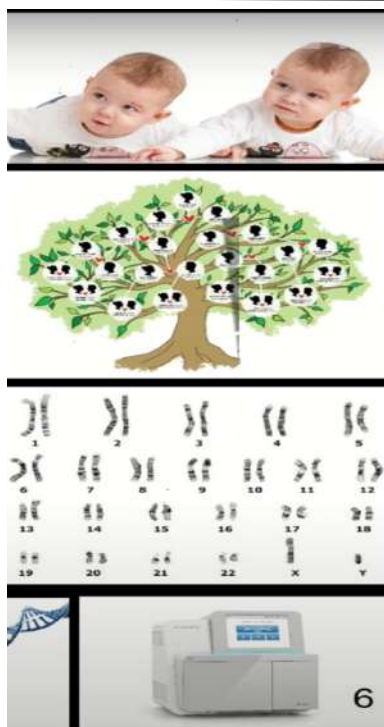


Рисунок 16.7 Методы генетики

- 1) **Гибридологический метод** – метод скрещиваний
- 2) **Генеалогический метод** – анализ родословного древа
- 3) **Близнецовый метод** – анализ вклада генотипа и окружающей среды в формировании фенотипа у однояйцевых близнецов
- 4) **Популяционно-генетический метод** – анализ распределения значений признаков и частот аллелей в популяции

**Близнецовый метод** – это замечательный подарок генетикам. Генетика человека с этого стартовала. Как известно, так называемые *гомозиготные близнецы* генетически на 100% совпадают. Ну и если между ними все же есть отличия, то эти отличия целиком идут за счет модификационной изменчивости. И анализируя близнецов, сравнивая гомозиготных и гетерозиготных близнецов, однояйцевых и двуяйцевых близнецов, мы можем выявить относительный вклад генов и модификационной изменчивости в тот или иной признак. Опять же, о близнецовом методе мы с вами еще поговорим, когда доберемся до генетики человека.

**Популяционно-генетический метод** – это анализ распределения значений признаков и частот аллелей в популяции. Казалось бы, генетика про определенный организм, но она, в то же время, и *основа эволюционного процесса*. Потому что эволюция отбирает те или иные *удачные адаптации*. А адаптации происходят на уровне

возникновения новых мутаций. И можно сказать, что эволюционный процесс – это когда одни аллели побеждают другие. Более того, иногда возникают совсем новые гены и значит новые признаки. Когда доберемся до «эволюции» - там о генах поговорим тоже. И, конечно, поговорим о законе *Харди-Вайнберга*, который через встречаемость аллелей описывает эволюционный процесс.

- 5) **Цитогенетический метод** – изучение хромосомного набора под микроскопом
- 6) **Биохимический метод** – анализ связи нарушений активности белковых молекул (ферментов и др.) и генетических мутаций
- 7) **Молекулярный метод** – определение последовательности нуклеотидов ДНК путем прямой оценки (секвенирование)

**Цитогенетический метод** – это изучение набора хромосом под микроскопом, это тот самый кариотип, о котором я уже упоминал. **Биохимический метод** – анализируем работу генов на уровне ферментов, белков-рецепторов, транспортных белков и сюда же относится анализ конкретных мутаций и иных дефектов.

**Молекулярный метод** – это когда мы наблюдаем конкретную последовательность нуклеотидов – вот тут как раз на рисунке (рис. 16.7) показан аппарат *секвенатор*, который может быстро прочитать всю последовательность АДГЦ и сказать, где, на каком месте стоит какой нуклеотид. Отделить ген от гена – это еще отдельная задача. Помните, там есть промоторы, которые являются точками начала считывания генов. То есть, в этом деле все эти задачи решаемы. Вот как много методов используют генетики. И как правило, в каком-то конкретном научном исследовании часть методов применяется.

Вы, например с помощью **генеалогического метода** выявили какую-то интересную мутацию в какой-то семье. У людей развивается какой-то особенный признак или какая-то очень необычная патология, или изменение работы внутренних органов. А потом на биохимическом и биомолекулярном уровне анализируете, а что, собственно, не так в белке: порой оказывается, что это какая-то точечная мутация – замена одного единственного нуклеотида в конкретном месте гена.

## Изучение наследования

В 1856 году монах католического монастыря Брюнне (Брно, Чехия) *Грегор Мендель* (1822-1884) занялся разведением гороха в саду аббатства с целью изучения **наследования признаков**. Мендель выбрал для работы *горох* не случайно. Это растение имеет множество сортов с разными признаками, у гороха короткий жизненный цикл и большое число крупных семян, опыление цветков легко контролировать – в том числе за счет самоопыления.





*Рисунок 16.8 Грегор Мендель*



*Рисунок 16.9 Музей Менделя в Брно*

Итак, генетика началась с работ *Грегора Менделя*. Данная наука имеет такую точку отсчета. В этом смысле, генетика похожа на теорию эволюции. Тоже такой отец-основатель – это *Чарльз Дарвин*. Но, все-таки, перед Дарвином тоже много чего интересного было. А Мендель, можно сказать, почти с нуля запустил исследования в этой области. Ну и сама фигура Менделя совершенно уникальна. Если у вас будет время, силы и возможности, я очень рекомендую познакомиться с биографией Грегора Менделя. Это очень поучительная история. О том, как человек почти на сорок лет опередил развитие современной ему науки. И, будучи не профессиональным ученым, сделал очень серьезные открытия, очень серьезные методологические находки в этой сфере.

Можно сравнить Грегора Менделя и *Антуана Левенгука*, который, помните, сделал такой прорыв в *микроскопии*. Он тоже не профессионал, суконщик, изобрел эти замечательные линзы и доказывал ученым, что все это работает, и что реально существуют все эти маленькие животные.

С Менделем случилась такая же история. Он не был профессиональным ученым. Он занимался преподаванием. Он был священником, а потом настоятелем монастыря. И, кстати, когда он стал настоятелем монастыря, у него уже не осталось времени на научные исследования. Но тем не менее, по-хорошему, фанатизм к научным исследованиям сыграл огромную роль в его работах. Ему удалось собрать данные, обобщить их и сформулировать концепции, которые оказались потрясающе универсальными.

Итак, Грегор Мендель начал свои работы в середине 19-го века. Происходило это в Моравии. Это часть современной Чехии. Столица Моравии – город Брно. Там и сейчас располагается католический августинский монастырь, где Мендель сначала был послушником, а потом аббатом. Мендель родился в семье фермера – две дочери и сын. Ну и, естественно, на сына большие надежды. Ребенок был умным, но довольно болезненным. Были целые периоды в его жизни, когда он то очень интенсивно учился, то продолжительно болел. Но, все-таки, семья считала, что у него большие задатки, и он будет ученым или юристом, или врачом. Но случилось несчастье. Его отец получил серьезную травму. Семья обеднела. И платить за обучение было невозможно. И тогда Мендель в возрасте 21 года принял решение пойти в монастырь стать послушником, а потом и священником. И это был способ получить бесплатное образование. То есть, он много чем пожертвовал для того, чтобы достичь какого-то уровня в современных научных знаниях. Он интересовался и *математикой*, и *физикой*, и *биологией*. Но при этом был профессиональным священником. И сфера *богословия* ему явно была не чужда.

Эксперименты в области наследования он проводил в течении 14-15 лет. То есть, с 30 – и до 46 лет. А после этого он стал настоятелем монастыря. И ему уже некогда было заниматься научными работами.



Рисунок 16.10 Памятник Грегору Менделю 1910 года

Законы Менделя были переоткрыты к 1900 году. Основные вехи научных работ Менделя:

- 1) **Гибридологический метод**
- 2) **«Законы Менделя»:** количественное описание наследования
- 3) **Существование «единиц наследственности»** (Anlagen – «задатки», идея дискретности наследования – термин «гены», 1909).
- 4) Предсказал диплоидность и мейоз (**«редукционное деление»**)
- 5) Яйцеклетка оплодотворяется только одной мужской гаметой
- 6) На основе работ с анализирующим скрещиванием предсказал **генетическое определение пола.**

В 1865 году Мендель сделал научные доклады. А в 1866 году опубликовал все материалы в виде научных статей. Ну и дальше уже, к сожалению, наукой почти не занимался. Тем-не менее то, что сделал Мендель, оказалось колоссально значимо. Его работы далеко не сразу оценили. Из тех рецензий, которые он получил на свои исследования, только пара была благожелательная. Остальные звучали примерно так, как реакция *Английского Королевского общества* на работы Антуана Левенгука: мол, тут какой-то непрофессионал лезет в научные сферы, и, конечно, то, что он получил, интересно, но как-то не очень вызывает доверие.

Уже в конце 19-века, когда общее течение науки дошло до понимания того, как можно исследовать *передачу признаков из поколения в поколения*, когда много ученых стали работать в генетической сфере, оказалось, что значительное количество самых *базовых законов, закономерностей*, тридцать лет назад написал это самый моравский священник Грегор Мендель. И буквально за десять лет имя Менделя стало всемирно известным. И в 1910 году был открыт в Брно памятник, у стен монастыря он стоит, и на памятнике надпись «Мое время еще придет!». То есть, работы Менделя в свое время недооценили, но научные знания не имеют срока давности, и прошли годы, и законы Менделя сейчас встретите в любом школьном учебнике.

Что, собственно, сделал Мендель, работая, прежде всего, на растениях гороха? Во-первых, он придумал, как все это исследовать. Это то, что называют **гибридологический метод**. Повторюсь, в науке часто объектом изучения является что-то очень сложное. И вот как можно с этой сложностью справиться? А давайте попытаемся максимально упростить ситуацию. И может быть тогда, в этом максимально простом варианте, мы хоть что-нибудь поймем. И, поняв какие-то базовые закономерности, дальше начнем усложнять нашу систему и исследовать что-то более тонкое, более сложное.

Так вот, Мендель сумел максимально *упростить ситуацию наследования*. Давайте мы будем смотреть не вообще наследование, а выберем один единственный признак, ну или два, или три. Но проще всего – один очень четкий признак. Не количественный, скажем, вес семени растения, а *качественный* – **цвет семени** или **цвет цветка**. Давайте мы будем проводить *много опытов*. Будем *все считать*. Вот эти подходы позволили Менделю увидеть глобальную логику, которая дальше была оформлена, сформулирована. Ну а потом благодарные потомки назвали это первым законом Менделя, второй закон Менделя, третий закон. Понятно, что сам Мендель их так не называл.

Вот так вышло, что законы Менделя – это первое количественное описание самых базовых признаков наследования. Анализируя результаты, Мендель сумел показать, что, действительно, наследование существует. И оно существует как некий *дискретный процесс*, некие кусочки наследования, кусочки информации, которые переходят из поколения в поколения. И значит, есть что-то материальное, что стоит за наследованием. Это священник сказал, но не о душе сказал. А сказал о каком-то факторе – скорее всего, химическом. Единицей наследования он называл *Anlagen* («задатки»). Термин «**гены**» появился только в 1909 году. Но, по сути, Мендель говорил об этих генах. И аллели – варианты генов.

Мендель предсказал, анализируя свои полученные результаты, диплоидность и мейоз. То есть, что гены находятся в двойном количестве, и для того, чтобы происходило половое размножение и число генов хромосом не увеличилось в ряду поколений, нужно при образовании гамет уменьшить число генов вдвое. То есть, смысл мейоза – перейти от  $2n$  набору гамет к  $n$ -гаплоидному набору – то, что еще называется «редукционное деление».

Мендель предположил, что для того, чтобы все это происходило, нужно чтобы *яйцеклетка соединялась только с одним сперматозоидом*. Ну и, кроме того, предсказал что пол наследуется генетически. Потому что тот его раздел работ, который связан с анализирующим скрещиванием, дает соотношение потомков один к одному, явно намекая на деление на самцов и самок в популяции. Вот сколько всего сумел Мендель получить, анализируя свои эксперименты, прежде всего, работы на семенах гороха. И давайте более конкретно скажем о **гибридологическом методе**.

Окраска цветков	Форма семян	Окраска семян	Окраска плодов	Форма плодов	Высота стебля	Расположение цветков
 Пурпурные (фиолетовые)	 Гладкие	 Жёлтые	 Зелёные	 Выпуклые	 Высокие	 Пазушные
 Белые	 Морщинистые	 Зелёные	 Жёлтые	 С перетяжками	 Низкие	 Верхушечные

Рисунок 16.11 Гибридологический метод

1. Исследуем небольшое число признаков: один – **моногибридное** скрещивание; два – **дигибридное**; несколько – **полигибридное**.
2. Рассматриваем **признаки, которые проявляются в двух четких альтернативных формах** (цветки – белые/фиолетовые; семена – желтые / зеленые) – отличия качественные, а не количественные.
3. Тщательно **контролируем процесс оплодотворения** (опыления), отбираем строго определенных родителей.

Все, что здесь перечислено, это, по сути, ноу-хау Менделя. Он первым додумался, как подойти к анализу наследования. Максимально упрощаем, а для этого исследуем небольшое количество признаков, не количественных, а качественных.

На рисунке представлен самый простой вариант: один признак – **моногибридное скрещивание**: цвет цветка пурпурный (фиолетовый) и белый, цвет семядолей, форма семян, окраска семян, окраска плодов, форма плодов, высота стебля, расположение цветков, и так далее. Рассматриваем признаки, которые проявляются в четких формах – качественные. Можно изучать и количественные. Они тоже наследуются. Но там все будет сложнее и, как правило, уже не один ген отвечает, а несколько генов. Есть и варианты полимерного наследования. О них мы тоже будем говорить. Можно изучать *цвет семени* – желтый / зеленый. А можно – *вес семени*. И вес будет, понятно, уже градуированная последовательность. То есть, вес может быть 1 грамм, 1,1 грамм, 1,2 грамма – это тоже наследуется, но более сложным путем.

Поэтому вначале генетики брались за качественные признаки, говорим, альтернативные. Вот цветки – белые и фиолетовые, или цвет семядолей – желтый и зеленый. Это изучать очень удобно.



Тщательно контролируем процесс оплодотворения. Отбираем строго определенных родителей. То есть, ничего не пускаем на самотек. Мендель, работая с горохом, сам опылял все растения, боролся с самоопылением, удаляя тычинки. Представляете, как выглядел молодой монах на участке земли монастыря, когда кисточкой переносил пыльцу с тычинок на пестик, и занимался этим больше 10 лет. Менделю было все равно, что о нем говорили, он в свободное от других занятий время, занимался скрещиванием растений. Провел десятки тысяч экспериментов. Пытался работать не только на горохе, но и на других растениях. Например, «ночная красавица», я про нее еще буду рассказывать. Пытался он также работать на *мышах*, *пчелах*, но наиболее яркие результаты были получены на *горохе*.

- 4) Проводим **много скрещиваний**, все результаты аккуратно **подсчитываем**.
- 5) **Используем организмы, которые имеют быстрый оборот поколений** (горох в условиях Средней Европы дает 3-4 урожая в год; позже генетики переключились на мух дрозофил).
- 6) Начинаем скрещивание с **чистых линий** (сама возможность их выведения доказывает, что признак наследуется).

Мы дальше идем по гибридологическому методу, четвертый пункт – проводим множество скрещиваний и всё считаем. Мендель очень хорошо относился к *математике*. В тот момент, когда он все это делал, статистики, как раздел математики, с теорией относительности, еще практически не существовало. Но то, что нужно сделать много попыток, чтобы увидеть логику, это Менделю было понятно.

Вот вы берете монетку и подбрасываете – орел или решка? И один бросок ни о чем не говорит. И даже десять бросков. У вас может шесть бросков выпасть орел и четыре – решка. Семь раз – орел и три – решка. Но если вы их десять тысяч подбросите, то соотношение будет очень близко к 50/50. Серьезные процессы требуют серьезной статистики, большого числа попыток. Тогда случайные факторы отходят в сторону, и глобальная логика проявляется более четко. И Мендель в своих гибридологических методах применял **статистический анализ**.

Далее, используем организмы, которые имеют быстрый оборот поколений. Мы хотим получить много данных научных, значит нам нужны организмы, которые быстро размножаются. И тот же горох в условиях Моравии дает 3-4 урожая в год – можно провести много скрещиваний. А потом уже, следующее поколение генетиков, на грани 19 – 20 веков, стало работать на *дрозофилах*. Дрозофилы не требуют огорода и посадки семян. Это все растет в лабораториях, в пробирках, на специальной каше с бананами, и там оборот поколения занимает один месяц. Горох – это 2 – 2,5 месяца. *C.elegans* – круглые червячки имеют вообще оборот поколений 10-12 дней. То есть, чем быстрее

организмы размножаются, тем быстрее набираются данные и, собственно, получают материалы для дальнейшего анализа и для дальнейшей работы.

И последний шестой пункт в моем списке – начинаем скрещивание с **ЧИСТЫХ ЛИНИЙ**. Вот понятие «чистые линии» – это отдельная, очень интересная история. И **чистые линии** – это организмы, которые при скрещивании между собой дают один и тот же вариант признаков. То есть, можно вывести растения, чистую линию гороха, у которого будут только фиолетовые цветки и никогда не появятся белые. И можно вывести чистую линию, у которой будут только белые цветки и никогда не появятся фиолетовые.

На генетическом уровне само выведение **чистой линии** по тому или иному признаку говорит, что этот признак наследуется. Если признак не наследуется или наследуется каким-то очень сложным образом, вам эту чистую линию не удастся вывести. Или вы ее будете выводить двадцать лет. Если быстро возникает чистая линия, значит признак, как правило, наследуется просто, за счет одного-двух генов.

Ну и, собственно, селекция растений, часто на неосознаваемом уровне, да и животных тоже, выводит чистые линии. Какая-то порода скота, какой-то сорт растений. Это чистая линия. Если у вас скрещиваются две таксы, то потомство должно получиться такса, а не овчарка. И это чистые линии. Это значит стабилизация генетического набора по основным ключевым признакам.

И еще раз, сам факт того, что мы можем по этому признаку вывести чистую линию, говорит о том, что этот признак наследуется. Мендель для своих работ брал чистые линии и проводил скрещивание.

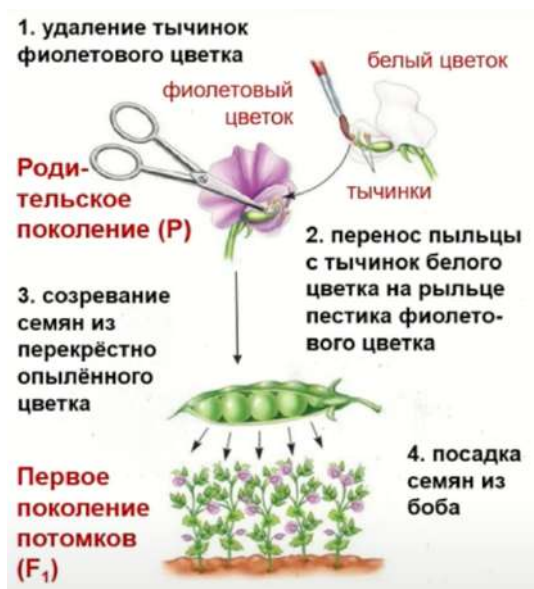


Рисунок 16.12: Эксперимент Менделя (1)

Цветки *садового гороха* обоеполые (содержат как пестик, так и тычинки), самоопыляемые (пыльца попадает на пестик того же цветка), и самоопыление происходит еще в закрытом бутоне. Чтобы *избежать самоопыления*, Мендель удалял незрелые тычинки еще до того, как они начинали производить пыльцу. Затем *помещал пыльцу другого растения на рыльце пестика*. Так Мендель всегда был уверен в происхождении семян.

Поколение **P** – родительские особи.

**F1** – первое поколение потомков (гибриды первого поколения).

**Признак:** окраска цветка: **аллели** – фиолетовый и белый.

Для того, чтобы все контролировать, Мендель опылял растения. Именно в этом случае он мог быть уверен в том, что все контролирует. Контролирует, какие гаметы родителей соединились для того, чтобы получилось потомство. И, собственно, были родители (**P**), были потомки, которые анализировал Мендель, (посмотрите на предыдущий рисунок) – окраска цветка и другие – признаки, а внутри признака – конкретные формы проявления, конкретные аллели, то есть, признак цветка семени, а аллель – фиолетовый или белый.

Что это на самом деле означает? Для того, чтобы возник фиолетовый цвет цветка, нужен специальный белок-фермент, который будет делать соответствующую пигмент. Если этот белок-фермент работает, то будет фиолетовый цветок. А если этот фермент «поломан», не работает, цветок – белый. Таким образом, за каждым признаком, в том числе менделевским, стоит деятельность конкретных белков, а за ними – некое состояние того или иного гена, тот или иной аллель, вариант определенного гена.

Перекрестно опылялись две чистые линии с альтернативными («контрастными») признаками – фиолетовыми и белыми цветками (**P**). Скрещивание двух чистых линий, называется **гибридизацией**, а потомки этих растений – **гибридами** первого поколения. В результате опыления растений с фиолетовыми цветками пыльцой растений с белыми цветками получились *гибриды с фиолетовым цветом венчика: единообразие* гибридов **F1**. Поскольку проявился вариант только одного родительского растения, то получается, что фиолетовый аллель сильнее белого. Обозначим их буквами **A** и **a**, соответственно.

И сейчас будем смотреть работы Менделя на примере: признак – окраска цветка, а варианты аллели будут цветок фиолетовый и цветок белый. Грегор Мендель брал чистую линию с фиолетовыми цветками, чистую линию с белыми цветками, и переносил пыльцу белых на растение фиолетовое. И в первом поколении получились такие растения, у которых все цветки были фиолетовыми. То есть, скрещивание чистых линий белый и фиолетовый дало в первом поколении **единообразие** гибридов **F1** – все цветки фиолетовые. **Доминантный аллель и рецессивный аллель**. В этом обозначении очень

большой и очень глубокий смысл. То, что мы обозначаем фиолетовый цвет и белый одной буквой, говорит о том, что это один и тот же признак. То, что буква большая – доминантный вариант, а малая – рецессивный. Можно вместо «а» взять любую другую букву алфавита или любое другое обозначение. Просто «а» – первая буква, и это удобно.

