

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	15
Список аббревиатур	20
Раздел I. ЖИЗНЬ КАК ЯВЛЕНИЕ МАТЕРИАЛЬНОГО МИРА	23
Глава 1. Введение в биологию	25
1.1. Биология — область естествознания, комплекс научных дисциплин о жизни во всех ее проявлениях	25
1.2. История представлений о мире жизни. Научный базис биологии.....	32
1.3. Определение и фундаментальные свойства жизни.....	38
1.4. Происхождение жизни	45
1.4.1. Гипотеза панспермии	45
1.4.2. Гипотеза абиогенеза	47
1.4.3. Геохимическая гипотеза	49
1.4.4. Жизнь возникает как сообщество.....	51
1.4.5. От преджизни к жизни: оформление потока биологической информации	54
1.4.6. Узловые пункты исторического развития жизни	57
1.5. Стратегия жизни. Приспособление и прогресс, согласованная эволюция, принцип экосистемы.....	58
1.6. Иерархическая система жизни. Понятие об уровнях организации	65
1.7. Проявление главных свойств жизни по уровням ее организации	72
1.8. Проявление общебиологических закономерностей у людей. Биосоциальная природа человека	74
1.9. Современная система мира живых существ.....	75
1.10. Эукариотическая клетка: шанс прогрессивной эволюции	80
1.11. Многоклеточность: прогрессивная составляющая стратегии жизни получает импульс.....	86
1.12. Экологические кризисы в истории земной жизни.....	91
Вопросы для самоконтроля.....	94

Раздел II. КЛЕТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИЗНИ..... 95

Глава 2. Клеточный уровень организации жизни – основа жизнедеятельности и развития живых форм всех типов структурно-функциональной организации.

Биология клетки.....	97
2.1. Клетка – элементарная единица живого	98
2.2. Клеточная теория	98
2.3. Типы клеточной организации.....	100
2.4. Принципы структурно-функциональной организации	
клетки многоклеточного животного организма	104
2.4.1. Структурно-функционально-метаболическая	
внутриклеточная компартментация.	
Биологическая мембрана. Немембранные	
способы компартментации	104
2.4.2. Клеточная оболочка	107
2.4.2.1. Макромолекулярный полиморфизм:	
механизмы и функциональные следствия.....	111
2.4.3. Клеточное ядро	112
2.4.3.1. Ядерная оболочка	113
2.4.3.2. Ядерный матрикс	116
2.4.3.3. Ядрышко	116
2.4.3.4. Хроматин (хромосомы)	119
2.4.3.4-а. Химический состав хроматина	
(хромосом) эукариотической клетки	120
2.4.3.4-б. Структурная организация	
эукариотической хромосомы	124
2.4.3.4-в. Гетерохроматин и эухроматин	
интерфазных хромосом	130
2.4.3.4-г. Теломерные участки молекул ДНК:	
организация и репликация.	
Функциональный аспект.....	132
2.4.3.4-д. Функционально-генетическая	
организация ДНК. Проект «Геном	
человека». От структурной геномики	
к геномике функциональной	
и сравнительно-эволюционной	133
2.4.3.4-е. Эволюция генома.....	137

2.4.4. Цитоплазма клетки.....	139
2.4.4.1. Основное вещество	139
2.4.4.2. Цитоскелет.....	140
2.4.4.3. Цитоплазматические включения.....	141
2.4.4.4. Органеллы эукариотической клетки.....	141
2.4.4.4-а. Вакуольно-канальцевая система цитоплазмы	143
2.4.4.4-б. Пластинчатый комплекс Гольджи.....	144
2.4.4.4-в. Лизосомы	145
2.4.4.4-г. Микротельца.....	147
2.4.4.4-д. Митохондрии	147
2.4.4.4-е. Рибосома	149
2.4.4.4-ж. Микротрубочки.....	151
2.4.4.4-з. Микрофиламенты	153
2.4.5. Поток генетической информации: клеточный уровень.....	154
2.4.5.1. Макромолекулярная и надмолекулярная организация ДНК.....	155
2.4.5.2. Способы записи биологической информации. Генетический (биологический) код.....	159
2.4.5.3. Передача генетической информации в ряду клеточных поколений. Самокопирование или репликация ДНК.....	165
2.4.5.3-а. Защита и/или минимизация искажения генетической информации на уровне ДНК.....	172
2.4.5.4. Внутриклеточное движение биологической (генетической) информации. Необходимые условия.....	179
2.4.5.5. Внутриклеточное движение генетической (биологической) информации. Транскрипция и посттранскрипционные процессы. Транспорт и(м)РНК из ядра в цитоплазму.....	184
2.4.5.5-а. Регуляция генетической активности (транскрипции, экспрессии генов)	190
2.4.5.6. Внутриклеточное движение биологической (генетической) информации. Трансляция и посттрансляционные процессы. Рибосомный цикл биосинтеза белка	195