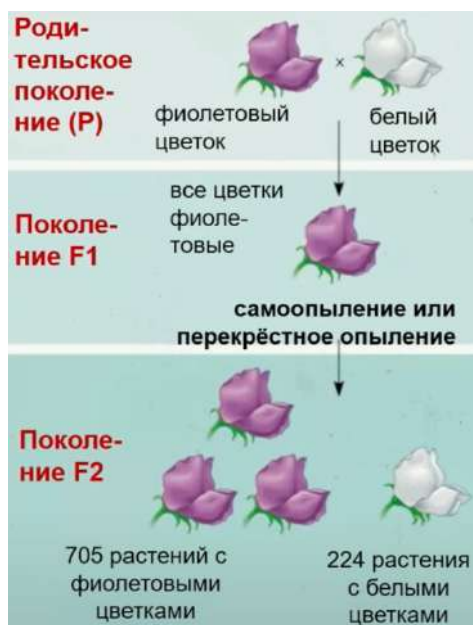


Рисунок 16.13 Эксперимент Менделя (2): доминантные и рецессивные аллели

Проявляющийся в первом поколении более сильный вариант признака **A** назовем – **доминантным**, подавляемый вариант **a** – **рецессивным**. При скрещивании гибридов первого поколения (F1) у их потомков (обозначим как **поколение F2**) вновь проявляются *оба варианта признака родителей P* (белые и фиолетовые цветки) в соотношении **3:1**.

Это означает, что аллель **a** присутствовал у гибридов F1 в скрытой форме – то есть их генотип **Aa** (**диплоидный**,  $2n$ ). Это в свою очередь, позволяет предположить, что генотип родителей тоже должен содержать два аллеля: **AA** и **aa** (**гомозиготный**). Вариант F1 тогда **Aa** – **гетерозиготный**.

Итак **A** – доминантный вариант, **a** – рецессивный вариант, и в первом поколении всегда гибриды имеют одинаковый цвет цветков – *единообразие первого поколения*. И потом это было переформулировано как **первый закон Менделя**. И, казалось бы, уже не плохо. Мы доказали: цвет цветков наследуется, один аллель сильнее, чем другой – он его побеждает.

Но для Менделя это было только началом его исследований. И дальше он взял гибриды первого поколения (фиолетовый), скрестил эти гибриды, и во втором **поколении F2** получил расщепление **3:1**. В одном из его экспериментов он получил 705 растений с фиолетовыми цветками, и 224 растения с белыми цветками. Естественно

идеального совпадения 3:1 не будет (это как бросание монетки), это статистика, но соотношение просматривается 3:1 в самых разных экспериментах. Ну и Мендель, обобщая полученные результаты, именно это соотношение выделил и подчеркнул.

Расщепление гибридов второго поколения в соотношении 3:1 по фенотипу, то есть, 75% – доминантный фенотип, 25% – рецессивный. Потом уже данный вывод был переформулирован во **второй закон Менделя**.

Дальше мне хочется вот что подчеркнуть. Этот рассказ, который вы сейчас слышали – это, по сути, исходные данные Менделя. Представьте себе, человек сажает горох, скрещивает, считает цвет семян и цвет цветков, и ничего не знает о ДНК, о диплоидности, но он получил в первом поколении единообразие, а во втором – расщепление 3:1. И дальше Мендель сел и стал думать – представьте себе - и что же он придумал? И так, у нас были две чистые линии – фиолетовая и белая. Первое поколение – гибрид – все фиолетовые. Казалось бы, белый аллель исчез. Могло бы так случиться, что фиолетовый просто разрушает белый и остается только фиолетовый. Но нет, он не исчез. Потому что, когда мы скрещиваем гибриды первого поколения, в следующем поколении опять появляются белые. Получается, что фиолетовый аллель в первом поколении белый не разрушает, но «отталкивает» его куда-то. Белый остается в скрытом состоянии. И потом он все же проявляется у 25% потомков во втором поколении.

Берем А и а – чистые линии. И в первом поколении получается не только А, но и а – где-то в скрытой форме. Потому что проявляется уже во втором поколении. И получается, что *каждое растение содержит не один аллель, а как минимум два*. Получается, что **генотип** (набор генов вида первого поколения) – **Аа**. То есть, имеем **диплоидность**. И диплоидность – самый простой вариант. Вообще, могло бы оказаться, что там **триплоидность**, **тетраплоидность**, но Мендель из всех возможных вариантов постоянно выбирал самый простой. И он указал, что раз рецессивный аллель проявляется во втором поколении, значит в первом поколении гибридов он есть в скрытом состоянии, и значит генотип Аа. Получается, что набор диплоидный. Раз он диплоидный у гибридов первого поколения, значит и все остальные, как минимум, тоже должны быть диплоидными. Значит и родители должны быть диплоидными. Значит родители чистой линии – это не просто **Аа**. Та чистая линия, которая фиолетовая **АА** – диплоидный набор. Чистый линия, которая белая – **аа** – тоже диплоидный набор. То есть, Мендель придумал **диплоид**.

Итак, еще раз закрепим эту логику объяснения. *Горох* имеет **диплоидный набор хромосом**, и каждый признак записан в генотипе при помощи **двух аллелей**. Если аллели одинаковые (**АА** или **аа**), организм называется **гомозиготным**, если разные (**Аа**) – **гетерозиготным**. Аллели взаимодействуют друг с другом. В случае гороха Менделя наблюдается **полное доминирование** одного аллеля («доминантного») над другим («рецессивным»). Наличие хотя бы одного доминантного аллеля (**Аа** или **АА**) приводит



к развитию доминантного (фиолетового) фенотипа. Рецессивный фенотип (белые цветки) развивается только у рецессивной гомозиготы (**aa**). Но почему генотип остается диплоидным?

Посмотрите, родители P – **AA** и **aa**. Дальше поколение F1 – **Aa**. Если оба аллеля одинаковы такой организм – *гомозиготный*. Если аллели разные – *гетерозиготный* вариант. Гомозигота может быть доминантная или рецессивная. Это в ситуации полного доминирования. Будет еще не полное доминирование, но об этом я еще отдельно расскажу. В случае второго поколения мы можем предположить, что при фенотипе фиолетовом, генотип может быть **Aa** или **AA**. В случае белого цветка генотип – только **aa**. Вот диплоидность.

Но дальше есть еще одна проблема. Чтобы получилось следующее поколение, нужно соединение половых клеток. Но если эти половые клетки соединятся, то они объединят генетический материал. Если одна половая клетка **AA**, а вторая – **aa**, то в следующем поколении будет уже четыре аллеля, а еще в следующем – восемь, а еще в следующем – шестнадцать и так далее, и получается снежный ком. И Мендель понял, что это нереальная ситуация. Число аллелей должно оставаться стабильным.

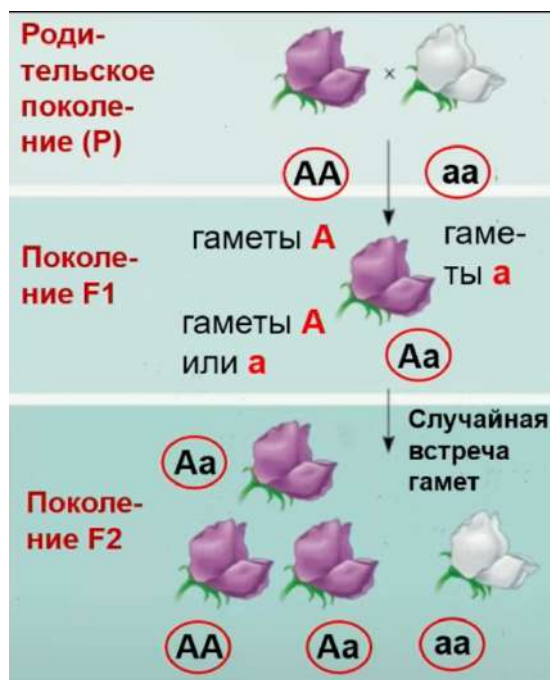


Рисунок 16.14 Правило чистоты гамет и его связь с мейозом

Для сохранения диплоидности генотипа в ряду поколений Мендель предложил «гипотезу чистоты гамет»: в половые клетки попадает только один аллель из гомологичной пары. И когда гаметы случайно встречаются (одна мужская и одна женская – вновь гипотеза Менделя), диплоидный набор восстанавливается. То есть, Мендель,

подсчитывая признаки потомства гороха, смог догадаться о существовании **мейоза** («**редукционного деления**»), превращающего диплоидный набор в гаплоидный.

Мендель предположил, что в каждую половую клетку попадает только один аллель из пары, отсюда и чистота гамет. То есть, нет гетерозиготного варианта. Для Менделя это была *гипотеза*. Сейчас это уже «**правило чистоты гамет**», и это правило, по сути, отражает процесс мейоза. Ведь смысл мейоза – *перевести диплоидный набор в гаплоидный* для того, чтобы дальше при оплодотворении опять восстановился диплоидный набор. И гипотеза чистоты гамет говорит именно об этом. Если мы ее принимаем, а Мендель ее принял, и мы знаем, что это – правда, то родитель **AA** образует гамету **A**. Один вариант – один генотип. Родитель **aa** образует гамету **a**. Когда они соединяются, то получается **гетерозигота Aa**, которое по фенотипу доминантное. И, стало быть, получаются фиолетовые цветки.

A дальше очень интересно, потому что **Aa** – гетерозигота, и дает уже два типа гамет: или **A**, или **a**. И они встречаются при образовании второго поколения. И вот тут опять вопрос: а как они встречаются?

**При гомозиготном генотипе все гаметы одинаковы, при гетерозиготном – два варианта.** В ходе размножения F1 эти варианты случайно встречаются и дают: 25% – генотип **AA**, 50% – **Aa**, 25% исходов – **aa**. То есть, **расщепление по фенотипу – 3:1, по генотипу 1:2:1**).

Мендель предположил, что, во-первых, *гаметы встречаются случайно*, и, во-вторых, что *женская половая клетка сливается с мужской половой клеткой*. И вот если это правда, то тогда мы можем получить случайное перемешивание. По фенотипу соотношение будет 3:1 – 75% – фиолетовые, 25% – белые. То есть, все это можно записать чередуя, перемешивая гаметы.

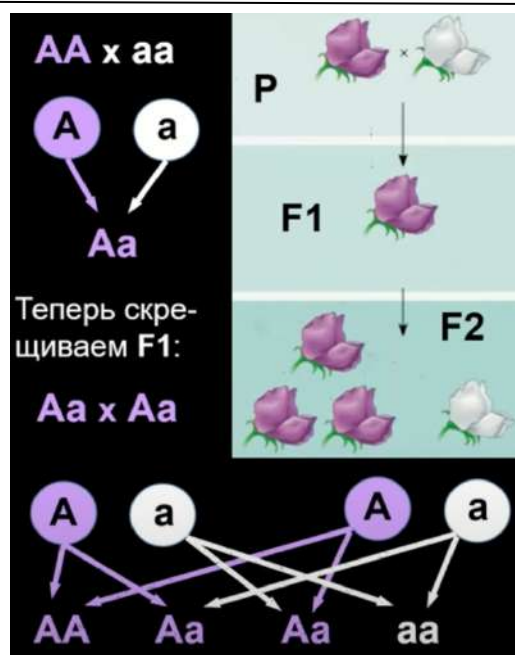


Рисунок 16.15 Законы Менделя (моногибридное скрещивание)

### 1-й закон Менделя – закон единообразия гибридов первого поколения

При скрещивании чистых линий P, обладающих альтернативными вариантами признака, у потомков F1 наблюдается проявление только одного из вариантов.

### 2-й закон Менделя – закон расщепления гибридов второго поколения.

При скрещивании гибридов первого поколения F1 у потомков F2 наблюдается расщепление вариантов признака по фенотипу в соотношении 3:1.

Родители чистой линии дают гаметы одного типа и гетерозиготу. А эта гетерозигота дает уже два типа гамет. И эти два типа гамет случайно встречаются. И еще раз, **расщепление по фенотипу** получается в соотношении 3:1, а вот **расщепление по генотипу** 1:2:1, потому что 25% – доминантная гомозигота, 25% в – рецессивная, и 50% – гетерозиготная. Вот самые базовые работы, выводы Менделя, которые благодарные потомки назвали 1-м и 2-м законами Менделя.

При жизни *Грегор Мендель* почти не получил признания. Моментом рождения генетики можно считать 1900 год, когда голландец *Гуго де Фриз*, немец *Карл Корренс* и австриец *Эрих Чермак* независимо друг от друга изучили работы Менделя, провели собственные опыты по скрещиванию растений и подтвердили его результаты.

Сам термин «**генетика**» введен английским биологом *Уильямом Бэтсоном* в 1906 году. Слово это образовано от греческого «**genesis**», что означает «происхождение». Термин «**ген**» введен еще позже, в 1909 году датчанином *Вильгельмом Йоханнсенем*.



Грегор Меньель



Карл Корренс



Гуго де Фриз



Эрих Чермак

*Рисунок 16.16 Ученые у истоков генетики*

## Лекция 17. Неполное доминирование. Дигибридное скрещивание. Решение задач.

Вспомним моногибридное скрещивание:

1-й закон Менделя. Закон единообразия гибридов первого поколения. При скрещивании чистых линий P, обладающих альтернативными вариантами признака, у потомков F1 наблюдается проявление только одного из вариантов.

2-й закон Менделя. Закон расщепления гибридов второго поколения. При скрещивании гибридов первого поколения F1 у потомков F2 наблюдается расщепление вариантов признака по фенотипу в соотношении 3:1, по генотипу 1:2:1.

### Дигибридное скрещивание

Мы переходим теперь к дигибридному скрещиванию. На прошлой лекции мы познакомились с законами Менделя и с гибридологическим методом *Грегора Менделя*, который по праву является основателем не просто современной генетики, а вообще генетики.

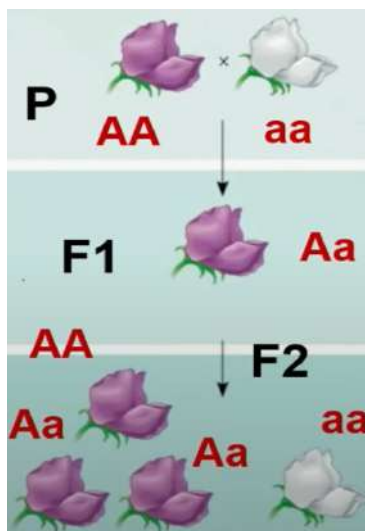


Рисунок 17.1 Законы Менделя

Сегодня мы пойдем глубже, дальше. Ну и, в частности, мы начнем вот с какого момента. Ясно, что **фенотип** и **генотип** очень плотно связаны. И если вы знаете какой генотип, то тогда вы можете рассчитать какой фенотип. А вот в случае фенотипа, все несколько сложнее. И в зависимости от того, какой фенотип достался, вы не всегда понимаете, что за генотип прячется внутри организма.



Знание генотипа позволяет определить фенотип, но в обратном направлении работает не всегда: если фенотип рецессивный, то генотип **aa**, а вот если доминантный – то генотип может быть **AA** или **Aa**.

## Анализирующее скрещивание

Как выяснить генотип? Используется **анализирующее скрещивание** исследуемой особи с рецессивной гомозиготой. Два исхода: расщепления по фенотипу не происходит (**AA**), либо расщепление 1:1 (**Aa**).

Самая простая ситуация, когда фенотип рецессивный. И тогда, скажем, все семена у гороха зеленые, значит генотип будет **aa** – тут все просто. А вот если фенотип доминантный – желтые семена гороха. Здесь возможны два исхода. Генотип может быть **AA** или **Aa**. То есть, доминантная *гомозигота* или *гетерозигота*. Как это узнать? Как это проверить?

Это интересно и с фундаментальной точки зрения, и конечно, практические задачи, прежде всего в области селекции, тоже решаются тогда, когда вы понимаете, что там прячется внутри конкретной коровы или овцы. Еще *Мендель* предложил прием, который позволяет узнать, а какой же генотип у доминантного фенотипа. И этот прием он назвал **анализирующее скрещивание**. Берется организм, который исследуется, скрещивается с рецессивной гомозиготой **aa**. И получаются два возможных варианта расщепления.

В первом варианте расщепления как такового нет. И тогда получается, что изучаемый организм – **гомозигота AA**. Ну и все потомство – это гетерозиготы **Aa**.

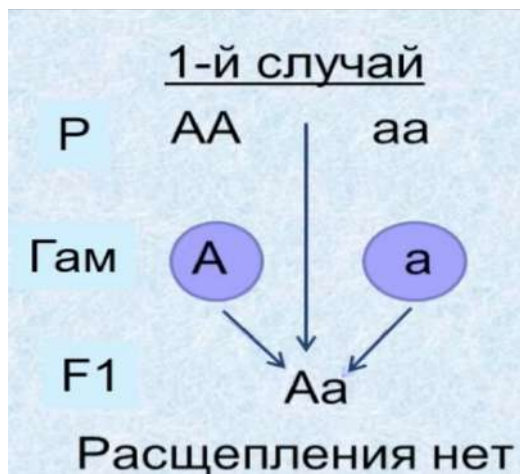


Рисунок 17.2 Анализирующее скрещивание (1-й случай)

А вот во втором случае происходит расщепление 1:1, и если это так, то наш изучаемый организм – **гетерозигота Aa**. Он дает два типа гамет **A** и **a**. Они с равной



начинаем анализировать **моногибридное скрещивание**, мы видим очень небольшое число возможных исходов.

**Итого при полном доминировании возникает шесть вариантов исходов моногибридного скрещивания:**

- 1)  $AA \times AA =$  у потомства все фенотипы доминантные, все генотипы  $AA$
- 2)  $AA \times Aa =$  у потомства все фенотипы доминантные, генотипы  $AA$  или  $Aa$  (1:1)
- 3)  $AA \times aa =$  у потомства все фенотипы доминантные, все генотипы  $Aa$ , один из случаев анализирующего скрещивания.

Говорят «6 вариантов исходов», то есть, как могут встретиться разные генотипы и что потом получается у потомков по генотипу, по фенотипу. И мы все шесть вариантов методично пройдем.

И вот первые три варианта для начала. Один из организмов – доминантная *гомозигота*  $AA$ . Естественно, в этом случае по фенотипу все потомство тоже будет доминантное, единообразное, по генотипу возможны варианты, в зависимости от того, какой второй организм – он  $AA$  или  $aa$ , и здесь тоже единообразие по генотипу и фенотипу. А вот если второй организм – *гетерозигота*, то получается расщепление по генотипу 1:1. Вот тот самый вариант анализирующего скрещивания.

- 4)  $Aa \times Aa =$  расщепление фенотипов 3:1, генотипов 1:2:1 (2-й закон Менделя)
- 5)  $Aa \times aa =$  расщепление фенотипов и генотипов 1:1, второй из случаев анализирующего скрещивания
- 6)  $aa \times aa =$  у потомства все фенотипы рецессивные, все генотипы  $aa$ .

Три следующих исхода – они более красивые и сложные, и как раз это будет встреча гетерозигот и расщепление 3:1 по фенотипу, и 1:2:1 по генотипу. Это как раз **2-й закон Менделя**. Дальше  $Aa$  и рецессивная гомозигота – это будет анализирующее скрещивание.

И самый незатейливый вариант, так же, как и первый случай, встречаются *две одинаковые гомозиготы*. В первом случае, две доминантные гомозиготы, во втором случае две – рецессивные. И, естественно и по фенотипу, и по генотипу никакого расщепления не происходит.

Если вы начинаете решать генетические задачи на моногибридное скрещивание, очень большой процесс генетических задач оказываются каким-то из этих шести вариантов. Это можно сравнить с игрой в крестики-нолики на сравнительной небольшой доске, 3x3, так сказать, детсадовский вариант. Поэтому данные варианты вы должны различать внутри той или иной генетической задачи.

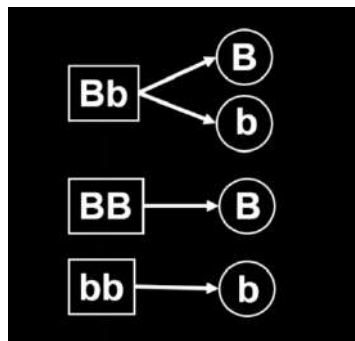


Рисунок 17.5 Типы гамет особей с разными генотипами

Давайте попробуем ответить на вопрос, сколько типов гамет образуют особи с генотипом  $Bb$ , с генотипом  $BB$ , с генотипом  $bb$ ?

1. Особь с генотипом  $Bb$  может образовать гаметы  $B$  или  $b$ , то есть, 2 типа.
2. Особь с генотипом  $BB$  может образовать только гаметы  $B$ , то есть, 1 тип.
3. Особь с генотипом  $bb$  (как и  $BB$ ) может образовать только гаметы  $b$ , 1 тип.

Далее будут примеры генетических задач, которые я хотел бы сегодня обсудить. Есть такая группы генетических задач на олимпиадах, на ЕГЭ, когда нужно просто определить: а сколько типов гамет образует особь с определенным генотипом? И здесь варианты гомозигот, гетерозигот, и понятно, что гомозиготы (2 и 3, например) образуют одинаковое количество, без вариантов. А гетерозиготы образуют 2 варианта гамет (первый пример). И в каждую гамету попадает, в данном случае, либо  $B$ , либо  $b$ , доминантная, либо рецессивная аллель, и собственно, дальше они могут случайно перемешиваться.

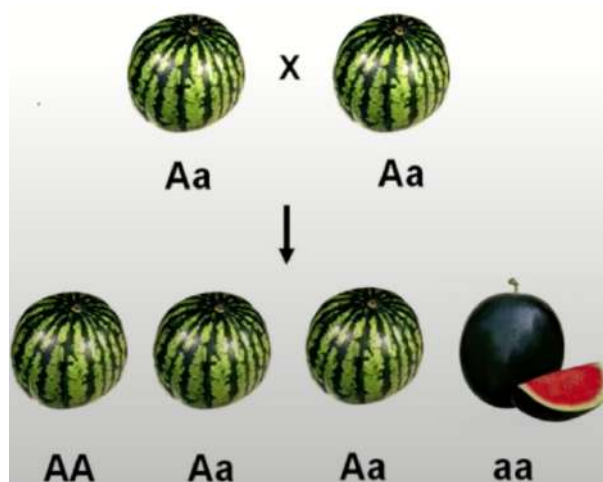


Рисунок 17.6 Задача 1: окрас арбуза

Гладкая окраска арбузов наследуется как рецессивный признак. Какое потомство получится от скрещивания двух гетерозиготных растений с полосатыми плодами? Перед нами классическая ситуация 2-го закона Менделя: расщепление 3:1 (25% плодов с гладкой окраской). Соответственно есть рецессивная гомозигота. **Какое потомство получится от скрещивания двух гетерозиготных растений с полосатыми плодами?** Гетерозигота полосатая – Аа. А – это аллель, которая дает полоски, и если гетерозиготное растение, то Аа. фенотип полосатый, а внутри спрятан аллель, который дает окраску, то по 2-му закону Менделя расщепление однозначно будет 3:1. В этой задаче вообще нет никаких тайн, неожиданностей, это просто изложение ситуации, которая напрямую относится ко 2-му закону Менделя.

подавляющее большинство таких задач вписывается в один из шести представленных выше вариантов. Исключение – *летальные рецессивные аллели*, когда генотип **aa** не позволяет появиться на свет потомству (об этом еще поговорим).

Задачи:

1) Рецессивную гомозиготу скрестили с гетерозиготой. Каков будет результат скрещивания (расщепление по генотипу и фенотипу)?

2) В скрещивании участвуют только организмы с гомозиготными генотипами. Каким будет расщепление потомства по генотипу и фенотипу при всех вариантах их скрещивания?

3) При каком варианте скрещивания все фенотипы одинаковы, а генотипы расщепляются в отношении 1:1?

Здесь некоторые другие примеры задач. Тоже мы ищем шесть вариантов, о которых я сказал, хотя шесть вариантов не исчерпывают все разнообразие ситуации. Пока мы с вами находимся в самой простой области. Прочитаем первую задачу: Рецессивную гомозиготу – значит **aa**, скрестили с гетерозиготой – значит **Aa**. Каков будет результат скрещивания (расщепление по генотипу и фенотипу)? И вспоминаем: это по сути вариант анализирующего скрещивания

**aa** x **Aa** = 1:1 по генотипу и фенотипу

Вторая задача: В скрещивании участвуют только организмы с гомозиготными генотипами – **аа**, гомозиготные генотипы – это или **AA** или **Aa**. Каким будет расщепление потомства по генотипу и фенотипу при всех вариантах их скрещивания? То есть, вы должны аккуратно перебрать все варианты, а это вариант либо два доминантных, гомозиготных генотипов встречаются, либо два рецессивных генотипа встречаются, и здесь в первом и третьем случае – единообразие, или второй вариант – анализирующее скрещивание, когда по фенотипу все одинаково, а по генотипу расщепление 1:1.



**AA x AA или AA x aa или aa x aa**

Третья задача: при каком варианте скрещивания все фенотипы одинаковы, а генотипы расщепляются в отношении 1:1? Опять-таки, это все вписывается в один из шести стандартных вариантов и это встреча:

**AA x Aa**

То есть, здесь получается внешне по фенотипу все одинаковы, а внутри прячется рецессивный аллель у половины потомства. Расщепление по генотипу получается 50/50.

Продолжаем решение задач:

4) При скрещивании гибридов первого поколения получено 205 зеленых семян гороха и 589 желтых семян. Каковы генотипы гибридов F1, а также их родителей (P)?

5) В ходе анализирующего скрещивания получено 308 зеленых семян гороха и 295 желтых семян. Каковы генотипы родителей? Каким будет расщепление потомства, если скрестить растения, выросшие из желтых семян?

Примеры эти из области не очень затейливого моногибридного скрещивания. Здесь ситуация, когда в условии задачи уже дано конкретное количество потомков. Здесь важно понимать, что, когда вы проводите реальный эксперимент, конечно, не будет точно 3:1 или 1:1 или еще какая-то пропорция. Будет приблизительно совпадать эти цифры, то есть будет **приблизительное соотношение**. Потому, что в природе все эти гаметы случайно тасуются, случайно встречаются. Но если проводить большое количество наблюдений и считать большое количество потомков, все равно пропорция явно будет рассматриваться. Поэтому, читаем: при скрещивании гибридов первого поколения получено 205 зеленых семян гороха и 589 желтых семян – ну это явно 3:1. Каковы генотипы гибридов F1? Так, 3:1 – значит две гетерозиготы, а также их родителей (P) – это классическая история с менделевским скрещиванием. Отношение здесь 3:1, следовательно F1 – это **Aa x Aa**, родители P гомозиготы **AA x aa**. Когда родители – гомозиготы, а соответственно F1 – это две гетерозиготы.

Дальше задача пятая. В ходе анализирующего скрещивания – так, наверное, 1:1 – получено 308 зеленых семян гороха и 295 желтых семян – да, точно 1:1. Каковы генотипы родителей? Каким будет расщепление потомства, если скрестить растения, выросшие из желтых семян? Отношение 1:1, следовательно родители – это **Aa x aa**. Если скрестить **Aa x Aa**, то получим расщепление по 2-му закону Менделя.

Так, родители 1:1 и генотипы будут Aa и aa, т.е. рецессивная гомозигота, и дальше мы скрещиваем вот эти Aa x Aa, которые выросли из желтых семян. Получаем классическое расщепление по 2-му закону Менделя 3:1. Вот, собственно, пока ничего сложного нет. А вот дальше посмотрим более сложный пример.

## Резус-фактор



Резус	Антигены
Rh (+)	
Rh (-)	

Рисунок 17.7 Резус / антигены

*Резус-фактор крови человека* – особый белок, который присутствует (Rh+ доминантный аллель) либо отсутствует (Rh- рецессивный аллель) на эритроцитах. Резус – положительная кровь – это генотип **Rh+ Rh+** либо **Rh+ Rh-**. Задачи:

1) Резус-положительный мужчина и резус- отрицательная женщина имеют детей как с резус-положительной, так и с резус-отрицательной кровью. Каковы генотипы родителей?

2) Могут ли у родителей с резус-положительной кровью быть резус-отрицательные дети? В случае каких генотипов?

Это пример, требующий понимания физиологических механизмов. Это примеры с резус-факторами. Хотя, с другой стороны, в принципе, наследование резус-фактора – это, все-таки, довольно простая ситуация. Что такое резус-фактор? Это такой белок, который может появляться на поверхности эритроцитов. Эволюционно этот белок связан с *защитой от токсоплазмы*. В принципе, мы видим, что не у всех людей этот белок присутствует, но, если он присутствует, мы говорим резус-положительная кровь. И есть ген, который обозначается как **Rh+** и который продуцирует этот резус – положительный белок. И если этот белок присутствует на поверхности эритроцитов, не важно гомозиготный это вариант или гетерозиготный, то мы все равно говорим *резус-положительная кровь*.

Но этот белок может отсутствовать в стандартной форме в связи с поломкой, мутацией гена. Тогда такой аллель называем **резус-минус Rh-**. И резус-отрицательная кровь будет, если человеку достался **Rh-** и от мамы, и от папы, то есть, рецессивная гомозигота.

Резус-положительная кровь – доминантная гомозигота, либо гетерозигота, а резус-отрицательная кровь – рецессивная гомозигота. На самом, деле очень похожи на желтые и зеленые семена гороха.

Теперь читаем задачу: резус-положительный мужчина и резус-отрицательная женщина. Так, резус-отрицательный – это **Rh-**, а вот резус-положительный – это не понятно, потому что он может быть гомозиготой, а может быть и гетерозиготой – суть анализирующего скрещивания. Так вот эти резус-положительный мужчина и резус-отрицательная женщина имеют детей как с резус-положительной, так и с резус-отрицательной кровью. То есть, мужчина и часть его детей – с резус-отрицательной кровью, значит он гетерозигота. По сути получается:

Решение: мужчина гетерозиготен **Rh+ Rh-**, женщина гомозиготна **Rh-Rh-**.

Это опять пример анализирующего скрещивания. Но в случае людей вы не можете получить 200 или 400 потомков, а мы просто говорим, есть дети вот с таким признаком, но раз они появились, значит соответствующее сочетание есть, оно присутствует внутри клеток на хранении.

Вторая задача: могут ли у родителей с резус-положительной кровью быть резус-отрицательные дети? В случае каких генотипов? Так, резус-отрицательные дети у резус-положительных родителей, конечно, могут быть, если оба родителя гетерозиготны.

Решение: если оба родителя гетерозиготны **Rh+ Rh-**, то с вероятностью 25% ребенок будет резус-отрицательный

И тогда, мы получаем ситуацию по 2-му закону Менделя, если в гаметы попали **Rh-** и у мамы, и у папы. Вот, собственно, решение ненамного сложнее предыдущих задач.

3) Каковы по генотипу и фенотипу будут дети двух родителей с резус-отрицательной кровью?

4) У родителей с резус-положительной кровью родился первый ребенок, и он резус-положительный. Что мы можем сказать о генотипе родителей? Сколько нужно родить детей, чтобы выяснить точный генотип родителей?

Итак, третья задача. Здесь получаем ситуацию, когда рецессивные гомозиготы встречаются. Ну и собственно:

Решение: все дети будут тоже резус-отрицательные **Rh-Rh-** (и по фенотипу, и по генотипу вариации не происходит)

Четвертая задача: родителей с резус-положительной кровью родился первый ребенок – резус-положительный. Что мы можем сказать о генотипе родителей? Ну, если по фенотипу доминантный вариант и родители доминантные, то на самом деле, вариантов возможных родительского генотипа может быть много. Вот, посмотрите.

Решение: родители могут быть

**Rh+ Rh+ x Rh+ Rh+ (100%)**

**Rh+ Rh+ x Rh+ Rh- (100%)**

**Rh+ Rh+ x Rh- Rh- (100%)**

**Rh+ Rh- x Rh+ Rh- (75%)**

**Rh+ Rh- x Rh- Rh- (50%)**

Получается целых *пять вариантов*. И здесь и доминантная гомозигота (первая строчка у обоих), и доминантная гомозигота только у одного родителя (вторая строчка), но все равно 100% детей резус-положительный. Если оба родителя гетерозиготы, то резус-положительная кровь будет у 75% детей. Ну а если это что-то вроде анализирующего скрещивания, то тогда будет соотношение 50/50. Но исходя из условий задачи, последнюю строчку мы вычеркиваем, потому что здесь один из родителей резус-отрицательный, и оставляем в качестве правильного ответа только первые четыре строчки.

Сколько нужно родить детей, чтобы выяснить точный генотип родителей? Здесь в данной задаче такая подковырка. Потому что сколько не рожай, все равно со 100% вероятностью генотип не определишь. Каждая проба – бросание монеты. 10 раз бросить. 10 раз выпадет решка. Но это не значит, что у монеты нет орла. Ответ – бесконечное количество – что невозможно.

### Летальные гены

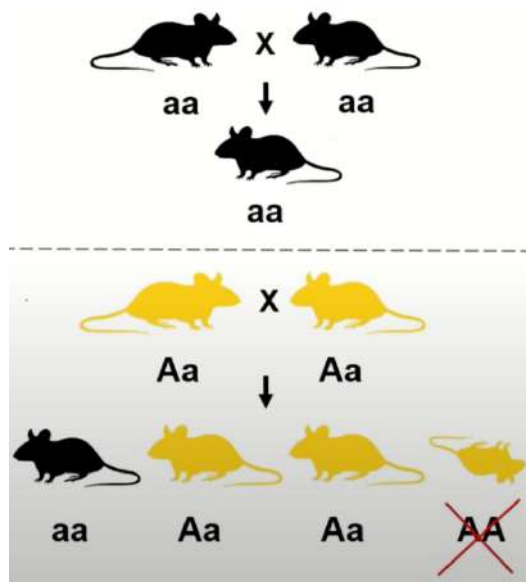


Рисунок 17.8 Задача на летальные гены

При скрещивании между собой черных мышей всегда получается черное потомство. При скрещивании между собой желтых мышей одна треть оказывается черной, а две трети – желтой. Как можно объяснить эти результаты?

Черные мыши являются гомозиготными, так как все их потомство единообразно. Желтые мыши – гетерозиготны, поскольку в их потомстве наблюдается расщепление. Так как гетерозиготные особи несут доминантный признак, то аллель желтой окраски доминирует. Следовательно, **aa** – черная окраска, а **Aa** – желтая окраска.

Это очень нестандартный вариант. Даже в случае моногибридного скрещивания, часто в нем ошибаются. Он связан с историей, когда один из генотипов **летальный**. При скрещивании между собой желтых мышей – одна треть оказывается черной, а две трети – желтой. То есть, черные мыши даже в популяциях, если они все черные – а это значит точно не гетерозигота, черные мыши – гомозиготные, и значит у них еще есть рецессивный аллель. Черные получаются **aa**. Желтые, выходит, гетерозиготные, раз они при скрещивании дают еще и черное потомство. И дальше, смотрите – одна треть оказывается черной, а две трети – желтой. Это отличается от 3:1. Получается 2:1. И вот как раз соотношение 2:1 указывает на то, что доминантный вариант, то есть, доминантная гомозигота **AA** – это **летальный вариант**. То есть, эмбрион не развивается. Как правило, что-нибудь происходит с внутренними органами. Иногда сбой на самых ранних фазах развития эмбриона, когда не формируется бластула или гастрюла. Но если вы встречаете в задачах соотношение не 1:1, не 3:1, а 2:1, то с очень большой вероятностью это вариант **летального генотипа, летального набора генов**, именно **AA**. И тогда выживают гетерозиготы **Aa** и гомозигота **aa** – *черная*. А гетерозиготы, понятное дело, *желтые*.

При скрещивании желтых мышей между собой расщепление в их потомстве отличается от классического по Менделю. Можно заключить поэтому, что особи **AA**, гомозиготные по доминанте, не выживают. Такая интересная добавка. Кроме соотношения 1:1, 3:1 и все потомки одинаковые, еще может быть соотношение 2:1, и история, иллюстрирующая подобную ситуацию, видна на рисунке (рис. 17.10).

## Аллельные взаимодействия



Рисунок 17.9 Доминирование / неполное доминирование

Аллельные взаимодействия:



### 1. Полное доминирование

### 2. Неполное доминирование (ночная красавица *Mirabilis jalapa*).

### 3. Кодоминирование (группы крови).

При неполном доминировании гетерозигота имеет промежуточный фенотип (чистые линии **пурпурная** и **белая** дают **розовые** цветки), а расщепление гибридов F<sub>2</sub> не только по генотипу, но и по фенотипу происходит в соотношении 1:2:1. Аллели в этом случае корректнее обозначать, скажем, **a1** и **a2**.

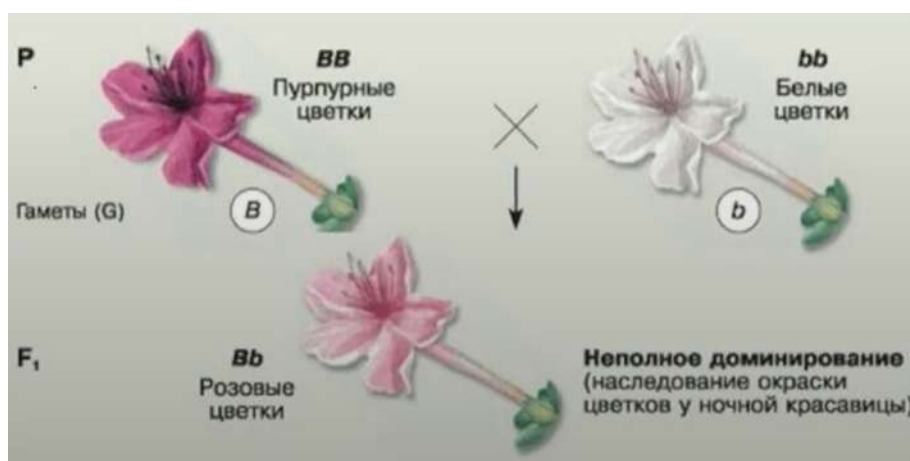


Рисунок 17.10 Неполное доминирование

Теперь, в рамках моногибридного скрещивания, перейдем к еще более сложному варианту – варианту **неполного доминирования** и еще **кодоминированию**, которые мы сейчас дополнительно рассмотрим. То есть, до этого мы с вами говорили о ситуации **полного доминирования**, когда  $Aa$ . Бывает еще неполное доминирование, когда возникает промежуточный фенотип у гетерозиготы – не черный, не белый, а серый, или не красный, не белый, а розовый. Бывает еще и кодоминирование, тогда каждая аллель проявляется вполне полноценно. В качестве примера приведу группу человека.

Пока рассмотрим вариант неполного доминирования. Вот на рисунке (рис. 17.9) полное доминирование: белый + красный, у гетерозиготы – красный. А при неполном доминировании розовый – промежуточный фенотип. Это как правило означает, что вот есть ген, который вырабатывает некий белок. И доминантный аллель – это активно функционирующий ген белка, а рецессивный – это сломанный ген. И получается, условно, если активно функционируют оба гена  $AA$ , то белка окажется 1 мг на 1 кг веса, и от этого будет максимальной некая функция, ну например – окраска. А если будет только один ген работать, то есть гетерозигота  $Aa$ , то белка окажется в 2 раза меньше – 0,5 мг на 1 кг веса, и какая-то функция – работа ферменты или чувствительность к препарату или та же самая окраска – будет выражена ровно на половину.

На самом деле ситуации неполного доминирования очень часто возникают. Ну и классический пример – это окраска цветов, то есть фермент, который делает соответствующие красители. Если оба аллеля активны, то – красный; а если только один – гетерозигота, то получается розовый. Ну и в этом случае, в первом поколении фенотип будет промежуточный, а во втором поколении случится очень интересная штука. Расщепление по фенотипу и по генотипу окажется одинаковым, и это будет 1:2:1. То есть, в данном случае: 25% – красные цветы, 25% – белые, 50% – гетерозигота **Aa** – розовые. И в случае неполного доминирования анализирующее скрещивание оказывается ненужным, потому что в этом случае фенотип однозначно говорит о генотипе. Открыто неполное доминирование было на растениях: *ночная красавица* *Mirabilis jalapa*, *львиный зев*, *ягоды земляники*.

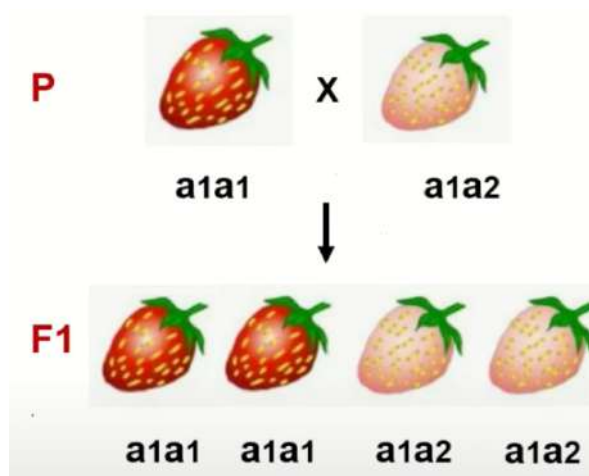


Рисунок 17.11 Неполное доминирование у растений

У земляники красный цвет плода неполно доминирует над белым. Какое потомство получится от скрещивания растения с красными плодами с растением, имеющем розовые плоды?

Итак,  **$a1a1$**  – красные плоды,  **$a1a2$**  – розовые плоды. При скрещивании гомо- и гетерозиготного растений у потомков произойдет расщепление по фенотипу в соотношении 1:1 (одинаковое число растений с красными и розовыми плодами).

Вот еще несколько примеров. Ягоды земляники бывают красные, белые, а промежуточный вариант  **$a1a2$**  – розовые. Кстати, про  **$a1a2$** . До этого момента мы с вами использовали для обозначения аллелей большую и малую буквы (**Aa**, **Bb**,...), и я на прошлой лекции говорил, если мы это делаем, то по сути, за счет большой буквы мы подчеркиваем то, что данный аллель – доминанта. Но если у нас неполное доминирование, то строго говоря, большие и малые буквы использовать уже не верно. Мы должны использовать буквы одинакового размера – либо обе большие, либо обе малые. Чтобы показать, что это все-таки они разные, добавляется коэффициент.

Поэтому часто в учебниках можете и заглавные буквы видеть, и это за ошибку не считается, если вы описываете, что А – красный, а – белый, и при этом неполное доминирование. Но логичнее и по смыслу правильнее в данном случае использовать две малые буквы и коэффициенты  $a_1$  и  $a_2$ . Или  $a_1$  – это красный цвет,  $a_2$  – белый цвет, гетерозигота будет розовая. То, что букочки маленькие как раз подчеркивает **равенство аллелей**.

Ну и в следующем примере для того, чтобы подчеркнуть цвет ягод земляники, как раз этот прием и используется. Опять-таки, в задачах ЕГЭ вы можете встретить и это тоже. И когда вы видите что-то вроде  $a_1a_2$  или какие-то другие коэффициенты рядом с обозначением аллеля, то это в явной форме вам показывает, что здесь **неполное доминирование**. И с такой подсказкой решать подобны задачи легче.

Итак, видим задачу: у земляники красный цвет неполно доминирует над белым. Какое потомство получится от скрещивания растения с красными плодами с растением, имеющем розовые плоды? Так, красный –  $a_1a_1$ , розовые  $a_1a_2$  – гетерозигота. Но, по сути, это что-то вроде анализирующего скрещивания, потому что розовый даст два типа гамет, а красный – только один. Ну и расщепление по генотипу, фенотипу 1:1, и половина окажется красной, а половина – розовой.

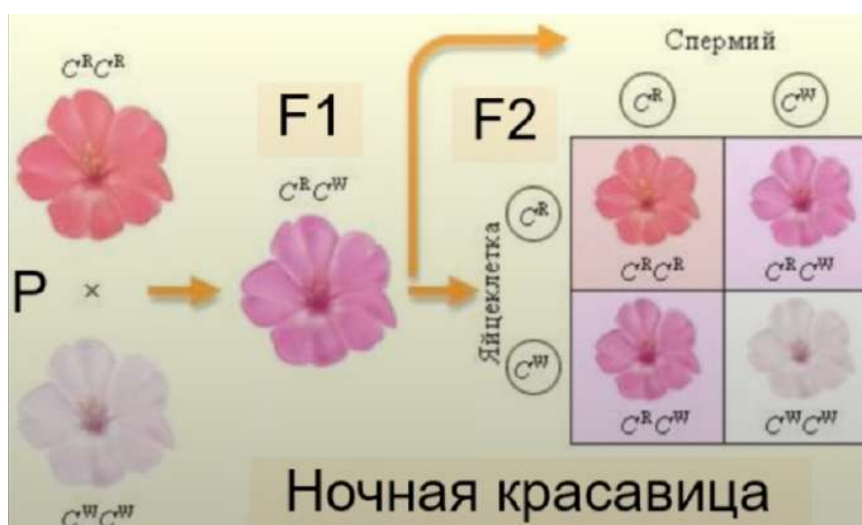


Рисунок 17.12 Пример: ночная красавица



Рисунок 17.13 Пример: львиный зев

Вот еще примеры неполного доминирования. *Львиный зев* и *ночная красавица*. И если вы посмотрите, здесь как раз используются буквы с коэффициентом. Пурпурный одной буквой, белый – другой, и дальше идет само скрещивание и расщепление, еще раз 1:2:1 – один красный, два розовых и один белый.