2.4.5.6-а. Механизмы регуляции продолжительности существования в цитоплазме зрелых и(м)РНК: цитофункциональный аспект	202
2.4.5.6-б. Биосинтез белков в прокариотической клетке	203
2.4.5.7. Надежность внутриклеточного потока биологической (генетической) информации. «Контроль качества» и(м)РНК и белков	205
2.4.6. Внутриклеточный поток энергии	207
2.4.6.1. Дыхательный обмен	207
2.4.6.2. Фотосинтез	211
2.4.7. Внутриклеточный поток веществ	214
2.4.8. Другие внутриклеточные механизмы общего значения....	215
2.4.9. Клетка как целостная структура. Понятие о биокolloиде	219
Вопросы для самоконтроля	220
Глава 3. Существование клетки во времени	221
3.1. Жизненный цикл клетки.....	221
3.1.1. Митотический (пролиферативный) цикл	222
3.1.1.1. Клетка в митотическом цикле. Интерфаза	224
3.1.1.2. Клетка в митотическом цикле. Митоз	227
3.1.2. Контроль количества клеток в многоклеточном организме. Апоптоз. Клеточный некроз	230
3.1.3. Клеточная дифференцировка.....	236
3.1.4. Онкотрансформация как одна из возможных составляющих жизненного цикла клетки	241
3.2. Клеточные тканевые системы (клеточные популяции). Регенеративная медицина	242
Вопросы для самоконтроля	247
Раздел III. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИЗНИ	249
Глава 4. Молекулярно-генетический уровень организации жизни – реализация свойств наследственности и изменчивости. Структурно-функциональная организация клеточного аппарата наследственности и изменчивости (генетический аппарат).....	251
4.1. Наследственность и изменчивость – фундаментальные свойства живого	252
4.1.1. Формы биологической изменчивости.....	254

4.2. История представлений об организации и функционировании генетического аппарата	258
4.3. Уровни организации генетического аппарата эукариот	262
4.3.1. Генный уровень организации генетического аппарата. Определение гена. Признак как генетическое понятие	263
4.3.1.1. Свойства гена. Среда как генетическое понятие	266
4.3.1.2. Аллельное состояние генов. Формы взаимодействия аллельных генов	269
4.3.1.3. Изменения нуклеотидных последовательностей ДНК. Генные мутации	273
4.3.1.4. Функционально-генетическая классификация генных мутаций	283
4.3.1.5. Биологическое значение генного уровня организации генетического аппарата	285
4.3.2. Хромосомный уровень организации генетического аппарата	285
4.3.2.1. Хромосомная теория наследственности. Основные положения	287
4.3.2.2. Изменения структурной организации хромосом. Хромосомные мутации	289
4.3.2.3. Биологическое значение хромосомного уровня организации генетического аппарата	295
4.3.3. Геномный уровень организации генетического аппарата	296
4.3.3.1. Формы взаимодействия неаллельных генов	299
4.3.3.2. Функционально-генетическая характеристика нуклеотидных последовательностей ДНК (сайтов, генов)	303
4.3.3.3. Геномный уровень и биологическая изменчивость. Геномные мутации	308
4.3.3.4. Биологическое значение геномного уровня организации генетического аппарата	316
4.3.4. Понятие о кариотипе	317
4.3.5. Клеточные механизмы, определяющие типы наследования признаков, контролируемых ядерными генами	320
4.3.5.1. Моногенное независимое наследование: аутосомное и сцепленное с полом	322