Рисунок 17.14 Неполное доминирование: норка

Вот неполное доминирование у животных. Здесь обозначены аллели большими и малыми буквами, но поскольку расщепление 1:2:1, то вы понимаете – это неполное доминирование. Еще одна добавка к разным вариантам расщепления. Бывает 3:1 – это классическое менделевский вариант – полное доминирование. 2:1 – вариант летальный аллель (А – желтые, черные мышки). 1:2:1 – это неполное доминирование. И на рисунке норки, соответственно, черные, белые, а есть и серые – их называют серые с темным крестом. И при скрещивании гетерозигот: 25% – темные, 25% – белые, 50% – серые.

Еще в качестве примера можно вспомнить, что потомство красного быка и белой коровы имеет *рыжий цвет*. С какой вероятностью в поколении F<sub>2</sub> опять появятся белые и красные животные? Сколько процентов животных будет рыжими? В потомстве F<sub>2</sub> появятся и красные, и белые, но 50/50. То есть, соотношение 1:2:1 характерно и для задач про цвет коровы.

При **неполном доминировании** в потомстве появляются **промежуточные фенотипы** (у человека – серповидно-клеточная анемия; в гетерозиготных эритроцитах в равных долях нормальный и измененный гемоглобин). Одна из классических историй – **серповидно-клеточная анемия**, когда один из генов гемоглобина сломан, и возникает несколько другой гемоглобин, и гетерозигота вполне жизнеспособна, но половина молекул гемоглобина имеют измененную структуру. Это немного ухудшает свойство эритроцитов, но зато защищает малярии.

В случае гомозиготы очень часто это *летальный вариант*. И получается, что **серповидно-клеточная анемия** – это пример *неполного доминирования*, да еще, порой, с летальным исходом. Даже гетерозигота, как известно, при **серповидно-клеточной анемии** очень плохо переносит подъем в высоту, и тогда эритроциты могут мгновенно переходить из нормальной дисковидной в более жесткую форму, и будут хуже проходить через капилляры.

Во всяком случае, ситуация серповидно-клеточной анемии – это пример неполного доминирования, и у гетерозигот встречается в равном количестве и *нормальный гемоглобин*, и *измененный*. Там буквально имеет место **точечная мутация**.



*Рисунок 17.15 Кодоминирование: группы крови и черепаховые кошки*

Далее у нас на очереди **кодоминирование**. При этом типе аллельного взаимодействия *оба аллеля проявляются в организме в полной мере*. Пример – **черепаховые кошки**, у которых проявляется окраска в виде пятен рыжего и черного цвета. Есть вариант **ОО** (orange) – появление рыжего окраса; вариант **оо** – нет рыжего, есть черный; вариант **Оо** – черепаховый окрас (только кошки, так как сцеплено с X-хромосомой).

Кодоминирование – отдельная очень интересная история, когда оба аллеля проявляются в организме в полной мере. То есть, не возникает какой-то смешанный признак, а вот отдельно существует такое проявление, связанное с первым аллелем, и отдельно существует связанное с другим аллелем.

Ну и получается, что у кошек рыжий цвет связан с определенным аллелем – orange – **ОО**. И если гомозигота, то кошка – рыжая. Если **оо**, то рыжего цвета нет, но проявляется черный – кошка черная. А вот гетерозигота – она с черными и рыжими пятнами – *черепаховый окрас*. И мы к этому примеру еще с вами вернемся, когда будем говорить о половых хромосомах, потому что черепаховый окрас кошек сцеплен с полом – появляется только у кошек. Коты только в особых ситуациях, когда, например, измененный генотип, и там 2X-хромосомы и 1Y-хромосома. А так обычно черепаховыми



являются именно кошки, и возможен вариант вот такой гетерозиготы **Oo**, и мы видим как черные, так и рыжие пятна на шерсти.

Для наследования *групп крови человека* характерен **множественный аллелизм**, при котором в популяции встречаются не 2 аллеля, а 3 ( $I^O, I^A, I^B$ ). Их сочетание дет разнообразие групп крови по основной системе **ABO**.

Группы крови	Антигены	Антитела	Генные локусы	Генотип	Взаимодействие генов
I (O)	-	$\alpha, \beta$	$I^O$	$I^O I^O$	рецессивность
II (A)	A	$\beta$	$I^A$	$I^A I^A, I^A I^O$	доминирование
III (B)	B	$\alpha$	$I^B$	$I^B I^B, I^B I^O$	доминирование
IV (AB)	A, B	-	$I^A, I^B$	$I^A I^B$	кодоминирование

Рисунок 17.16 Группы крови человека

Вроде бы мы говорим, всего лишь о моногибридном скрещивании, но тем не менее, в случае основных групп крови здесь мы видим у человека не 2 аллеля, а целых 3 аллеля. Это отдельная идея, которой нужно проникнуться. 2 аллеля вовсе не обязательно могут быть. Может быть 3, 4 и большее количество вариантов. По сути, каждый раз, когда происходит мутация, есть шанс, что возникнет новый аллель и будет закреплен в ходе эволюции или в ходе селекции.

Ну и на самом деле, отличие между аллелем и мутацией достаточно тонкое, и сами генетики иногда спорят об этом. Но, как правило, считается если какой-то вариант генов встречается в популяции с вероятностью выше 5%, то можно говорить об аллеле. Ну а если ниже – то это еще мутация. Как вы понимаете, что все это достаточно условно.

Во всяком случае, **ген может принимать не одну, не две формы, а порой много форм**. И тогда этот множественный аллелизм создает еще большее разнообразие потомства. И классические группы человека I, II, III, IV основаны на взаимодействии встреч трех аллелей – нулевой, аллель A и аллель B. Их сочетание дает **четыре группы крови** (рис. 17.16).

Генотип: Первая группа крови – это  $I^O I^O$ . Вторая группа крови –  $I^A I^A I^O$ . Третья группа крови –  $I^B I^B I^O$ . Четвертая группа крови –  $I^A I^B$ . Из этого описания мы видим, что *нулевой вариант аллеля является рецессивным*. Варианты A и B являются

*доминантными*. Поэтому вторая и третья группы, даже если гетерозиготы с нулевым аллелем, то все равно вторая или третья группа крови – это *полное доминирование*. А вот вариант *кодоминирования*, о котором мы сейчас говорим, проявляется в случае четвертой группы крови, когда антиген А и антиген В присутствуют на поверхности эритроцитов. Ну и что за антигены А и В, я уже немного рассказывал в разделе «Общая биология» в лекции, посвященной углеводам.

Вариант **А** и вариант **В** – доминирующие, вариант **О** – рецессивный. Поэтому в данном примере ситуация кодоминирования относится только к сочетанию **АВ** – то есть, IV группы крови. И эти варианты ОАВ – это **олигосахариды**, это все находится в мембране эритроцитов и создаются при помощи специальных ферментов.

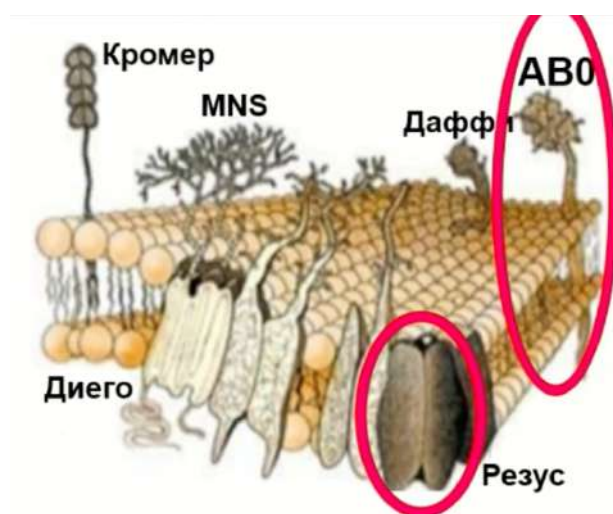


Рисунок 17.17 Поверхность эритроцита

По системе **АВО** все группы крови определяются *полисахаридами*, присоединенными к мембране эритроцита. Присоединение этих последовательностей осуществляют **гликозилтрансферазы**. Это особые ферменты (**А-трансфераза** и **В-трансфераза**), аминокислотная последовательность которых закодирована аллелями.

То есть, нужен базовый вариант олигосахарида, к которому дальше могут присоединяться дополнительные моносахариды с помощью ферментов **А-трансфераза** и **В-трансфераза**. Вот эти гликозилтрансферазы описываются вариантами  $I^A I^B$  генов. И если гликозилтрансферазы поломаны, а у них есть общий участок, который соответственно, может быть изменен генетически. И тогда, перенос дополнительного моносахарида на олигосахаридную цепочку и происходит.

Группа крови О с немодифицированными **Н-антигенами** обусловлена делецией **гуанина-258** вблизи *N-конца*, что приводит к исчезновению активности **гликозилтрансфераз**. Кроме системы **АВО** есть много других антигенов на поверхности эритроцита, например, резус-фактор.








Группа крови	A	B	AB	O
Антигены на эритроцитах	 Только антигены A	 Только антигены B	 Антигены A и B	 Нет антигенов A и B
Антитела в плазме	 Только антитела b	 Только антитела a	NONE. Нет антител a и b	 Антитела a и b

Рисунок 17.18 Группы крови

И эта OAB – это так называемая основная группа крови. А вообще у человека целых 43 системы описаны, открыты, которые характеризуют поверхность эритроцитов. **Резус-фактор** тоже относится к этой команде из 43 вариантов. Ну и I, II, III, IV группы крови – основная классификация по группам крови – они наиболее известны, потому что именно эти олигосахариды, то есть, поверхностные антигены эритроцитов встречаются в очень большом количестве, и это может быть значимо при переливании крови. Ну и поэтому очень важно для *физиологии*, и для *генетики*, и для *медицины*. Поэтому я уделяю время этим основным группам крови.

Итак, есть два фермента, которые создают соответствующие олигосахариды. Вопрос: какие группы крови могут проявиться у потомства, если оба родителя:

1-й группы (только 1-я)

2-й группы (1-я 2-я)

3-й группы (1-я и 3-я)

4-й группы (2-я, 3-я и 4-я в соотношении 1:1:2)

Получается, что мы можем некоторое количество задач на эту тему придумать. Вот отсылка к лекции по общей биологии, где я характеризовал соответствующие олигосахариды. Вот несколько незатейливых задач.

1) Оба родителя имеют первую группу крови. Какие группы крови будет иметь их потомство?

Ну если 1-я группа крови, тогда вариант  $I^O I^O$ , и у потомства тоже только 1-я группа.

2) Вторая группа крови у обоих родителей?

Они могут оказаться оба гетерозиготными, и тогда есть вероятность появления 1-й группы крови. А так, конечно, потомство будет иметь вторую группу крови.

3) Если оба родителя 3-я группа крови, то аналогичная история.

Основной вариант – это тоже третья группа, там, где будет В – вариант. Но если оба родителя гетерозиготны  $B^O$  - есть шанс, что появится **OO** – то есть 1-я группа крови.

4) Ну и самый сложный вариант: оба родителя 4-й группы крови – АВ?

Тогда мы получим вариант кодоминирования. Примерно такой же по пропорциям, как неполное доминирование и расщепление – 1:1:2. И если по нашей табличке 25% – вторая группа крови **AA**, 25% – третья группа крови **BB**, и 50% – четвертая группа крови – **AB**.

5) Один родитель имеет 1-ю группу крови, второй – 4-ю. Каким будет расщепление их потомства по группам крови?

Так, 1-я группа – **OO**, вторая группа крови **AB**, и варианты либо **AO**, либо **BO**, в равной пропорции. То есть, вторая и третья группы (50% – 2-я группа **AO**, 50% – 3-я группа **BO**).

6) Один родитель имеет 2-ю группу крови, второй – 3-ю группу. У них появился на свет ребенок с 1-й группой. Каким окажется расщепление потомства этой пары по группам крови? (**AO** x **BO**)

Если один родитель имеет 2-ю группу, а второй родитель – 3-я, и у них ребенок с 1-й группой крови, то есть **OO**. Что будет дальше с потомством этой пары? Если ребенок **OO**, то оба родителя гетерозиготы – **AO** и **BO**, и их расщепление будет с вероятностью 25% – 1-я группа, 25% – 2-я группа, 25% – 3-я группа, 25% – 4-я группа. Тоже можно построить маленькую **решеточку Пеннетта** и увидеть, как это все получается и как тасуются все гены. И в данном случае, мы получаем что-то вроде скрещивания двух гетерозигот, но с кодоминированием и поэтому получается *4 варианта и по генотипу, и по фенотипу*.

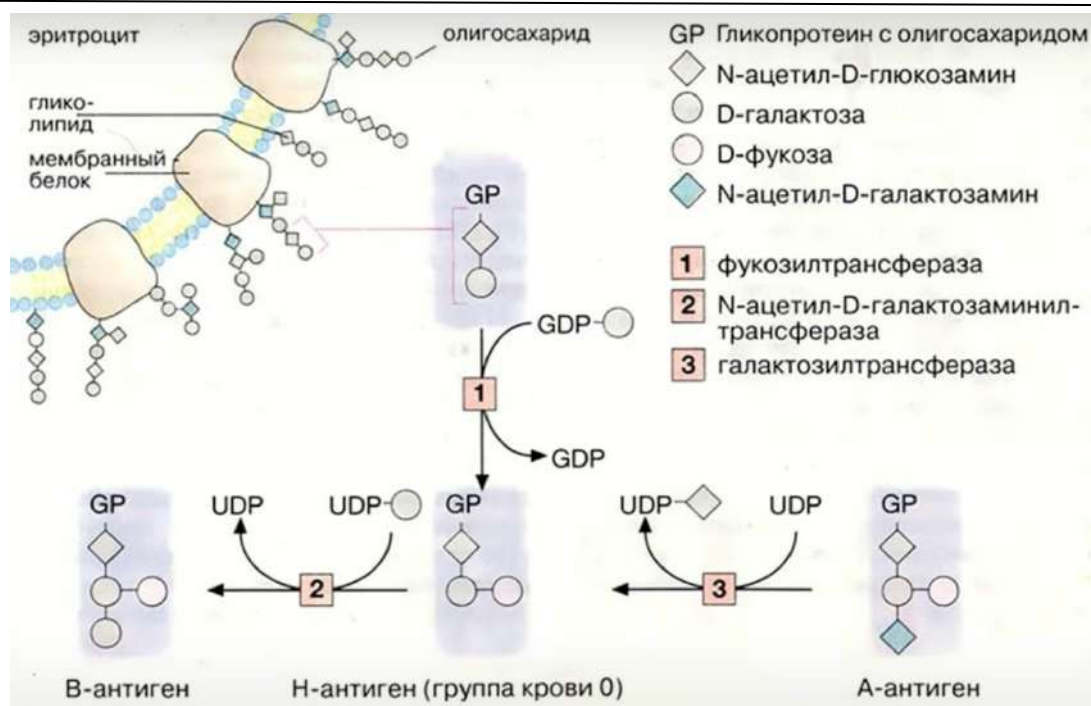


Рисунок 17.19. Группы крови (схема добавки к олигосахаридной цепочке)

Вот рисунок, где показано как базовой олигосахаридной цепочке добавляются или **D-фукоза** или **N-ацетил-галактозамин**:

1-я группа (OO): 40% N-ацетил-глюкозамин + галактоза + фукоза  
(универсальный донор)

2-я группа (AO, AA): 40% + фукоза (анти-B)

3-я группа (BO, BB): 16% + N-ацетил-галактозамин (анти-A)

4-я группа (AB): 4% (универсальный акцептор)

Итак, базовая олигосахаридная цепочка – здесь три молекулы N-ацетил-глюкозамин + галактоза + фруктоза. И вот первый фермент может добавить еще одну фукозу, и получится вариант A (на рисунка справа A-антиген). Ну а второй фермент может добавить N-ацетил-галактозамин вариант B (на рисунке слева B-антиген). Ну и здесь показано, с какой вероятностью встречаются разные группы крови в человеческой европейской популяции: 40% – 1-я группа, 40% – 2-я, 16% – 3-я, 4% – 4-я.

С точки зрения медицины важно то, что 1-я группа крови является **универсальным донором**. То есть, эти эритроциты можно переливать любой группе крови. Важно только убрать плазму. И поскольку нет антигенов, *агглютинация* (слипание эритроцитов) *не произойдет*.



А 4-я группа крови является **универсальным акцептором**. Почему? Потому что в крови 4-й группы крови нет антител ни к А, ни к В и *агглютинация не произойдет*, не важно какой группе крови перелить.

Вот что это за антитела, которые наряду с антигенами OAB присутствуют в крови. То есть, антигены, особенно активные антигены А и В – на поверхности эритроцитов. А вот анти-А, анти-В – то, что называется еще агглютинины – они в плазме. Что это? А это антитела, которые формируют организм ребенка к олигосахаридным цепочкам.

Группа крови (фенотип)	Генотипы	Антигены	Антитела к антигенам ABO в сыворотке
		Агглютиногены	
A	AA, AO	A	анти-B
B	BB, BO	B	анти-A
AB	AB	A и B	Нет
O	OO	H	анти-A и анти-B

Рисунок 17.20 Агглютиногены

А вот этот рисунок (рис. 17.21) описывает ситуацию, когда 2-й группе ошибочно перелили 3-ю: **агглютинация** («склеивание») за счет IgM.

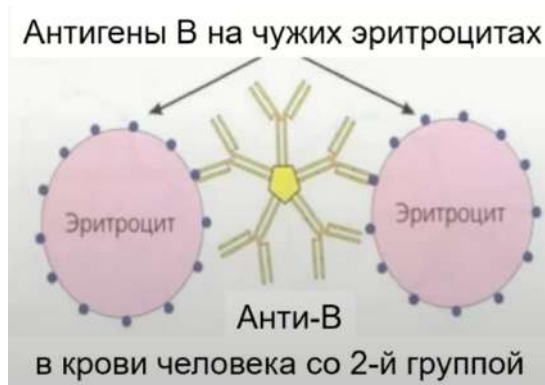


Рисунок 17.21 Агглютинация

У нас была лекция, посвященная иммунной системе, и я там рассказывал про **образование антител**. И каждая группа антител образуется при помощи В-клеток. И В-клетки образуют антитела к каким-то молекулам, только если этих молекул нет в организме. Чтобы это происходило, существует специальная процедура – **негативная селекция**, которая происходит в красном костном мозге при созревании В-клеток. И если В-клетка реагирует на что-то свое, то запускается гибель этой клетки, то, что называется **апоптоз**.

Ну и получается: если у человека 4-я группа крови, то антигены А и В ему внутренне присущи. Поэтому те варианты лимфоцитов, которые могли бы продуцировать соответствующие антитела, просто выбиваются. Если антител нет, и поэтому группа крови может принимать любые эритроциты. Она универсальный приемник. А вот в случае 1-й группы крови сохраняется возможность формировать и те, и другие антитела. И в крови ребенка уже к 4 годам, эти антител, как правило, обнаруживаются.

Откуда они появляются – отдельный вопрос. Олигосахариды аналогичные тем олигосахаридам, которые на поверхности наших эритроцитов, то есть, этим вот цепочкам N-ацетил-глюкозамин + галактоза + фукоза, или еще одна фукоза, или еще N-ацетил-галактозамин. Эти цепочки «подбрасывает» к нам в кровоток наша кишечная микрофлора.

И если эти цепочки чужие хранили соответствующие варианты (клоны лимфоцитов), то возникают анти-А и анти-В, причем возникают в такой серьезной пентамерной форме. То есть, видите, здесь они еще собраны в такую звездочку, и те их участки – Y-кообразные, которые реагируют на А и В, оказываются снаружи. Подобного рода **пентамеры** – их называют **иммуноглобулины М**. Они в том случае, если неправильно перелить кровь, приводят к слипанию отдельных эритроцитов. Это называется, еще раз закрепим, **реакция склеивания – агглютинация**. И она может иметь отдельные серьезные последствия.

Понимание того, что есть группы крови и что кровь надо переливать своей группе, а не чужой, пришло всерьез в начале 20-го века. За эти исследования было вручено несколько Нобелевских премий.

В этой теме смешивается **генетика, физиология, биохимия**, ну и, кроме того, **эволюционный процесс**, потому что, как правило, оказывается, что все поверхностные молекулы, которые находятся на эритроцитах, повышают *устойчивость к тем или иным заболеваниям*.

И я уже сказал, что резус-фактор связан с устойчивостью токсоплазмоза. **Токсоплазма** – это возбудитель, похожий на малярийный плазмодий, и мы о нем обязательно поговорим, когда доберемся до зоологии, до простейших. А если мы говорим про А, В, про основные группы крови, то оказывается, что они создают дополнительную устойчивость к кишечным инфекциям, к инфекциям дыхательных путей, к инфекциям половых путей. Эволюция в свое время отбирала эти варианты. Ну они теперь укрывают мембраны наших эритроцитов.

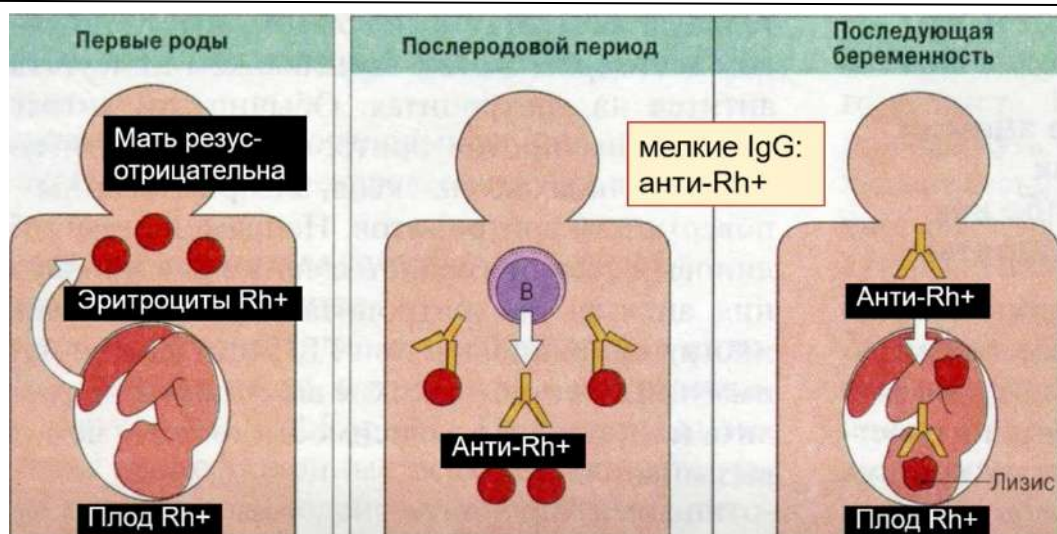


Рисунок 17.22 Гемолитическая болезнь новорожденных (резус-конфликт)

В случаях резус-факторов тоже есть проблема, хоть и не такая острая, как проблема переливания крови. Потому что с конфликтом при переливании крови можно столкнуться очень легко и часто. Все-таки, встречаемость разных групп крови очень велика. Но есть и похожая история с резус-фактором, так называемый **резус-конфликт**.