4.3.5.2. Еще раз о независимом наследовании. Соотносительное наследование нескольких признаков. Сцепленное наследование	324
4.3.5.3. Еще раз о наследовании признаков, развитие которых обусловлено взаимодействием неаллельных генов	333
4.3.5.3-а. Наследование при полимерном взаимодействии неаллельных генов.....	333
4.3.5.3-б. Наследование при комплементарном взаимодействии неаллельных генов.....	334
4.3.5.3-в. Наследование при эпистатическом взаимодействии неаллельных генов.....	334
4.3.6. Наследование признаков, обусловливаемое внеядерными генами. Цитоплазматическая наследственность.....	340
4.3.7. Фенотип организма. Роль наследственности и среды в формировании фенотипа.....	342
4.3.7.1. Участие генетических и внегенетических (средовых, эпигенетических) факторов в развитии фенотипических признаков пола особи	345
Вопросы для самоконтроля	354

Глава 5. Молекулярно-генетические и клеточные механизмы обеспечения свойств наследственности и изменчивости у людей как проявление биологического наследства человека. Введение в генетику человека.....

5.1. Наследственность и биологическая изменчивость у человека	358
5.2. Генетика человека как научно-практическая дисциплина	363
5.2.1. Человек как объект генетического анализа.....	363
5.2.2. Методы, используемые в генетике человека	365
5.2.2.1. Генеалогический метод (метод родословных) генетического анализа человека	367
5.2.2.1-а. Родословные при аутосомно-доминантном типе наследования.....	369
5.2.2.1-б. Родословные при аутосомно-рецессивном типе наследования	372
5.2.2.1-в. Родословные при доминантном Х-сцепленном типе наследования	372

5.2.2.1-г. Родословные при рецессивном X-сцепленном типе наследования	374
5.2.2.1-д. Родословные при Y-сцепленном типе наследования	374
5.2.2.2. Близнецовый метод генетического анализа человека	376
5.2.2.3. Цитогенетический метод генетического анализа человека	379
5.2.2.3-а. Неинвазивные методы генетического анализа человека: научно-практическое наследие классической генетики.....	383
5.2.2.3-б. Молекулярно-цитогенетический метод генетического анализа человека	384
5.2.2.3-в. Молекулярно-генетические методы генетического анализа человека (ДНК-диагностика)	386
5.2.2.3-г. Современные тенденции в ДНК-диагностике. Использование полиморфных генетических маркеров.....	388
5.2.2.4. Метод генетики соматических клеток	390
5.2.2.5. Биохимический подход в генетическом анализе человека.....	392
5.2.2.6. Иммунохимический подход в генетическом анализе человека	392
5.2.2.7. Популяционно-статистический подход в генетическом анализе людей.....	393
5.2.2.8. Медико-генетическое консультирование.....	395
5.2.2.8-а. Генетический груз как биомедицинское явление: популяционный и индивидуально-семейный аспекты. Евгеника в исторический период молекулярно-генетических и геномных технологий.....	402
Вопросы для самоконтроля	407

Раздел IV. ОРГАНИЗМЕННЫЙ ИЛИ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИЗНИ

409

Глава 6. Размножение в живой природе

411

6.1. Способы и формы размножения

412

6.2. Бесполое размножение	412
6.3. Половое размножение	414
6.4. Чередование поколений с бесполом и половым размножением	418
6.5. Половые клетки (гаметы)	418
6.5.1. Генетический материал (хромосомы, хроматин, ДНК) гамет и соматических клеток. Клонирование многоклеточных животных	421
6.5.2. Гаметогенез.....	425
6.5.2.1. Мейоз	427
6.5.3. Первичные половые клетки	435
Вопросы для самоконтроля	437
Глава 7. Периодизация онтогенеза	438
7.1. Этапы, периоды и стадии онтогенеза.....	438
7.2. Морфофизиологические и эволюционные особенности яиц хордовых.....	440
7.2.1. Происхождение яйцеклеток	440
7.2.2. Специфика и значение химического состава цитоплазмы яйцеклетки	442
7.2.3. Размер яиц и их роль в эволюции. Типы яйцеклеток.....	443
7.2.4. Полярность яйцеклеток	445
7.2.5. Яйцевые оболочки	446
7.3. Оплодотворение и партеногенез	449
7.4. Эмбриональное развитие	453
7.4.1. Дробление.....	453
7.4.1.1. Сущность стадии дробления	453
7.4.1.2. Морфология дробления.....	454
7.4.1.3. Особенности молекулярно-генетических и биохимических процессов при дроблении	455
7.4.2. Гастрюляция.....	458
7.4.2.1. Сущность стадии гастрюляции	458
7.4.2.2. Морфология гастрюляции.....	459
7.4.2.2-а. Гастрюляция ланцетника.....	459
7.4.2.2-б. Гастрюляция у земноводных	461
7.4.2.2-в. Гастрюляция у птиц.....	462
7.4.2.2-г. Гастрюляция у млекопитающих.....	465
7.4.2.3. Особенности стадии гастрюляции.....	465
7.4.3. Образование органов и тканей	466
7.4.3.1. Сущность стадии органогенеза	466