Резус-конфликт возникает, если мам **резус-отрицательна**, а дети – **резус-положительны** (отец резус-положителен). Тогда при первой беременности (первые роды) могут появиться **антитела к резус-фактору** (IgG, мономеры), которые при последующих беременностях способны атаковать плаценту и эмбрион. И вот эти антитела при повторной беременности, если ребенок будет опять резус-положительный, могут атаковать плаценту и самого ребенка. И могут возникать тяжелые ситуации, вплоть до выкидыша, прекращения беременности, и при этом те антитела, которые анти-резус, плавают в крови – мономеры, не в пентамерной форме, как в случае основных типов крови, не звездочка, а отдельная У-образная молекула. Это называется **иммуноглобулин G**. И вот такой форме антитела могут даже проходить через плаценту и атаковать ребенка.

Пентамеры основных групп крови через плацентарный барьер не проходят. Поэтому, к счастью, конфликта между мамой и ребенком по основной группе крови практически не бывает. Хотя, конечно, есть такие варианты патологии плаценты, когда это все равно случается. Но, как правило, нет. А вот резус-конфликт – гораздо более частая история. Ну и если появились эти анти-резус, антитела, они могут атаковать ребенка, если очередная беременность опять дает резус-положительный эмбриона.

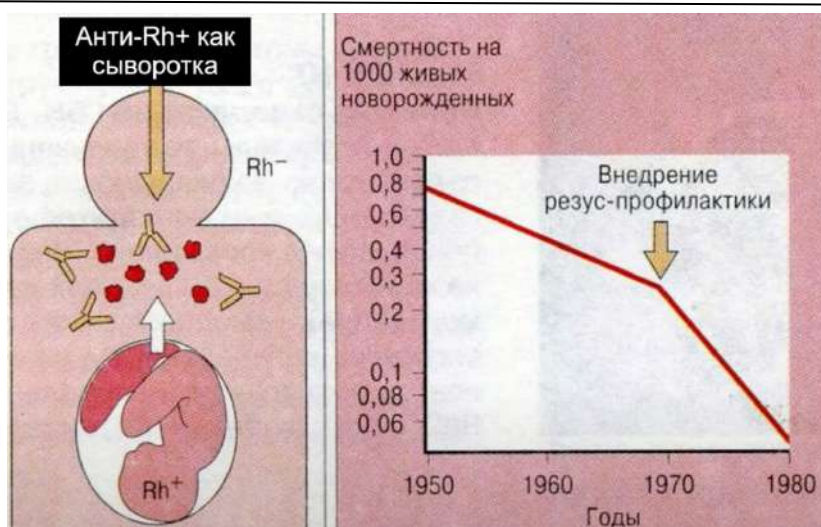


Рисунок 17.23 Резус-профилактика: введение сразу после родов антител («сыворотки») к резус-фактору

Встречаемость резус-отрицательных в популяции: 16%, носители гена – 48%. И посмотрите график. В середине 20-го века, почти каждый тысячный младенец погибал от резус-конфликта. Потом доля погибших уменьшилась в 3 раза к семидесятым годам, но в 1970 году уже всё поняли про эти антитела к резус-фактору и стали использовать так называемую резус-профилактику. И на данный момент гибель младенцев от резус-конфликта практически сведена к нулю.

Что это за **резус-профилактика**? Вот женщина забеременела. У нее берут на анализ кровь и говорят: вы резус-отрицательны, значит есть шанс резус-конфликта. Если резус-положительная женщина, вообще дальше никаких проблем. Но резус-отрицательный, есть вероятность резус-конфликта. А кто у нас папа? Давайте посмотрим, какая у него кровь. Если папа тоже резус-отрицательный, то все дети будут резус-отрицательные. И опять никакого резус-конфликта не будет. Но если папа резус-положительный, вот тогда вероятность существует.

Антитела сыворотки к резус-фактору связывают его, исключают антигенное влияние Rh+ на иммунную систему матери, и ее собственные антитела не формируются. Такую женщину отдельно мониторят во время беременности. И в момент родов ей вводятся антитела к резус-фактору. То есть, по сути, сыворотку. Эти же анти-резусы, антитела, но как лекарственный препарат. Зачем? А в тот момент, когда пойдут роды и эритроциты ребенка попадут, возможно, в мамину кровь, вот эти антитела из сыворотки сядут на эритроциты и не позволят собственной иммунной системе матери увидеть резус антигена. Как бы закроют резус-фактор от иммунной системы мамы. И собственные антитела не сформируются, и при следующей беременности опять резус-конфликт возникнет с гораздо меньшей вероятностью. И опять будут все это отслеживать. Во

всяком случае, реэус-профилактика сейчас – необходимый элемент ведения женщин во время беременности.

## Дигибридное скрещивание: 3-й закон Менделя

Дигибридным называется скрещивание, при котором рассматривается наследование двух признаков. В самом простом случае они кодируются генами, расположенными в разных хромосомах. Тогда при дигибридном скрещивании наследование обоих признаков осуществляется независимо друг от друга (**3-й закон Менделя**). То есть, 1-й и 2-й законы Менделя выполняются: в F1 все потомки единообразны, а в F2 расщепление по каждому из признаков идет в соотношении 3:1. Классический пример: окраска (A/a) и поверхность (B/b) семян *гороха*.

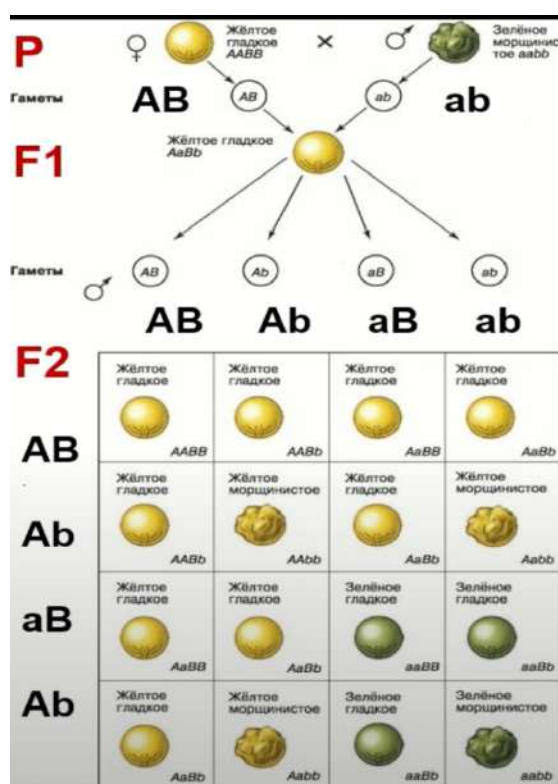


Рисунок 17.24 Дигибридное скрещивание

А сегодня мы с вами закончим дигибридным скрещиванием. И мы видим на рисунке табличку, которая показывает желтые, *гладкие семена* гороха, их дают растения, которые скрещиваются с растениями, выросшими из зеленых *морщинистых семян*. И что получается в первом поколении и что – во втором поколении.

Таким образом, дигибридное скрещивание – это следующий этап работ *Грегора Менделя*. И сама задача была поставлена следующим образом. Вот мы описали моногибридное скрещивание и получили 1-й, 2-й законы, **единообразие** потомков в



первом поколении, **расщепление 3:1** во втором поколении. Сохраняются ли эти законы, если мы будем скрещивать особи, отличающиеся по двум признакам? То есть, когда мы перейдем к дигибридному скрещиванию.

Вот такая была основная задача. И в итоге своих работ Мендель показал – законы работают. То есть, признаки наследуются независимо. И поэтому **3-й закон Менделя** формулируется как **закон независимого наследования признаков**. И третий закон имеет ограничения – он выполняется только если признаки в разных хромосомах, на разных молекулах ДНК, но об этом у нас пойдет разговор в следующей лекции, когда мы будем говорить о **сцепленном наследовании**.

Сейчас подробнее посмотрим на эту схему (рис. 17.24). То есть, у нас два признака: цвет семян гороха и поверхность. Цвет А/а: желтый –зеленый; поверхность В/в: гладкая – морщинистая. И мы берем чистые линии. Родители – Р: чистые линии **ААВВ** и **аabb**; дают гаметы **АВ** и **ab**, соответственно.

На поколении **F1**: дигетерозиготы с доминантным фенотипом по каждому из признаков дают четыре типа гамет, которые удобно «считать» через **решетку Пеннетта** – **АВ, Ab, аВ, ab** (16 «ячеек»). По фенотипам: первая строка и первый столбец + еще две ячейки: желтые, гладкие (итого 9). Желтые морщинистые и зеленые гладкие: по 3. Рецессивная гомозигота – только 1 ячейка: **9:3:3:1**.

То есть, берем **ААВВ** и скрещиваем с **аabb**. Гаметы, естественно, одинаковые у чистых линий **АВ** и **ab**. И получается гетерозигота, точнее, дигетерозигота **Aa, Vb**. Ну и дальше эта дигетерозигота дает гаметы. То есть, мы скрещиваем эти растения, которые получили в первом поколении друг с другом, и гаметы дают уже четыре варианта. Еще раз, мы проверяем работают ли 1-й, 2-й законы Менделя при дигибридном скрещивании. Ну и видим, что 1-й закон уже работает. То есть, в первом поколении все семена желтые гладкие, все одинаковые, все дигетерозиготы – **единообразие в первом поколении работает**.

А теперь мы скрещиваем вот эти варианты. То есть, четыре типа гамет от мамы и четыре от папы. И расписывать все в виде стрелочек очень сложно. Поэтому английский ученый *Реджинальд Пеннетт* еще в начале 20-го века придумал такую решеточку, где вы можете смотреть, какие получаются фенотипы. Каждая ячейка – определенный вид гамет:  $4 \times 4 = 16$  ячеек. Можно считать методично и расписывать все генотипы, определять фенотипы.

Но в таком экспресс ускоренном варианте можно посчитать следующим образом. Смотрим на первую строку. Здесь один из родителей дает **АВ**. Значит от второй гаметы ничего не зависит. И в первой строке все *желтые гладкие*. То же самое можно сказать про первый столбец. Еще желтые обнаруживаем в двух ячейках. Итого 9. Дальше мы обнаруживаем 3 *желтых морщинистых*, три *зеленых гладких* и 1 *зеленую морщинистую*

в самом уголке. Отношение 9:3:3:1. Ну и 9:3:3:1 это вроде не 3:1. Мы проверяем работу 2-й закона Менделя? То есть, похоже, но как-то не очень. Чтобы увидеть здесь расщепление 3:1, мы должны посмотреть *расщепление отдельно по каждому признаку*.

Итак, расщепление по фенотипу **9:3:3:1** Почему же мы говорим, что 2-й закон Менделя выполняется? Ответ будет такой: 2-й закон Менделя работает, поскольку если анализировать отдельные признаки, то на 12 желтых приходится 4 зеленых (3:1).

Мы возьмем только желтые и должны посмотреть, сколько всего будет желтых. Их будет 9 гладких и 3 морщинистых – всего 12. И теперь берем только зеленые. Их – 4. И соответственно 12:4 это соотношение 3:1. Точно так же в нашей табличке 12-гладких и 4-морщинистых. 3:1 – то есть, 2-й закон Менделя выполняется.

И, кроме того, мы видим здесь **расщепление по генотипу**. Оно, конечно, гораздо более сложное: 4:2:2:2:1:1:1:1. Ну и того здесь 16 вариантов. Какого генотипа больше всего? *Дигетерозиготы*. То есть, вся диагональ – это дигетерозигота **AaBb**. А противоположная диагональ, из верхнего левого в правый нижний угол – у всех организмов уникальный генотип, который встречается только в одном экземпляре. В частности, эта гомозигота рецессивная двойная **aabb** – зеленая морщинистая горошина. И в противоположном углу тоже гомозигота, только доминантная двойная **AABB**.



Рисунок 17.25 Реджинальд Пеннетт, 1875-1967, английский генетик

Вот появился на рисунке автор данного метода, который был одним из первых генетиков. Он много работал с *горошком*, много работал с *курами*. Это английский генетик Пеннет, который был дружен с *Годфри Харди*. Кстати, есть двойной **закон Харди Вайнберга**. *Харди* – англичанин, *Вайнберг* – немецкий исследователь. И этот закон *связывает генетику и эволюцию, изменение встречаемости аллеля в ходе эволюционного процесса*. Это будет у нас отдельная история.

## Цитологические основы независимого наследования

Гены, кодирующие рассматриваемые признаки, находятся в разных парах гомологичных хромосом. При образовании гамет в анафазе I (мейоз), *расхождение каждой пары хромосом происходит независимо от других пар*. Негомологичные хромосомы расходятся к полюсам случайным образом, образуя различные комбинации.

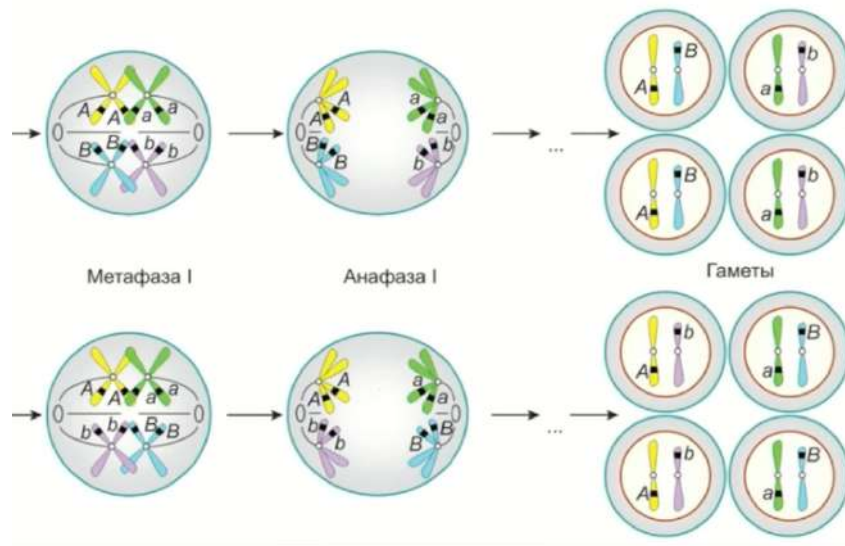


Рисунок 17.26 Цитологические основы независимого наследования

Завершая сегодняшнюю лекцию, еще раз хочу подчеркнуть: 3-й закон Менделя выполняется тогда, когда гены находятся на разных хромосомах. Именно в этом случае в ходе анафазы I деления мейоза возможна полная тасовка хромосом и полная тасовка аллелей. И тогда ген А с равной вероятностью может оказаться в одном комплекте с геном В или в.

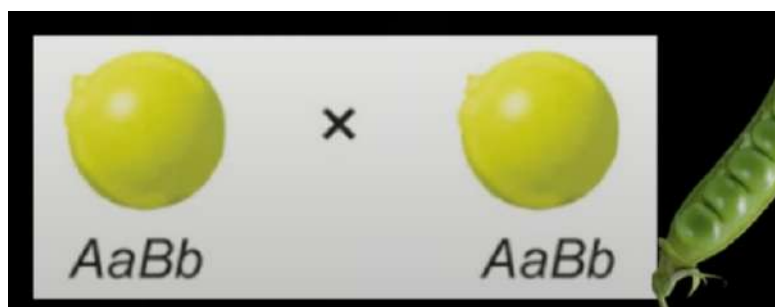


Рисунок 17.27 Пример: аллели гороха

В данном случае ген А с равной вероятностью может оказаться в одном комплекте с геном В или в. И точно также, ген а может быть с геном В либо в. В итоге

дигетерозиготные особи образуют четыре типа гамет (**AB**, **Ab**, **aB**, **ab**) в равном соотношении – по 25%. То есть, четыре варианта разных гамет  $4 \times 4 = 16$  – классическая решетка Пеннетта.

## Задачи на дигибридное скрещивание

Задачи на моногибридное скрещивание мы с вами будем решать в следующий раз. Сегодня покажу лишь пару из них на дигибридное скрещивание. Некоторые – очень простые. Вот одна из них: напишите, какие типы гамет, могут продуцировать организмы со следующими генотипами: **AABB**, **CcDD**, **EeFf**, **gghh** (гены наследуются независимо).



Рисунок 17.28 Типы гамет при дигибридном скрещивании (пример)

Мы определяем гаметы, которые получаются при таких генотипах? Ну а некоторые являются вариациями на тему расщепления 9:3:3:1. Вот посмотрите, здесь генотипы **AABB**, **CcDD**, **EeFf**, **gghh**. Какие типы гамет?

Если **AABB**, то один тип гамет **AB**.

Если дигетерозигота **EeFf**, то четыре типа гамет **EF**, **Ef**, **eF**, **ef**.

Здесь **CcDD** тасуются только гены, связанные с **C**, поэтому два типа гамет **CD** и **cD**.

И ясно, что можно усложнять эту задачу еще больше. А если будет три-гетерозигота или тетра-гетерозигота? Вновь (как и при мейозе) работает формула  $2^n$ . Сколько гамет при генотипе **AaBbCcDDFfEe**? Ответ: 32. А почему не 64? И если будет три-гетерозигота? Попробуйте придумать все варианты гамет. Тетра-гетерозигота? То есть, четыре гена, и как это все будет тасоваться? Дигибридное скрещивание, 4, то есть, 2 во второй степени; три-гибридная – это будет 2 в третьей – 8 типов гамет, а тетра-гибридная – 2 в четвертой степени – это будет 16 типов гамет.

Ну и вот еще задача. Здесь вы видите шесть генов. И казалось бы,  $2^6$  будет 64. Но нет. Вот тут заковычка: **DD**, то есть гомозигота – и здесь тасовки не будет. Поэтому *надо уменьшить число перекомбинирующихся генов на единицу*, и получится  $2^5 = 32$  типа гамет.

У морских свинок ген черной окраски шерсти **B** доминирует над аллелем **b**, обуславливающим белую окраску. Короткошерстность определяется доминантным геном **L**, а длинношерстность его рецессивным аллелем **l**. Гены окраски и длины шерсти наследуются независимо. Гомозиготное черное короткошерстное животное было скрещено с гомозиготным белым длинношерстным. Какое потомство получится от возвратного скрещивания свинок из F1 родительской особью?



Рисунок 17.29 Пример наследования независимых признаков у морских свинок

Перед нами абсолютно менделевский вариант, только вместо соответственно цвета семян у нас черная и белая окраска, а вместо поверхности семян – короткошерстность и длинношерстность. И здесь появился еще один важный термин. **Возвратное скрещивание** – это скрещивание гибрида с одним из его родителей или особью, генетически совпадающей с родителем.

Давайте сначала посмотрим наши чистые линии. В этом случае расщепление будет совершенно менделевское: P: **BbLL** x **bbll**

У каждой особи образуется только один тип гамет: **BL** или **bl**

F1: **BbLl** (все черные с короткой шерстью)

**Возвратное скрещивание с первой родительской особью:** P: **BbLl** x **BbLL**

Гаметы: **BL, Bl, bL, bl** (у дигетерозиготы) и **BL** (у второй особи)

F2: **BbLL** (черные с короткой); **BbLl** (черные с короткой); **BbLL** (черные с короткой); **BbLl** (черные с короткой)

**Вывод:** все потомство **однообразно по фенотипу**, расщепление по генотипу **1:1:1:1**.

9:3:3:1 – это значит будем скрещивать два раза. Ну а в первом поколении у нас дигетерозигота **BbLl**. И вот теперь **возвратное скрещивание** с одним из родителей **BbLL**. В этом случае понятно, родительская особь дает только один вид гамет, а гетерозигота – четыре варианта гамет. И итоговое расщепление *по генотипу* **1:1:1:1**, а *по фенотипу* все будут **единообразны** потому, что доминирующий родитель – с доминантной гомозиготой, конечно, гамета **BL** все забьет, и *все морские свинки будут черными с короткой шерстью*.



---

А если мы скрещиваем со вторым родителем, который рецессивная гомозигота. Вы видите **bbll**. Здесь у родителя, опять-таки, только одна гамета **bl** и четыре варианта гамет у потомка **F1**. Расщепление опять **1:1:1:1**, но теперь не только *по генотипу*, но и *по фенотипу*. И мы увидим *и короткошерстных белых свинок, и короткошерстных черных, и длинношерстных белых и длинношерстных черных*.

Вот такие интересные комбинации. И мы продолжим этот разговор в следующий раз о дигибридном скрещивании, и от него перейдем к **сцепленному наследованию**. Потому что, еще раз повторяю, 3-й закон Менделя, в отличии от 1-го и 2-го, выполняется не всегда, а только тогда, когда гены на разных хромосомах.

## Лекция 18. Сцепление генов. Закон Моргана. Кроссинговер

На прошлой лекции завершили моногибридное скрещивание, рассмотрели также дигибридное.

### Дигибридное скрещивание (завершение)

1-й закон Менделя: **единообразие гибридов первого поколения.**

2-й закон Менделя: **расщепление гибридов второго поколения.**

В том числе, мы прошли анализирующее скрещивание, летальные аллели (вариант АА), а также неполное доминирование. В итоге, если мы смотрим на моногибридное скрещивание, то возможны разные варианты сочетаний по фенотипу: **единообразие, 3:1, 1:1, 2:1, 1:2:1**. Мы уже неплохо погрузились в глубину генетики. Далее *летальные аллели* – это история про мышек, и мы смотрели вариант, когда имеется смертельный набор генов – АА. **Неполное доминирование** – весьма тонкая область. При **моногибридном скрещивании** есть разные варианты исхода: единообразие потомства, соотношения 3:1, 1:1, 2:1, 1:2:1 – по генотипу и фенотипу – это как раз неполное доминирование.

И конечно, еще более тонкие истории – это когда *более двух аллелей*, скажем наследование основных групп крови, **кодоминирование** – все это мы рассмотрели и довольно много времени посвятили решению задач. Это важно. Здесь, как говорится, нужно набить руку.

**Дигибридным** называется такое скрещивание, при котором рассматривается наследование сразу **двух** признаков. В простом случае, они кодируются генами, расположенными в разных хромосомах. Тогда рекомбинация генов и наследования каждого из признаков **осуществляется независимо** (3-й закон Менделя). То есть 1-й и 2-й законы продолжают выполняться: в F1 все потомки единообразны, а в F2 расщепление по каждому из признаков идет в соотношении 3:1.

Мы также разбирали задачку с *морскими свинками*. То есть, тоже дигибридное скрещивание. И соответственно окраска шерсти – черная, светлая; и длина шерсти – короткошерстная, длинношерстная. Тогда черная с короткой – доминантна, светлая с длинной – рецессивная. Ну и задачка была про возвратное скрещивание – если дигетерозиготу **BbLl** скрещивать с рецессивной гомозиготой, то получается соотношение в потомстве 1:1:1:1, по сути, это **двойное анализирующее скрещивание**. И с 25% вероятностью получается *все 4 возможных фенотипа*.

На этом мы заканчивали прошлое наше занятие. На самом деле, история с морскими свинками достаточно интересная. И я вам предлагаю самостоятельно еще поработать с этой ситуацией и построить решетку Пеннетта для других возможных комбинаций.

Изменится ли что-то, если доминантные аллели будут у разных особей? Не чисто доминантная гомозиготная рецессивная, а, скажем, **Vbll** – черная длинная шерсть + **bbLl** – светлая короткая шерсть, которые потом приводят к разным вариантам потомства.

Смотрите, мы берем **Vbll**, то есть, один из родителей содержит только доминанту по цвету. А **bbLl** – один из родителей содержит только доминанту по длине шерсти. Если вы построите решетку Пеннетта, то увидите, что ситуация никак не изменилась. Примерно происходит все тоже самое, что и в случае чистого анализирующего скрещивания, как и в предыдущем варианте. И тоже расщепление 1:1:1:1, по 25% каждого фенотипа. В данном случае каждая особь будет давать по два варианта гамет, они будут случайно встречаться, и у вас получится решетка Пеннетта всего 2x2, то есть, четыре варианта, и каждый из них с равной вероятностью возникает.

Ответ: ничего не изменится, сохранится соотношение 1:1:1:1; каждая особь дает 2 типа гамет, которые случайно встречаются.

Каким будет потомство при встрече дигетерозиготы с частичной гетерозиготой (только по одному признаку)? Например, берем дигетерозиготу **VbLl** – с черной короткой шерстью и **Vbll** – с черной длинной шерстью.

И в данном случае первая особь даст 4 варианта гамет, вторая – 2 варианта гамет. То есть, нам понадобится решетка Пеннетта 4x2. Будет 8 вариантов. И если вы дальше посчитаете, то увидите, что соотношение потомства будет 3:3:1:1. То есть 3 – черная-короткая : 3 – черная-длинная : 1 – светлая-короткая : 1 – светлая-длинная. И если теперь отдельно посмотреть по признаку окраски и длины, мы увидим, что поскольку у нас для окраски **Vb** встречается с **Vb**, то расщепление выходит 3:1 – 2-й закон Менделя. А если мы отдельно посмотрим на длину шерсти, **Ll** встречается **ll** – это аналог анализирующего скрещивания. И поэтому, чисто по длине шерсти у нас получается соотношение 1:1.

Ответ: первая особь даст 4 типа гамет, вторая – 2 типа.

Еще один пример на выяснение доминантности и рецессивности признаков. Скрещивались две породы *тутового шелкопряда*, которые отличались следующими двумя признаками: полосатые гусеницы, плетущие желтые коконы.

**В первом поколении F1** все гусеницы были полосатые и плетущие желтые коконы.

**Во втором поколении F2** наблюдалось следующее расщепление: 6205 – полосатые гусеницы, плетущие желтые коконы; 2137 – полосатые гусеницы с белыми коконами. 2087 – одноцветные с желтыми коконами; 693 – одноцветные с белыми коконами.  
**Задача:** определить генотипы исходных форм и потомства F1 и F2.



*Рисунок 18.1 Тутовый шелкопряд*

Шелкопряд – тоже очень хорошо изученный объект потому, что тутовые шелкопряды, бабочки, чешуйчатокрылые имеют гигантское практическое значение. С незапамятных времен они создавали коконы, и человечество их использовало для того, чтобы делать *шелк*. Сначала в Китае, а потом уже очень широко в мире.

Напоминаю, бабочки – это насекомые с *полным превращением*. Вот есть гусеница. Дальше, в тот момент, когда гусеница превращается в куколку, она плетет вокруг себя кокон. И в этом коконе, как в домике, она переходит в следующую фазу своего онтогенеза, ну а потом из куколки вылупляется бабочка. Практическое значение имеют именно коконы. Это та самая шелковая нитка, которая продуцируется слюнными железами бабочки. И селекция тутового шелкопряда – это весьма важная область. Несмотря на развитие химической промышленности, все равно природный шелк имеет очень большой спрос, и он очень хорош по своим природным качествам.

Вернемся к нашей задачке, где мы анализируем два признака. Полосатые и белые гусеницы; коконы белые и желтые. Можно так сказать: полосатые и одноцветные гусеницы, и гусеницы, плетущие совсем белые и желтоватые коконы. Формулировка задачи: скрещивались две породы тутового шелкопряда, которые отличались по двум этим признакам: полосатые с белыми коконами и одноцветные с желтыми коконами. Что получилось в итоге?

**В первом поколении** все гусеницы были полосатые и плетущие желтые коконы. Смотрите, раз скрещивались две породы (в селекции, порода – это такой стабильный генетический вариант). Значит гусеницы, которые скрещивались, с той и с другой стороны, были *чистыми линиями*. То есть, гомозиготы по всем признакам: и по окраске гусеницы, и по окраске кокона.

Дальше **первом поколении** все гусеницы полосатые, а коконы желтые. Значит получается, что аллель, которая полосатая, доминирует над той аллелью, которая равномерная. А желтые коконы доминируют над белыми коконами.

Дальше во **втором поколении** наблюдалось следующее расщепление. Здесь задача с такими цифрами, пропорцию которых нужно почувствовать. И поскольку это реальные наблюдения, то будет пропорция не точная, но тем не менее намекающая либо на 9:3:3:1, либо на 3:3:1:1, либо на 1:1:1:1, то есть, двойное анализирующее скрещивание.

В нашем случае, больше всего оказалось 6205 – полосатые гусеницы, плетущие желтые коконы, но раз доминирующие признаки – это нормально. Примерно в три раза меньше тех фенотипов, которые один доминантный и один рецессивный признак – 2137 полосатых гусениц с белыми коконами и 2087 – одноцветных с желтыми коконами. По сути, те исходный варианты родительских признаков, которые вступали в скрещивание. И еще меньше примерно в три раза – 693 одноцветных с белыми коконами. Это два рецессивных варианта признаков окраски гусеницы и окраски кокона. Получается соотношение примерно 9:3:3:1.

Дальше нужно определить генотипы исходных форм и генотипы потомства. Задача в общем-то не сложная. Классическая ситуация дигибридного скрещивания. Если вам попадаются такие задачи, не нужно пугаться тех существ, которые скрещиваются и тех страшных признаков и даже тех цифр, которые получаются. Как правило, там простая история.

	<b>AB</b>	<b>Ab</b>	<b>aB</b>	<b>ab</b>
<b>AB</b>	AABB	AABb	AaBB	AaBb
<b>Ab</b>	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
<b>aB</b>	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
<b>ab</b>	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

Рисунок 18.2 Расщепление по фенотипу 9:3:3:1

Поскольку в первом поколении F1 все гусеницы были полосатые и плетущие желтые коконы, то эти признаки являются доминантными, и родительские особи гомозиготны.

Как ее решать? Мы должны сначала должны придумать значения для наших признаков. Пусть полосатые гусеницы – А, одноцветные гусеницы – а. Желтые коконы – В, белые коконы – в. Буквы для обозначения можно взять любые. И поскольку у нас родители чистой линии, то одна порода гусениц будет **AAbb** – полосатые с белыми коконами и вторая **aaBB** – одноцветная окраска гусеницы с желтыми коконами. Дальше в первом поколении у нас получается *единообразие*. И для того, чтобы оно получилось, мы должны расписать, что первая порода дает гаметы Ab, вторая дает гаметы aB. И при встрече их получается *дигетерозигота*. А дальше эти дигетерозигота дает четыре



варианта гамет, и расписано все в решетку Пеннетта. И тут все абсолютно стандартно, и мы получаем соотношение 9:3:3:1. 9 – это два доминанта, два доминантных варианта. 3 и 3 – это один вариант доминантный и один рецессивный. Еще раз повторяю, это исходные родительские фенотипы. Хотя по генотипу они уже не такие, далеко не все гомозиготы. И вот одна клеточка (в правом нижнем углу) одна шестнадцатая – это два рецессивных варианта собрались вместе. То есть, получается одноцветные гусеницы с белыми коконами, в одном случае из шестнадцати вариантов.

**Итого при полном доминировании и дигибридном скрещивании возникают следующие варианты (при условии проявления всех четырех фенотипов):**

1)  $AaBb \times AaBb = 9:3:3:1$

2)  $AaBb \times Aabb = 3:3:1:1$

3)  $AaBb \times aabb = 1:1:1:1$

Итак, при полном доминировании и дигибридном скрещивании возникают следующие варианты при условии проявления всех четырех фенотипов. Вот если мы хотим, чтобы у нас проявились все четыре фенотипа, то нам нужно чтобы скрещивались две дигетерозиготы и тогда соотношение будет 9::3:3:1. Либо дигетерозигота и гетерозигота по одному признаку и тогда соотношение 3:3:1:1. Либо дигетерозигота и рецессивная гетерозигота и тогда 1:1:1:1. Ну есть еще разные дополнительные варианты родителей, но в принципе соотношения такие. Всего три главных условия.

Если у кого-то из родителей будут в генотипе варианты **AA** или **BB**, а также если у обоих родителей будут **aa** или **bb**, число фенотипов сократится. Если же мы начинаем добавлять генотипы, которые соответственно, с доминантной гомозиготой, то тогда конечно эти доминантные **AA** или **BB** будут подавлять рецессивные проявления, и число фенотипов уже будет сокращаться: их будет два или вообще они будут единообразны. Четыре фенотипа могут проявиться только вот в таких трех вариантах: 9:3:3:1, 3:3:1:1, 1:1:1:1. Ну и еще, конечно, число фенотипов сокращается, если у обоих родителей рецессивная гомозигота по одному и тому же признаку. Ну понятно, что тогда доминантному фенотипу взяться неоткуда.

Наличие летальных мутаций (при «смертельном» генотипе **AA**) приведет к следующему изменению пропорций потомства:

1)  $AaBb \times AaBb = 6:2:3:1$

2)  $AaBb \times Aabb = 2:3:1:1$

3)  $AaBb \times aabb = 1:1:1:1$

Если летальная мутация в варианте АА рассматривается применительно к **дигибриднему скрещиванию**, тогда наши три соотношения, которые приведены выше, трансформируются следующим образом. И будет: 6:2:3:1 – то есть, уйдут доминантные варианты фенотипические там, где АА; дальше здесь станет 2:3:1:1. А вот при двойном анализирующем скрещивании ничего не изменится. Почему так получается? Пожалуйста, сами постройте решетку Пеннетта, и вы увидите, как трансформируются эти соотношения. И ожидайте, что где-нибудь в олимпиаде может попасться такая задачка, где напрямую такие пропорции указаны, или какое-то число животных экспериментальных после двойного дигибридного скрещивания пришло к такому соотношению.

При **неполном доминировании по одному признаку** дигетерозиготы во втором поколении дадут не 4, а 6 фенотипов в пропорции: **6:3:3:2:1:1**

**Неполное доминирование по двум признакам** даст еще в полтора раза больше фенотипов (их разнообразие = 9): **4:2:2:2:2:1:1:1:1**

При **неполном доминировании по одному признаку** дигетерозиготы во втором поколении дадут уже не 4 фенотипа, а 6 фенотипов. Это не должно удивлять. Опять же, при моногибридном скрещивании, если доминирующий аллель рецессивный аллель – доминантно-рецессивный, то там два фенотипа. А если неполное доминирование, то появляется *промежуточный фенотип*. То есть, фенотипа становится в полтора раза больше. И здесь тоже самое. Фенотипа будет не 4, а – 6. В полтора раза больше. И соотношения по фенотипам будет **6:3:3:2:1:1**. Опять же, постройте решетку Пеннетта и со всем этим поиграйте.

Возьмите, например цвет семян гороха и рост гороха. Высокий, низкий, в гетерозиготном варианте фенотип среднего роста. Вы получите такие пропорции. Если **неполное доминирование по двум признакам**, то еще в полтора раза больше фенотипов, то есть  $6 \times 1,5 = 9$  фенотипов и соотношение тогда вот такое: **4:2:2:2:2:1:1:1:1**.

Если вспомнить прошлую лекцию и рассуждения про решетку Пеннетта, там точно такое же расщепление шло *по генотипу*. И опять, если вспоминать моногибридное скрещивание, при неполном доминировании расщепления по фенотипу, генотипу начинает совпадать. В случае **дигибридного скрещивания**, оно естественно совпадает, если оба признака наследуются по принципу неполного доминирования. В конце одного из занятий, я вам предлагал заняться магической генетикой. И там у нас были драконы с одной головой, тремя головами, а при неполном доминировании были две головы. Драконы не только с разным количеством голов (1,2,3), но еще и белые, красные и розовые.

Вот можете ту самую задачку с драконами решить еще раз, но добавить окраску. То есть, красный дракон, белый дракон и розовый дракон – он будет промежуточный

вариант с неполным доминированием. Ну примерно, как цветы лесной красавицы. И если вы все это проанализируете, то соответственно вы увидите как раз соотношение **4:2:2:2:1:1:1:1**. Пожалуйста сделайте это самостоятельно и просмотрите лекцию про неполное доминирование еще раз. Эти пропорции, их стандартное количество как бы известны, но их в итоге достаточно много особенно, если вы попадаете в сферу дигибридного скрещивания.

## Задачи на дигибридное скрещивание

Пусть у человека праворукость доминирует над леворукостью, кареглазость над голубоглазостью (это некоторое упрощение, в реальности наследование более сложное). Итак, **голубоглазый правша женился на кареглазой правше**. У них родилось двое детей – кареглазый левша и голубоглазый правша. **От второго брака** этого же мужчины с другой кареглазой правшой родилось девять кареглазых детей, оказавшихся правшами. Задача: определить генотипы мужчины и обеих женщин.

A – карие глаза

B – праворукость

a – голубые глаза

b – леворукость

Так, признаки по «рукости» совпадают, а по глазам – разные. Причем наш правша голубоглазый – рецессивная гомозигота. У них родилось двое детей – кареглазый левша и голубоглазый правша. Смотрите, в нашей истории проявились все четыре фенотипа. Родители – один фенотип, у детей – другие фенотипы. Поэтому ясно, что родители соответственно, гетерозиготы.



*Рисунок 18.2 Иллюстрация к задаче*

От второго брака у того же мужчины, но с другой кареглазой правшой, родилось девять кареглазых детей, оказавшихся правшами. В данном случае у всех детей доминантный фенотип и вторая супруга – она скорее всего доминантная гомозигота.

Для решения задачи правильно будет все расписать.

Первый брак:

1. Мужчина гомозиготен по гену окраски глаз (**aa**), так как проявляет рецессивный признак и имеет ген **B** (праворукость).
2. Женщина несет доминантные гены **A** и **B**.
3. Поскольку в потомстве есть ребенок – левша (рецессивен и гомозиготен по гену **b**), то каждый родитель должен иметь ген **b**.
4. Мать несет рецессивный ген **a**, т.к. один из ее детей несет рецессивный признак глаз с генотипом **aa**.
5. Следовательно, генотип мужчины – **aaBb**, а его первой жены – **AaBb**.

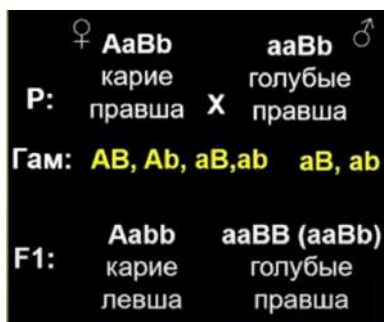


Рисунок 18.3 Схема скрещивания (1)

Итак, у нас голубоглазый правша женился на кареглазой правше. Двое детей. Мы можем расписать фенотипы детей. Кареглазый левша **bb** и соответственно, раз он кареглазый, то должно быть **A**, но от папы, который голубоглазый, он получает рецессивный аллель. И получается, что он гетерозигота по одному признаку, а второй признак у него рецессивный.

Ну и второй ребенок, наоборот, здесь один признак рецессивный **aa**, потому что голубые глаза – это означает, что мама гетерозигота **Aa**. А вот его набор, который касается руки, он остается неизвестным потому, что и мама и папа – правши. Но поскольку в потомстве есть левша, то мама и папа гетерозиготны **Bb**, **Bb**. А вот что второму ребенку досталось? **BB** или **Bb** – это мы не понимаем. Но мы можем четко определить генотипы родителей.

Вот расписана логика ваших рассуждений. На олимпиаде, иногда лучше вот в такой форме приводить, чтобы опять те кто вас оценивает ваши знания могли увидеть, что вы все понимаете.

Мужчина гомозиготен по гену окраски глаз потому, что это рецессивный признак (**aa**), и как минимум у него есть **B**, а женщина явно несет доминантные гены **A** и **B**. Ну и дальше поскольку проявляются рецессивные признаки у потомства, то мы выходим на все эти *гетерозиготные варианты*.

P:	♀ <b>AABB</b> карие правша	X	♂ <b>aaBb</b> голубые правша
Гам:	<b>AB</b>		<b>aB, ab</b>
F1:	<b>AaBB</b> карие правша		<b>AaBb</b> карие правша

Рисунок 18.4 Схема скрещивания (2)

### Второй брак:

По условию задачи 100% потомства от второго брака кареглазые и правши (всего 9 детей кареглазые и правши).

1. Женщина имеет в генотипе доминантные гены **A** и **B**.
2. Поскольку все потомство (9 детей) единообразно, она с очень большой вероятностью гомозиготна по этим генам, и ее генотип – **AABB**, но точно это утверждать нельзя.

А вот от второго брака получается 9 детей и одинаковые с доминантными признаками. И мы уже знаем, что отец **aaBb**, то женщина с очень большой вероятностью гомозиготна и доминантна по каждому из признаков. Но на самом деле точно это утверждать нельзя. Потому, что для того, чтобы это все надежно заключить, нужно бесконечно большое число потомков. Девять попыток – это достаточно много, но нужно в подобных случаях аккуратно формулировать ответ. Генотип второй женщины **AABB**, но со 100% точностью утверждать нельзя.

Следующая история касается каких-то таких признаков, которые отклоняются. Довольно много задач по генетике человека. Они как раз по **клиническим историям**. И у нас тут **полидактилия**. Полидактилия (многопалость) и **отсутствие малых коренных зубов** передаются как *доминантные аутосомные признаки*. Гены этих признаков находятся в разных парах хромосом. Какова вероятность рождения детей без аномалий в семье, где оба родителя обладают данными признаками и гетерозиготны по этим парам генов?

- A – полидактилия (6 пальцев);
- B – нет малых коренных зубов;
- a – нормальное кол-во пальцев;
- b – наличие малых коренных зубов.

**Полидактилия 3-6 / 1000 детей.**



Нет коренных («первичная адентия», нет закладок даже молочных зубов) – 1 – 2% детей.

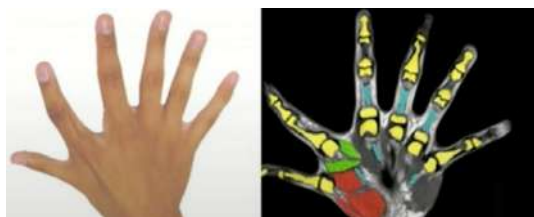


Рисунок 18.5 Полидактилия



Рисунок 18.6 Отсутствие малых коренных зубов

Полидактилия, то есть, многопалость – в простом варианте 6 пальцев на руках или на ногах. И причем выраженность, величина этих пальцев может быть очень маленькая, до вполне нормального развития. Второй признак, тоже аномалия – отсутствие малых коренных зубов. И оба эти признака – внимание – передаются как доминантные аутосомные, то есть, как **A** и **B**: **A** – полидактилия (6 пальцев); **B** – нет малых коренных зубов. А нормальные варианты – рецессивные. Обратите внимание. Это очень важный, принципиальный момент. Потому что при многих отклонениях аллель, который, собственно, дает отклонения, всегда *рецессивна*. Но в данном случае она доминантна, то есть, гетерозигота тоже будет фенотипически все это проявлять.

Итак, у нас есть два эти признака. Гены находятся в разных парах хромосом и это значит: мы пока не говорим о сцеплении. И какова вероятность рождения детей без аномалий в семье, где оба родителя обладают данными признаками и гетерозиготны? То есть, в условии задачи сразу говорится, родители гетерозиготны – **AaBb**. Тут же должно срабатывать – ведь это же обычное дигибридное скрещивание. Просто так изложено.

	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	<b>aabb</b>

Рисунок 18.7 Решетка Пеннетта для задачи (1)

Вот два родителя гетерозиготны. Вот их четыре варианта гамет. И в решетке Пеннетта ребенок без аномалий – это клеточка, вот самый дальний угол – один из шестнадцати **aabb**. Ну и если вопрос стоит про вероятность, то лучше ее давать еще и в процентах. То есть, или  $1/16$ , или  $6,25\%$ .

Можно другой вопрос поставить в той же самой задаче. **Какова вероятность рождения ребенка только с одной аномалией?** (продолжаем анализировать решетку Пеннетта):

9 – две аномалии

$3+3=6$  – одна аномалия

1 – без аномалий

	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	<b>AAbb</b>	AaBb	<b>Aabb</b>
aB	AaBB	AaBb	<b>aaBB</b>	<b>aaBb</b>
ab	AaBb	<b>Aabb</b>	<b>aaBb</b>	<b>aabb</b>

Рисунок 18.8 Решетка Пеннетта для задачи (2)

Нам нужно поподробнее посмотреть решетку Пеннетта. И одна аномалия, это же по сути  $9:3:3:1$  – это как раз 3 и еще раз 3. То есть, в нашей задаче:  $9:3:3:1$ , 9 из 16 – это как раз наличие двух аномалий. А вот там, где 3 из 16 – это либо полидактилия – и я пометил это красным, либо это отсутствие коренных зубов – и я пометил это синим в табличке. Смотрите какой вопрос: **ребенка только с одной аномалией**. То есть, вы должны просуммировать. Пожалуйста, главное внимательно читайте вопросы. Иногда формулировка не такая уж очевидная, и надо что-то не забыть просуммировать или наоборот поделить пополам. Будьте аккуратны. Но это все равно работа с той же самой решеткой Пеннетта.