7.4.3.2. Нейруляция	467
7.4.3.3. Дифференцировка мезодермы	468
7.4.3.4. Производные зародышевых листков	470
7.4.4. Провизорные органы зародышей позвоночных	470
7.5. Эмбриональное развитие млекопитающих	476
7.5.1. Периодизация и раннее эмбриональное развитие	476
7.5.2. Примеры органогенезов человека, отражающих эволюцию вида	489
Вопросы для самоконтроля	508
Глава 8. Закономерности индивидуального развития организмов	510
8.1. Основные концепции в биологии индивидуального развития	510
8.2. Элементарные клеточные механизмы онтогенеза.....	512
8.2.1. Деление клеток	512
8.2.2. Клеточные перемещения	520
8.2.3. Сортировка и слипание клеток	528
8.2.4. Гибель клеток.....	534
8.2.5. Дифференцировка клеток	540
8.2.5.1. Роль генетического материала в дифференцировке клеток.....	541
8.2.5.2. Локальные механизмы дифференцировки и детерминации.....	549
8.2.6. Гетерогенность яйцеклетки как основа дифференцировки.....	558
8.2.7. Межклеточные взаимодействия	564
8.2.8. Эмбриональная индукция.....	568
8.2.9. Нервная и гуморальная регуляция развития	582
8.2.10. Контроль развития	584
8.2.10.1. Генетический контроль развития.....	584
8.2.10.2. Средовой контроль развития.....	601
8.3. Целостность онтогенеза	602
8.3.1. Детерминация в ходе развития.....	603
8.3.2. Эмбриональная регуляция	609
8.3.3. Морфогенез	612
8.3.4. Рост.....	629
8.4. Регенерация	639
8.5. Старость и старение. Смерть как биологическое явление	657

8.5.1. Изменение органов и систем органов в процессе старения	659
8.5.2. Проявление старения на молекулярном, субклеточном и клеточном уровнях.....	665
8.6. Зависимость проявления старения от генотипа, условий и образа жизни.....	668
8.6.1. Генетика старения.....	669
8.6.2. Влияние на процесс старения условий жизни.....	674
8.6.3. Влияние на процесс старения образа жизни	681
8.6.4. Влияние на процесс старения экологической ситуации.....	685
8.7. Гипотезы, объясняющие механизмы старения.....	685
8.8. Введение в биологию продолжительности жизни людей.....	689
8.8.1. Статистический метод изучения закономерностей продолжительности жизни.....	690
8.8.2. Вклад социальной и биологической компонент в общую смертность в историческом времени и в разных популяциях	691
Вопросы для самоконтроля	693

Глава 9. Роль нарушений механизмов онтогенеза

в патологии человека	695
9.1. Критические периоды в онтогенезе человека	695
9.2. Классификация врожденных пороков развития.....	698
9.3. Значение нарушения механизмов онтогенеза в формировании пороков развития	701
Вопросы для самоконтроля	709

СУЩЕСТВОВАНИЕ КЛЕТКИ ВО ВРЕМЕНИ

3.1. ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ КЛЕТКИ

Закономерные изменения структурно-функциональных характеристик клетки во времени составляют содержание ее жизненного цикла. **Жизненный (клеточный) цикл** (рис. 3.1) — это период существования клетки от момента ее образования вследствие деления материнской клетки до собственного деления или смерти. Обязательный компонент клеточного цикла — **митотический (пролиферативный) цикл** (см. рис. 3.1, I) — комплекс однонаправленных, регулируемых, взаимосвязанных и упорядоченных во времени событий, происходящих в процессе подготовки клетки к делению, на протяжении деления и непосредственно после завершения деления. Кроме митотического цикла, в жизненный цикл клеток многоклеточного организма входит **период**