Ответ: вероятность рождения ребенка только с одной аномалией  $6/16$  или  $37,5\%$ .

Ну и, собственно, последний пример и мы от дигибридного Менделевского скрещивания – там, где независимое наследование, – перейдем к ситуации **сцепления генов**.

Довольно часто попадаются задачи с группами крови. Например, у двух **резус-положительных родителей (2-я и 3-я группы крови) родился резус-отрицательный ребенок с первой группой крови. Каковы генотипы родителей?**

### С какой вероятностью у них родится резус-положительный ребенок с 4-й группой крови?

Родители гетерозиготны по резус-фактору (оба **Rh+Rh-**) и гетерозиготны в рамках своих групп крови (то есть **A0** и **B0**)

Первый ребенок: генотип **00 Rh-Rh-** (1/16)

Второй ребенок: генотип **AB Rh+Rh-** либо **AB Rh+Rh+** (3/16)

Задача на первый взгляд выглядит не очень понятно. Но если вы начинаете вспоминать резус-фактор и как устроены группы крови, все оказывается достаточно очевидно. Резус+ доминирует над резус-, но при этом получился *резус- ребенок*. Значит оба родителя *гетерозиготы* по резус-фактору.

Дальше 2-я и 3-я группы крови. 2-я группа – это может быть AA или A0. 3-я группа – это может быть BB или B0. Если 00 два ноля – это как раз 1-я группа. Раз ребенок 1-й группы, то родители гетерозиготы A0, B0. Вот родители гетерозиготы по резус-фактору и по тем аллелям, которые связывают с основной группой крови A0 и B0. И, собственно, первый ребенок набирает рецессивные аллели и в нашей табличке он оказывается в самом дальнем углу.

	ARh+	ARh-	ORh+	ORh-
BRh+	AB++	AB+-	BO++	BO+-
BRh-	AB+-	AB--	BO+-	BO--
ORh+	AO++	AO+-	OO++	OO+-
ORh-	AO+-	AO--	OO+-	OO--

Рисунок 18.9 Решетка Пеннетта для решения задачи (3)

С какой вероятностью у родителей появится резус-положительный ребенок с 4-й группой крови? 4-я группа крови, и это стало быть AB. А резус+ – тут могут быть варианты резус+ резус+ и, собственно, резус-, которые возникают с гораздо более высокой степенью вероятности.

Итак, как это все решается? Мы поняли, какой генотип у родителей. Расписываем их гаметы, это, стало быть, вторая группа крови ARh+, ARh-, и два варианта с нулем ORh+ ORh-. И половина резус-, а половина резус+. Ну а это второй родитель B – половина с 0. И опять же половина резус+ и половина резус-. И еще раз, в нашей табличке тот вариант первый ребенок, соединились рецессивные аллели, а вот ребенок 4-й группы с

Rh+. И соответственно здесь АВ и Rh+ хотя бы один раз должен встретиться. Ответ: всего получается 3/16 – вот такая вероятность.

Все это не сложно, если знать подоплеку, как наследуются **группы крови и резус-фактор**. Порой в таких условиях подразумевается, что вы все это знаете, не расписано, что резус+ доминирует над резусом-, что 2-я группа крови может быть АА или А0 – это вы должны знать по умолчанию. И это создает отдельные истории.

## Сцепление генов

На этой точке мы завершаем менделевское наследование двух признаков, то есть, независимое наследование, и переходим к ситуации **сцепления генов**. Это ситуация, когда гены оказываются на разных молекулах ДНК, на разных хромосомах. И эта ситуация, на самом деле, очень вероятна, она является очень частой, потому что количество хромосом как правило, невелико.

У гороха, например, 7 хромосом. И шанс, что для взятых случайно двух признаков их гены будут на одной хромосоме, довольно велик. У дрозофилы вообще 4 хромосомы. Шанс еще выше. У человека 23 хромосомы. Шанс не очень велик. То есть, чем меньше число хромосом, тем больше вероятность, что вы как генетик, случайно взяв два признака, попадете на сцепление. Гены наследуются совместно, кучкой, комплектом.

Ну и когда в 1900 году были переоткрыты **законы Менделя**, и большое количество ученых, генетиков начали работать с горохом, другими растениями, довольно быстро стали использовать *мух дрозофил*. Уже в 1901 году пошли первые работы с дрозофилами на сцепление генов, и на так называемое «**притяжение генов**» наткнулись довольно быстро. В частности, тот же *Пеннетт*.

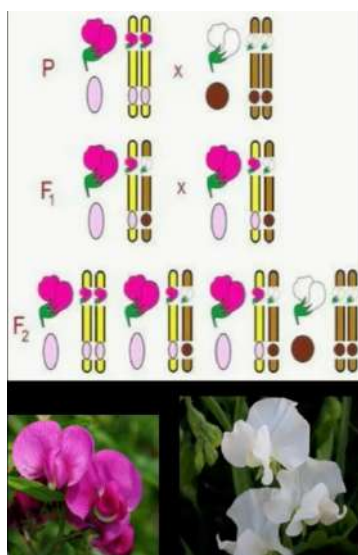


Рисунок 18.10 Совместное наследование генов: нарушение 3-го закона Менделя

В 1906 году *Р. Пеннетт* и *У. Бэтсон* скрещивали растения душистого горошка. Они анализировали *наследование формы пыльцы* (круглая / удлиненная) и *окраски цветков* (белый / красный). Обнаружили, что эти признаки не дают независимого распределения в F<sub>2</sub>, гибриды всегда повторяли признаки родительских форм. Стало ясно, что не для всех признаков характерно независимое распределение в потомстве и свободное комбинирование генов. Это явление на первом этапе исследований и было названо «**притяжением генов**»: гены, находящиеся на одной хромосоме, как правило, наследуются совместно.

То есть, в данном случае не получается расщепление 9:3:3:1 во втором поколении. В основном получается повторение родительских форм. Если вы взяли чистую линию, скажем, белую с круглой пыльцой, а вторую красную с удлиненной пыльцой, то при F<sub>2</sub> у вас будет не 9:3:3:1, а скорее опять 3:1 с теми же фенотипами. Получается, что не всегда выполняется 3-й закон Менделя. Но понадобились великолепные работы *Томаса Моргана* и его сотрудников для того, чтобы стало очевидно: гены не просто сцеплены, а количество этих групп сцепления соответствует хромосомному набору, а точнее – гаплоидному набору хромосом. И у тех же дрозофил, например, четыре группы сцепления, а у гороха – семь групп сцепления. Но у человека, получается, 23 группы сцепления.

И в итоге стало понятно, что **гены, находящиеся на одной хромосоме, наследуются совместно**, и число групп сцепления равно гаплоидному набору. Давайте, прежде всего, пройдемся по работам Моргана, потому что это не менее интересная история, чем исследования *Грегора Менделя* и вновь пример того, как ученый, имея не так уж много данных, ухитряется увидеть **глобальную логику** некоего процесса, в данном случае, **процесса наследования**.

## Эксперименты Томаса Моргана

*Томас Хант Морган* и его сотрудники использовали мушку **дрозофилу** (*Drosophila melanogaster*, «любительница росы») в своих исследованиях. Здесь надо сказать про удобство дрозофилы: плодовитость, быстро наступает половая зрелость, легко содержать, всего 4 пары крупных хромосом, четкие признаки. Различают:

- 1) **Дикий тип** – фенотип, который чаще всего можно наблюдать в природной популяции (красные глаза дрозофил).
- 2) **Мутантный тип** – фенотип отличный от дикого (белые глаза дрозофил).

«**Мутация**» как резкое наследуемое изменение фенотипа была определена Гуго Де Фризом около 1901.



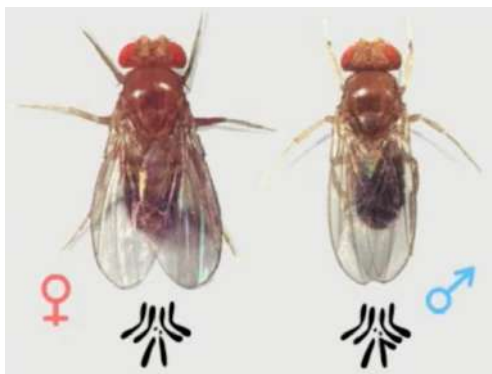


Рисунок 18.11 Муха дрозофила (с 1901)

Эксперименты Моргана были начаты в 1908 году, хотя с дрозофилой работали с 1901 года. Мушка **дрозофила** очень популярный в итоге оказался генетический объект. Ее еще называют фруктовая, плодовая муха, потому что ее личинки часто бывают на гниющих фруктах, и они питаются и фруктом, и той микрофлорой, которая в них живет.

**Дрозофила** переводится как «любительница росы». *Sopho* – любить, *droso* – роса, *melanogaster* – черное брюшко (чернобрюхая любительница росы). Дрозофила – это насекомое с *полным превращением*. И что очень удобно: она маленькая, живет на гниющих фруктах (больше всего любит бананы, а с бананами в 20-м веке проблем уже не было). Колумбия и Эквадор производили бананы в достаточном количестве. Мушка быстро растет. Если температура в комнате 25 градусов, то от вылупления яйца до выхода взрослой формы из куколки проходит всего лишь 10-12 дней. Легко содержать мушку: заводите небольшие пробирки, колбы, где есть банановая каша. В этой банановой каше живут личинки дрозофил, потом вылупляются. Ваша задача – вовремя взять родителей, обеспечить скрещивание, спаривание этих особей. Потом посадить самку в отдельную форму, чтобы она отложила там свои яйца, а там может быть пара десятков, а может, и пара сотен десятков яиц. За всю жизнь дрозофила откладывает до 400 яиц. И дальше все это быстро вырастает. Вы можете все это считать: какие-то особые признаки, такие как глаз, щетинки, особенность крыльев и так далее.

Оказалось, что у мухи, если внимательно на них смотреть под микроскопом, четко видно достаточно много признаков и, кроме того, у них всего 4 пары хромосом. И когда Морган начинал работать, это вроде было и не важно. А вот потом, когда обнаружили 4 группы сцепления, очень важно стало потому, что если бы было 40 хромосом, или, как у некоторых бабочек, более 200 хромосом, то, конечно, Моргану бы не удалось все эти сцепления «вытащить».

Так что дрозофила – очень удобное существо. Давайте посмотрим на карты с хромосомами дрозофил. И, кстати, три пары – аутосомы, а одна – половые хромосомы. И так же, как у нас, млекопитающих, у мух наследование идет таким образом, что у самок

женского пола 2 X-хромосомы одинаковых, а у самцов – Y-хромосомы, которые отличаются от X по своей форме и особенностям.

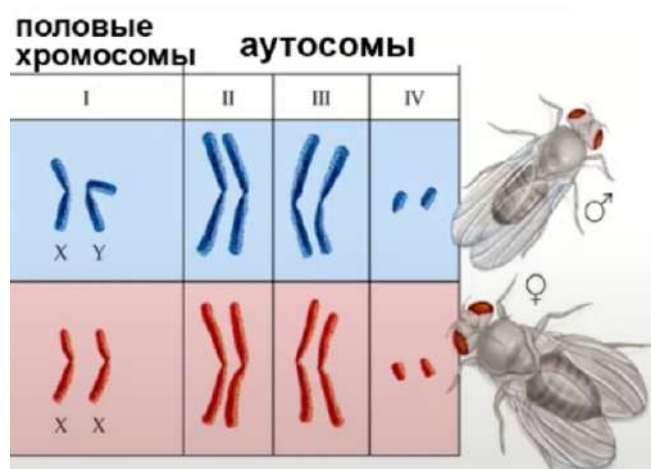


Рисунок 18.12 Хромосомная карта дрозофилы

Дрозофилы обладают неким **дикий типом** – это фенотип, который распространен в природе. Дрозофилы встречаются на всех континентах. И довольно много мутантных типов, которые так или иначе отличаются. Один из первых вариантов мутации – белые глаза – в отличие от красных глаз, позволил, собственно, Моргану увидеть первые очень интересные факты, намекающие на сцепление генов с полом.

Ну и тогда, когда работы Моргану уже начались, сам термин «**мутация**» уже присутствовал. Его ввел *Гуго Де Фриз* примерно около 1901. У него книга вышла в самом начале 20-го века. Поэтому примерно в это время появился термин, который описывает **резкое наследуемое изменение признаков**, фенотипа. Не просто изменения, а те, которые *передаются потомкам*. И вот Морган и его сотрудники искали мутантов дрозофил и смотрели, как эти мутации – если их аккуратно вытаскивать из популяции и скрещивать с диким типом – как они наследуются и как они связаны друг с другом, или наоборот.



Рисунок 18.13 «Мушинная комната» Т. Моргану

Сам *Томас Хант Морган* – личность, практически такая же легендарная, как и *Мендель*. Он родился в 1866, то есть, он стал заниматься мушиной генетикой, когда ему было уже сорок лет. За плечами была большая научная жизнь. Он занимался, прежде всего, беспозвоночными. Очень многие важные работы сделал по эмбриологии морских беспозвоночных, по их способности к регенерации. А потом, через регенерацию, заинтересовался генетикой – ну и тут как раз мухи дрозофилы. Был выбор – может на кроликах работать? Они большие позвоночные, а Морган был ориентирован больше на беспозвоночных, и тут вот подвернулись такие замечательные мухи.

Вы видите фотографию, сделанную в Нью-Йорке, где была создана всемирно известная «*мушиная комната*». Она не менее знаменита, чем «*менделевский огороδικ*» с горохом. Моргану нужно было обеспечить спаривание самки с избранным фенотипом, с самцом, который тоже был точно выбран. Вырастают личинки, окукливаются, и появляются взрослые мухи, и в этот момент их нужно аккуратно усypить эфиром и, выложив на чашечки, *через микроскоп начинать считать все их признаки*. И это, конечно, совершенно колоссальная работа.

Тем не менее, удалось очень многое показать. И не только само **сцепление**, количество групп сцепления, гаплоидного набора хромосом. Но и увидеть, что есть еще и **кроссинговер** – процесс, который *нарушает сцепление*. И что получается? У нас есть **3-й закон Менделя** – независимое наследование признаков, и этот закон нарушается, если гены на одной хромосоме. И тот комплекс открытий, который связан со сцеплением, его формулируют в виде так называемого **закона Моргана**: гены наследуются совместно на одной хромосоме, есть группы сцепления, и число групп сцепления соответствует гаплоидному набору.

Но, как мы уже сказали, есть процесс, который нарушает закон Моргана. Это **кроссинговер**. И у нас с вами был отдельный разговор о кроссинговере. И его задача – **нарушать сцепление ради увеличения разнообразия потомства**. Потому что само по себе сцепление генов естественно разнообразие потомства снижает. Напоминаю, супер-задача эволюции – тасовать генетический материал родителей. Ради этого сделано **половое размножение**. И тасовка на первом уровне идет за счет *мейоза*. И при мейозе парные хромосомы случайно расходятся в будущие гаметы. И получается тасовка тем интенсивнее, чем больше число хромосом.

Но слишком большое число хромосом усложняет мейоз и повышает вероятность сбоя мейоза. То есть, в каком-то экстремальном варианте надо, чтобы практически каждый ген представлял собой отдельную хромосому. Ну это явно чересчур. Тут можно запутаться. Ну и сама эволюция ДНК – она не про это. Потому что исходно мы идем от *кольцевой молекулы бактериальной*, то есть, хромосома то одна. Увеличить число хромосом – это значит увеличить как раз возможность мейоза и разнообразие потомства через тасовку этих самых хромосом. А дополнительно увеличить разнообразие – это вот

можно за счет **кроссинговера**, когда вы еще *внутри хромосомы* меняете участки местами.

И увеличение количества хромосом в ходе эволюции, и добавление кроссинговера – это все способствует созданию максимального разнообразия гамет для максимального разнообразия и адаптивности потомства. Потому что чем разнообразнее потомство, тем больше вероятность, что оно сумеет эффективно адаптироваться к текущим условиям. Тем более, что эти условия постоянно меняются.

Во всяком случае, и **сцепление**, и **кроссинговер** проанализировано было лабораторией Моргана. Работы шли долгие десятилетия. В 1933 году Морган получил **Нобелевскую премию по физиологии и медицине** «за открытия, связанные с ролью хромосом в наследственности». Кстати, он не поехал получать эту премию, а поехал через год. А в 33-м году прислал только благодарственное письмо, потому что в этот год получились очень интересные результаты по хромосомам дрозофилы, и он никак не мог все бросить и приехать в Швецию.

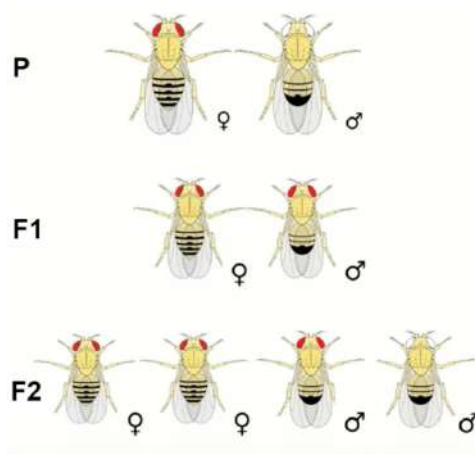


Рисунок 18.13 Первые результаты: сцепление цвета глаз с полом (1)

Вот эксперимент, который был первым мощным намеком на сцепление. И здесь обнаружено сцепление с полом. В 1910 году самку дикого типа (с красными глазами) скрестили с уникальным белоглазым (мутантным) самцом. У всех потомков первого поколения (F1) были красные глаза. **Затем скрестили самку и самца из первого поколения**. В итоге во втором поколении (F2) наблюдалось менделевское расщепление (3:1). Однако **все белоглазые мухи были самцами**, не было ни одной самки с таким фенотипом. Так возникла гипотеза о связи гена окраски с X-хромосомой (идея о том, что гены внутри хромосом, уже была к тому времени сформулирована).

Итак, когда скрестили гибриды первого поколения, то получился очень интересный результат. И размышления над тем, что получилось, привели Моргана к следующему заключению: **такой результат становится возможен если ген, который**

**определяет окраску глаз находится на X-хромосоме.** Когда у самки два таких гена, у самца один, в первом поколении побеждает красный глаз – он доминирует. И дальше, когда мы тасуем во втором поколении, шанс проявиться есть только в случае самцов, если единственная их X-хромосома получила аллель, который дает белую окраску. В случае самок все равно, хотя бы один вариант доминантный попадает, и все самки красноглазые. А в случае самцов – вот такая история. То есть, получается, что **явно ген привязан к хромосоме.**

Ну и как наследуется пол? Гены сцеплены с полом. У нас с вами этому будет посвящена следующая лекция. Сегодня мы про сцепление с полом больше говорить не будем.

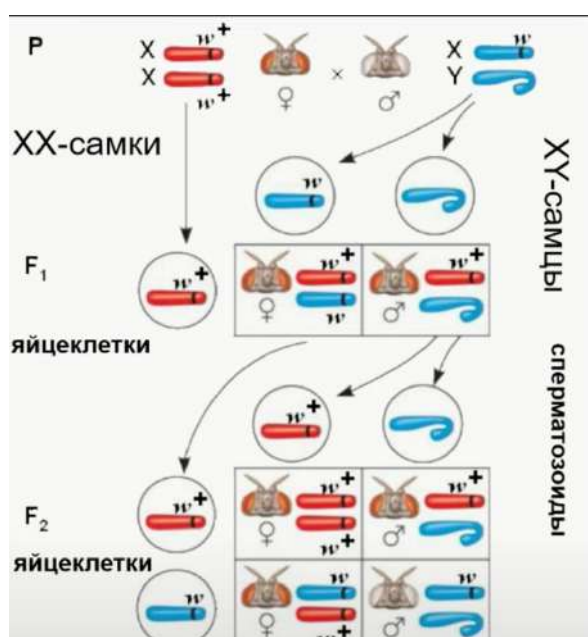


Рисунок 18.14 Первые результаты: сцепление цвета глаз с полом (2)

Все потомки первого поколения красноглазые. Поэтому мутантный аллель белых глаз ( $w$ ) рецессивен по отношению к аллелю дикого типа, определяющего красные глаза ( $w^+$ ). Поскольку белые глаза проявляются в поколении F2 только у самцов, Морган предположил, что **ген, отвечающий за цвет глаз, расположен на X-хромосоме, а на Y-хромосоме нет соответствующего локуса. Далее было показано, что многие признаки (и гены) дрозофилы сцеплены между собой; число групп сцепления = 4.**

Еще раз повторяю, сцепление с полом мы будем обсуждать подробнее на следующем занятии. Здесь для меня важно, чтобы вы поняли: **для Моргана сцепление с полом стало подсказкой, что вообще все гены сцеплены с хромосомами, а поскольку хромосом четыре, то получается четыре группы сцепления. И вот это число кучек генов соответствует гаплоидному набору.**



В итоге, в дальнейших экспериментах, уже буквально за 2-3 года, было показано, что многие признаки (и гены) дрозофилы сцеплены друг с другом, и что групп сцепления всего 4. И дальше оказалось, что действительно *кроссинговер нарушает сцепление*. Да еще и вероятность кроссинговера позволяет оценить распределение генов внутри хромосомы, и это *распределение линейно*. Про это мы еще сегодня скажем.

А сейчас давайте посмотрим еще один пример того, как идет сцепление.

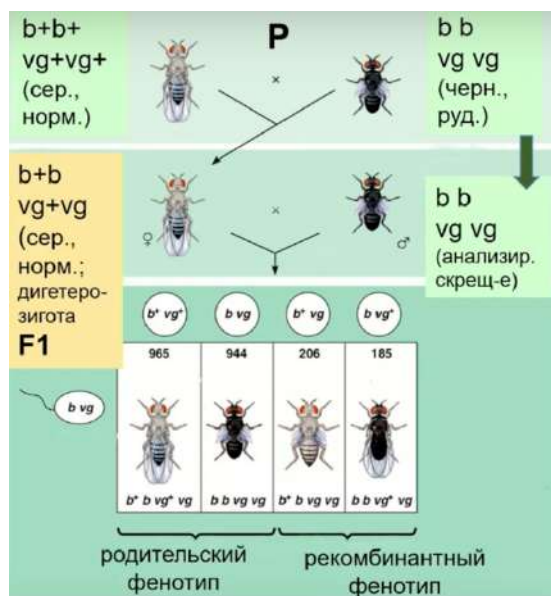


Рисунок 18.15 Сцепление генов

Дрозофилы **дикого типа** имеют серое тело ( $b^+$ ) и нормальный размер крыльев ( $vg^+$ ). **Мутантный тип** – черное тело ( $b$ ) и рудиментарные крылья ( $vg$ ) – это двойная мутация. При скрещивании дикого и мутантного типов все особи первого поколения имели дикый тип. Следовательно, оба мутантные аллеля рецессивные.

**Затем провели анализирующее скрещивание: дигетерозиготных самок F1 с гомозиготными рецессивными самцами.**

Мы берем чистые линии и скрещиваем друг с другом. При скрещивании получается дигетерозигота – тут 1-й закон Менделя вполне проявляется *единообразие потомства*. Когда Морган работал, использовалось не скрещивание гибридов первого поколения, а **анализирующее скрещивание**, то есть гибридов первого поколения скрещивали с рецессивным гомозиготным родителем, ну или с особью, которая имеет аналогичный генотип.

Анализирующее скрещивание дает в норме при независимом наследовании соотношение 1:1:1:1. Всех фенотипов довольно много. Это гораздо удобнее изучать по сравнению с ситуацией, когда соотношение фенотипов 9:3:3:1. Поэтому Морган

использовал **возвратное двойное анализирующее скрещивание**. И поэтому, даже в школьных учебниках вы видите именно этот вариант. Он дает больший процент этих мутантных фенотипов, и со всем этим легче работать. Вообще-то, реально дальше все считали этих мух поштучно. И одно дело, когда у вас фенотип встречается в одном варианте из шестнадцати. А другое дело, когда 1:1:1:1, в одном варианте из четырех – гораздо проще тогда анализировать.

Ну и получается, что вот если эту муху, которая F1 (дигетерозигота), скрестить с родителем с рецессивным гомозиготой, то получается расщепление по фенотипу. И это расщепление зачастую оказывалось у Моргана нестандартное. В данном случае, на 965 мух *серых с нормальными крыльями* пришлось 944, то есть, примерно столько же, *черных с короткими крыльями* – это родительские фенотипы, но, кроме того, вылезли и промежуточные фенотипы, примерно 200 особей и того и другого фенотипа: *серые с короткими крыльями* и *черные с длинными крыльями*.

И это указывало на то, что сцепление, конечно, существует, но нарушается. И анализ того, что происходит, и знание, что существует цитологически такая штука, как **хиазмы** и **кроссинговер** (было открыто за несколько лет до того), привело Моргана к тому, что идет **рекомбинация генов внутри хромосомы во время мейоза** и, все-таки, возникают *дополнительные фенотипы*.

Предполагаемое соотношение фенотипов потомков:

- 1) Гены находятся в разных хромосомах – 1:1:1:1
- 2) Гены находятся в одной хромосоме – 1:1:0:0
- 3) В опыте Моргана – 1:1:0,2:0,2 (41,5%; 41,5%; 8,5%, 8,5%)

**Большинство потомков имеют родительский фенотип.**

**Следовательно, оба гена находятся на одной хромосоме.** Сцепление не полное и нарушается из-за кроссинговера («рекомбинации»).

То есть, если бы сцепление было абсолютным, то серые с короткими крыльями и черные с длинными вообще бы не появились. а признаки окраски и длины крыльев, наследовались бы совместно. Это был бы такой общий признак. То есть, у серых – всегда длинные крылья, а у черных – всегда короткие. Представьте себе, что это такой один *суперген*, и все. И как бы тогда у нас не два признака, а шло бы *моногибридное скрещивание* и соотношение 3:1, а при анализирующем вообще 1:1.

Если бы гены были в разных хромосомах, все получилось бы 1:1:1:1. Тогда *двойное анализирующее скрещивание*.

А в этом эксперименте получилось на 41,5% каждого из родительских фенотипов по 8,5% промежуточных фенотипов. И, собственно, получается нарушение сцепления за счет дополнительной рекомбинации (кроссинговера). Еще раз повторяю, эволюционно кроссинговер – очень серьезная штука, возникает на достаточно ранних стадиях и позволяет бороться со сцеплением генов, потому что все эволюционно начинается с одной бактериальной хромосомы. И дальше эта хромосома у эукариот дает несколько хромосом отдельных. Их не должно быть слишком много – это усложняет формирование веретена деления и расхождение в родительские клетки. Чтобы бороться со сцеплением генов сохраняется и развивается **кроссинговер**. Хиазм может быть несколько. Вовсе не обязательно в хромосоме случится один кроссинговер. Может и не случится вообще. Но с большой вероятностью случится один, а то и два, а то и три, и все эти рекомбинации позволяют «тасовать колоду».

Ну, условно, если бы не кроссинговер, представьте себе признаки роста, цвета глаз и цвета волос – все в одной хромосоме. Скажем, высокий рост, синие глаза, светлые волосы. И все это в одной хромосоме и сцеплено. А, например, второй вариант – средний рост, темные глаза и темные волосы – и тоже в одной хромосоме. Вот если бы не было кроссинговера, популяции так бы и существовали. Либо люди были бы высокого роста, с синими глазами и светлыми волосами, либо среднего роста, темноглазые и темноволосые. За счет кроссинговера возникают *промежуточные варианты гамет* и получается разнообразие фенотипов, которое ведет к увеличению адаптивности, что очень полезно и правильно с точки зрения эволюционных процессов.

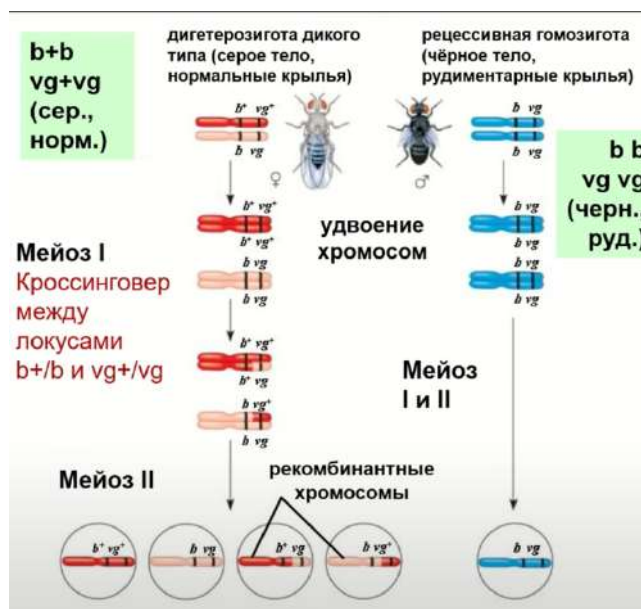


Рисунок 18.16 Рекомбинация сцепленных генов: кроссинговер

Появление мух с рекомбинантным фенотипом объясняется кроссинговером во время мейоза I. Вот тут показано как происходит кроссинговер (рис. 18.16). Переносятся кусочки хромосом. И это специальная молекулярно-биологическая машинерия, которая со всем этим работает. Тут у *двойной рецессивной гомозиготы* кроссинговер даже если случается, никак себя не проявляет. Потому что *гены одинаковые*. Аллели одинаковые. А вот в случае дигетерозиготы он проявляет себя в каком-то проценте случаев. И дальше оказалось, что **вероятность кроссинговера между конкретными генами зависит от расстояния генов на хромосоме**.

То есть, как вообще бы могло получиться? Могли бы гены быть как лепестки ромашки распределены вокруг некоего центра, и тогда вероятность кроссинговера была бы стабильна. Между любой выбранной парой генов. Но нет, оказалось, вероятность кроссинговера какой-то пары генов – весьма уникальна. Вы берете другую пару, там она выше или ниже. Вы анализируете много число пар внутри группы сцепления. И когда вы все это оцениваете, оказывается, что картина такая, как будто хромосома – это некая линия, некая дорога, а отдельные гены – это станции на этой дороге. И расстояние между этими станциями как раз описывается *вероятностью кроссинговера*. И получается, что хромосома устроена линейно и что не просто несет некую совокупность генов, а эти гены выстроены друг за другом как станции на некой железнодорожной ветке. И все это было открыто еще до того, как было открыто представление о ДНК, о всех промоторах, и так далее.

Уже эксперименты Моргана, причем довольно быстро, привели к пониманию того, что гены расположены на хромосоме линейно, и кроссинговер позволяет это самое расстояние оценить. Для того, чтобы все-таки свести эту информацию вместе, я очень рекомендую пересмотреть лекцию, посвященную мейозу. Там, в частности, шел разговор про кроссинговер, про его механизм и про то, как все кусочки переносятся с одной молекулы ДНК на другую.

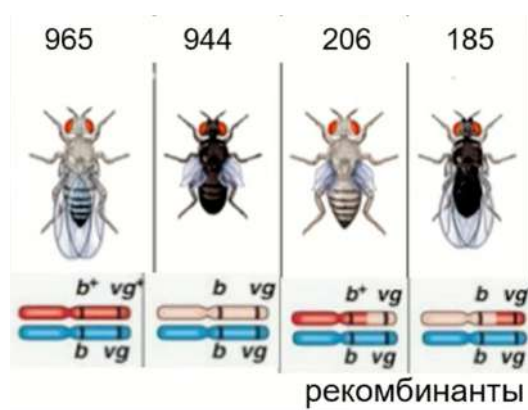


Рисунок 18.17 Частота рекомбинаций

Если мы вспоминаем работы Моргана, то там очень важным моментом было определение **частоты рекомбинаций**. С какой вероятностью идет этот самый перекрест и как это считалось? Брали *число рекомбинантных фенотипов* и делили на *общее число потомков*, которые были проанализированы в эксперименте.

$$\text{частота рекомбинаций} = \frac{\text{число рекомбинант}}{\text{общее число потомков}} \times 100\%$$

Если посмотреть на эксперимент с окраской и длиной крыльев, то примерно 400 (206+185) делим на 2300 и умножаем на 100% и получаем 17%, то есть,  $8,5 + 8,5 = 17\%$  – это вероятность кроссинговера, и эта вероятность отражает расстояние между генами внутри конкретной молекулы ДНК, внутри конкретной хромосомы.

Давайте для примера решим задачу на кроссинговер. Сейчас очень популярное животное *капибара*. Могу сказать, что генетика капибар слабо изучена. Но ближайшие родственники, морские свинки, дают примерно такие же результаты.



*Рисунок 18.18 Капибара*

Пусть дикий цвет капибары кодируется А, а черный – а. Дикий прямой тип шерсти – аллель В, а кудрявый – в. Каков будет результат скрещивания дигетерозиготы и рецессивной гомозиготы (в процентах потомков), если:

- 1) гены находятся в разных хромосомах?
- 2) гены находятся на одной хромосоме без учета кроссинговера?
- 3) вероятность кроссинговера 20%?
- 4) вероятность кроссинговера 80%?



- 5) при какой вероятности кроссинговера распределение потомства будет сходно с ситуацией независимого наследования? И как все же можно эти две ситуации различить?

Вот простое условие. Явно **дигибридное скрещивание**, но посмотрите, пять разных исходов. И если гены находятся на разных хромосомах, то получаем **двойное анализирующее** скрещивание, никакого сцепления, 1:1:1:1. Если – на одной хромосоме, то это будет как бы *цельный признак*. То есть, рыжая шерсть, прямая, а на другой хромосоме – черная шерсть, курчавая. И без кроссинговера расщепление будет 1:1, как **анализирующее скрещивание**. Значит потомки будут такие же, как родительские особи, по фенотипу.

Но если добавляется кроссинговер, и его вероятность 20%, то мы получим уже 20% рекомбинантных особей, из которых 10% будут рыжие, курчавые и 10% черные с прямой шерстью. А на исходный родительский фенотип останется по 40%. Если же вероятность кроссинговера – 80%, тогда рекомбинантных особей – 80. Из них 40% рыжих курчавых. 40% черных с прямой шерстью. А на родительские фенотипы останется по 10% рыжие с прямой шерстью и 10% черные, курчавые.

Если вероятность кроссинговера – 50%, то у нас тогда расщепление будет 1:1:1:1. И будет неотличимо от независимого наследования признаков. Как можно выйти из этой ситуации? А найти в хромосоме еще ген, какой-то признак С – например, цвет глаз. И посмотреть, с какой вероятностью идет рекомбинация с генами А и В.

Ну и пусть у нас на той же хромосоме С цвет глаз, и анализируя наследование, мы обнаруживаем, что вероятность рекомбинации А и С – 15%, а вероятность рекомбинации В и С – 35%. И мы понимаем, что, все-таки, А и В – тоже на одной хромосоме, вероятность рекомбинации между ними – 50%. А вот эти гены А, В и С на молекуле ДНК, как на ветке железной дороги, расположены в линейчку, причем именно в таком порядке: А, потом С потом В. И здесь между А и С расстояние 15%, между С и В – 35%, а между А и В – 50%.

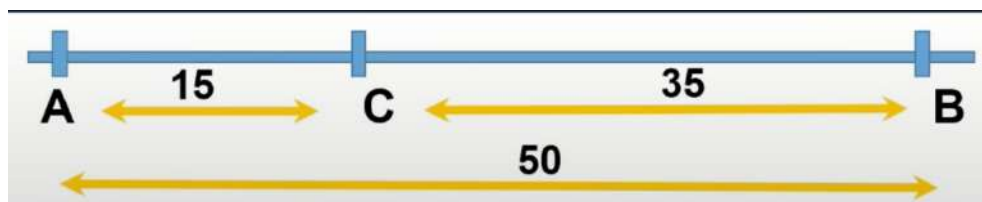


Рисунок 18.19 Линейное расположение генов

Таким образом были открыты не только группы сцепления, но и **линия**. И когда внутри работает сцепление, то оказывается, что каждая пара рекомбинируется с вполне определенной вероятностью, и в целом возникает линейная картина.

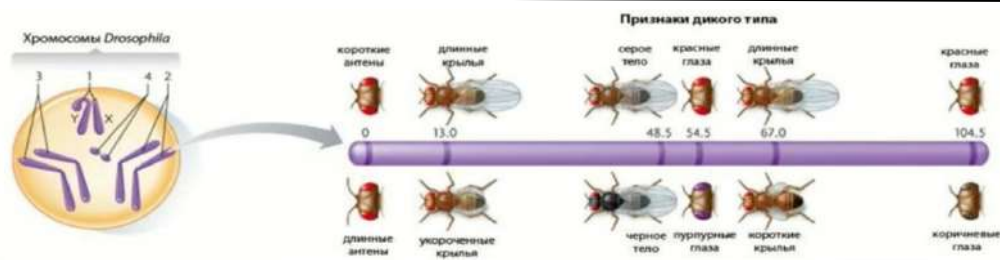


Рисунок 18.20 Карты хромосом и расстояние между генами

Ну и чтобы сделать окончательный вывод, чтобы он был зафиксирован, в 1913 году (буквально 3-4 года работы – настолько интенсивно шли исследовательские работы в «мушиной комнате») сотрудник Моргана *Альфред Стертевант* построил первую **карту хромосомы** и разместил на ней некоторые гены дрозофилы. И получилось, что чем больше расстояние между генами, тем больше вероятность кроссинговера.

И здесь вы видите кусочек, часть генов второй хромосомы дрозофилы (рис. 18.20). И здесь гены длины усиков, крыльев, окраски тела, окраски глаз и прочие. Проценты кроссинговера по имени Моргана стали называть **сантиморганами** (сантиморганидами). Эта величина достаточно известная. Получается, если вероятность кроссинговера 8,5%, то будет 8 сантиморганов или сантиморганид.

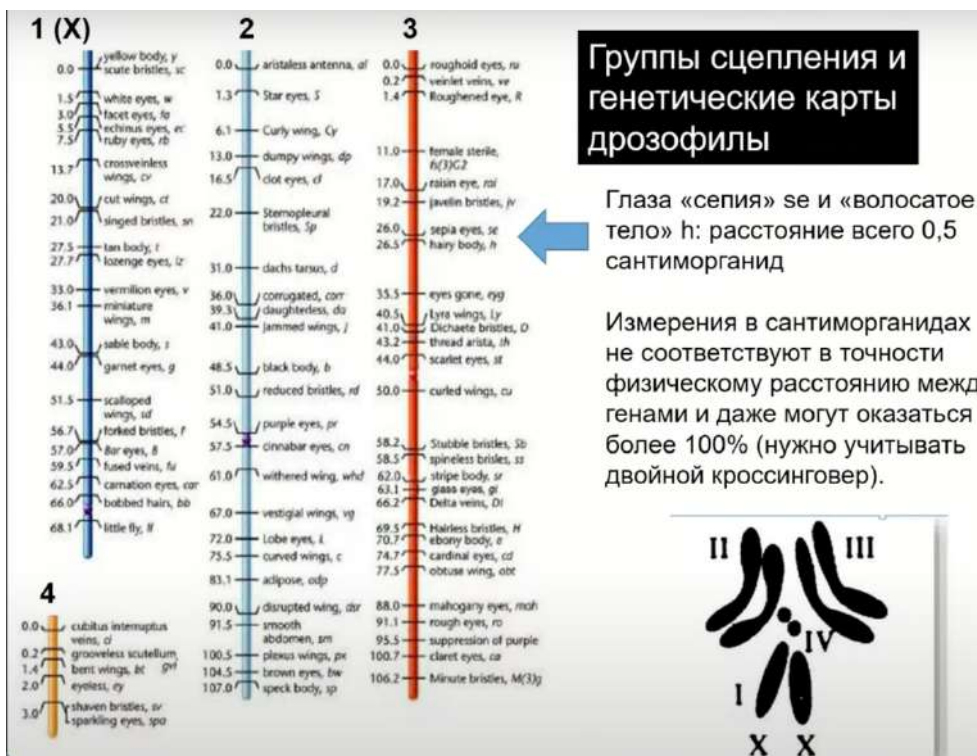


Рисунок 18.21 Развернутая карта хромосомы дрозофилы

Вот более полная карта хромосомы дрозофилы (рис. 18.21). 1-я X, вторая и третья, 4-я – маленькая. Ну и бывают такие гены, которые совсем рядом, и тогда вероятность поймать кроссинговер между ними очень мала. Скажем на 3-й хромосоме ген *se* – глаза цвета «сепия» и ген «волосотое тело» *h* – расстояние между ними всего 0,5 сантиморганид. И зафиксировать кроссинговер между ними, конечно, весьма сложно.

Интересно, что если вы начнете рассматривать эту карту, то число здесь окажется 100, то есть, больше 100%. Дело в том, что расстояния считаются за счет анализа кроссинговера между конкретными генами. Но если кроссинговера происходит два раза, то он как-бы отбрасывает свою систему назад. Поэтому просто суммируя расстояния между соседними генами мы уходим за 100%. По-хорошему, надо вводить поправку на двойной, тройной и так далее по счету, кроссинговер. Но это усложнит ситуацию восприятия всей этой системы.

И важно понимать, что эти проценты-сантиморганиды не отражают реального физического расстояния. Если вспомните лекцию 13, там точки-хиазм кроссинговера существуют не просто так. Там специальные последовательности нуклеотидов, куда садятся специализированные комплексы ферментов. Поэтому есть отдельные **генетические карты**, построенные на основе изучения рекомбинаций кроссинговера. И есть **цитологические карты**, которые строятся на основе цитологических молекулярно-биологических данных.

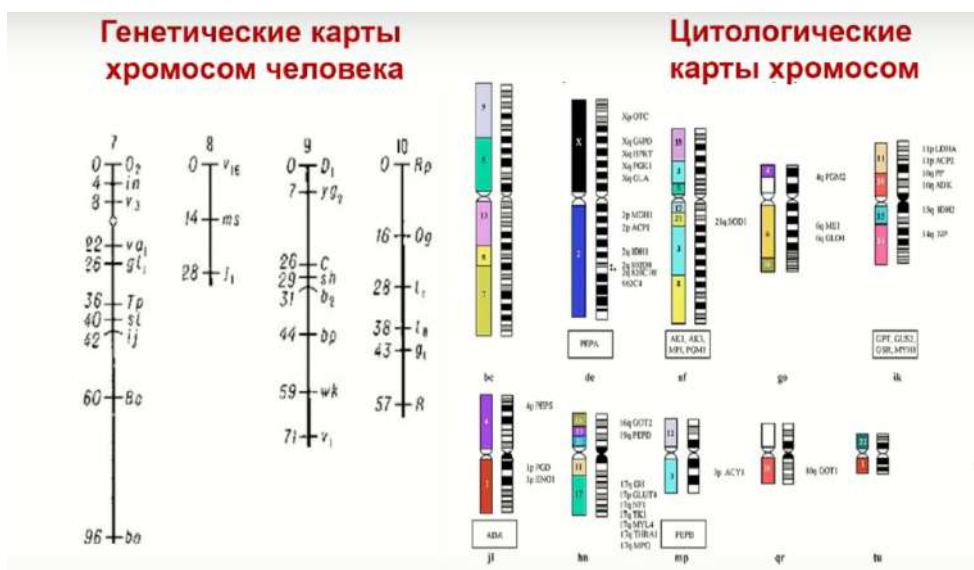


Рисунок 18.22 Генетические и цитологические карты хромосом

Таким образом, работы в лаборатории команды Моргана и потом вслед за ними уже в 20-е годы (было очень много исследований на дрозофилах) позволили сформулировать то, что сегодня называется **хромосомной теорией наследственности**.

По результатам своих исследований *Томас Морган* сформулировал ее положения (хотя независимо от него сходные заключения сделали и другие ученые):

**1. Гены располагаются в хромосомах**

2. Каждый ген имеет определенное место в хромосоме – **локус**

3. Гены расположены в хромосомах в определенной **линейной последовательности**

4. Гены, локализованные в одной хромосоме, наследуются совместно, образуя **группу сцепления**: число групп сцепления равно гаплоидному набору хромосом и постоянно для каждого вида организмов (горох = 7, дрозофила = 4, человек = 23)

5. Сцепление генов может нарушаться в процессе **кроссинговера**, что приводит к образованию **рекомбинантных хромосом**; частота кроссинговера зависит от расстояния между генами: чем больше расстояние, тем больше вероятность кроссинговера

Если мы говорим о «**законе Моргана**», то под это попадает 4-е положение хромосомной теории наследственности. То есть, если гены находятся в одной хромосоме, то наследуются совместно, сцепленно, и нарушается 3-й закон Менделя, а число групп сцепления равно гаплоидному набору хромосом конкретного зоологического вида (обычно не больше 100). Чем больше хромосом, тем сложнее механика мейоза и митоза.

В следующей лекции я продолжу говорить о сцеплении генов. Будет много примеров по сцеплению генов с полом. И вообще, будем говорить о **генетике наследования пола**.

## Лекция 19.





БИОЛОГИЧЕСКИЙ  
ФАКУЛЬТЕТ  
МГУ ИМЕНИ  
М.В. ЛОМОНОСОВА

*teach-in*  
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