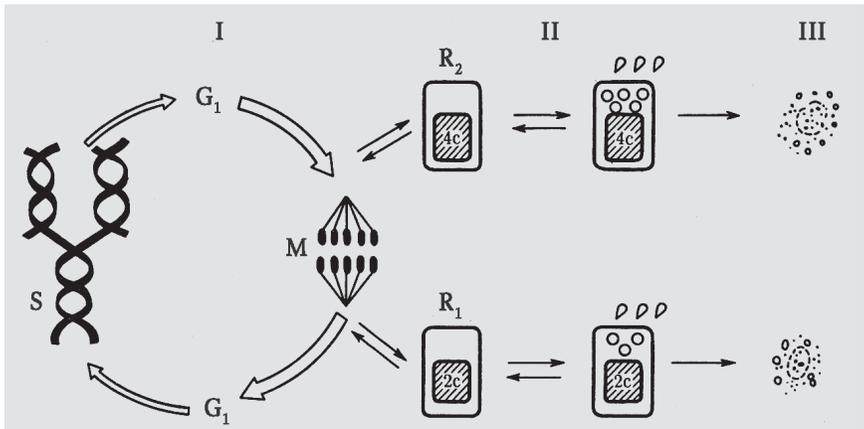


Рис. 3.1. Жизненный цикл клетки многоклеточного организма: I — митотический цикл; II — переход клетки в дифференцированное состояние; III — гибель клетки; G₁ — пресинтетический (постмитотический) период интерфазы; G₂ — постсинтетический (предмитотический) период интерфазы; S — синтетический период интерфазы; R₁ и R₂ — периоды покоя; M — митоз; 2c — диплоидное количество ДНК, 4c — тетраплоидное (удвоенное) количество ДНК

выполнения специфических функций (дифференцированные клетки) и периоды покоя (образовавшиеся вследствие митоза дочерние клетки «ожидают сигнала», дифференцироваться им или вступить в митотический цикл).

На рисунке 3.1, II показаны два выделявшихся цитологией второй половины XX в. периода покоя, обозначенные как R_1 и R_2 (англ., *resting*). Первый из них (R_1) приходится на постмитотический (предсинтетический) период интерфазы митотического цикла и иногда обозначается как период G_0 , второй (R_2) — на постсинтетический (предмитотический) период интерфазы и иногда называется периодом G_2 . Наличие постсинтетического периода покоя (R_2 или G_2) не без оснований оспаривается.

Известны типы клеток, жизненный цикл которых представлен исключительно митотическим циклом, например бластомеры на стадии дробления в эмбриогенезе.

Завершение клеткой жизненного пути может быть связано с запуском механизма генетически контролируемой гибели (самоуничтожение) или **апоптоза**, а также гибели вследствие действия неблагоприятных факторов — **клеточный некроз** (см. п. 3.1.2 и рис. 3.1, III).

Еще одно направление изменения состояния клетки в жизненном цикле состоит в ее **бласттрансформации**, т.е. превращении в опухолевую (на рис. 3.1 не показано). Она приобретает способность к бесконечному размножению и становится формально бессмертной (в условиях *in vitro*, вне организма). *In vivo* длительность жизни такой клетки ограничивается смертью организма-носителя опухоли.

3.1.1. МИТОТИЧЕСКИЙ (ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ) ЦИКЛ

Митотический или **пролиферативный цикл** (см. рис. 3.1, I) — основа жизненного цикла всех клеток. Его биологическое значение состоит в том, что он обеспечивает преемственность хромосом (и следовательно, геномов, генов) в ряду клеточных поколений, т.е. образование клеток, равноценных по количеству ДНК и содержанию наследственной информации. Таким образом, цикл является универсальным механизмом воспроизведения клеточной организации эукариотического типа в индивидуальном развитии живых форм.

До последней трети XX в. вопрос о том, гарантирует ли митотический процесс наследование клетками полноценной во всех отношениях генетической информации, был предметом научных споров. Удачное клонирование животных: лягушки (рис. 3.2), мыши, свиньи, козы, овцы,

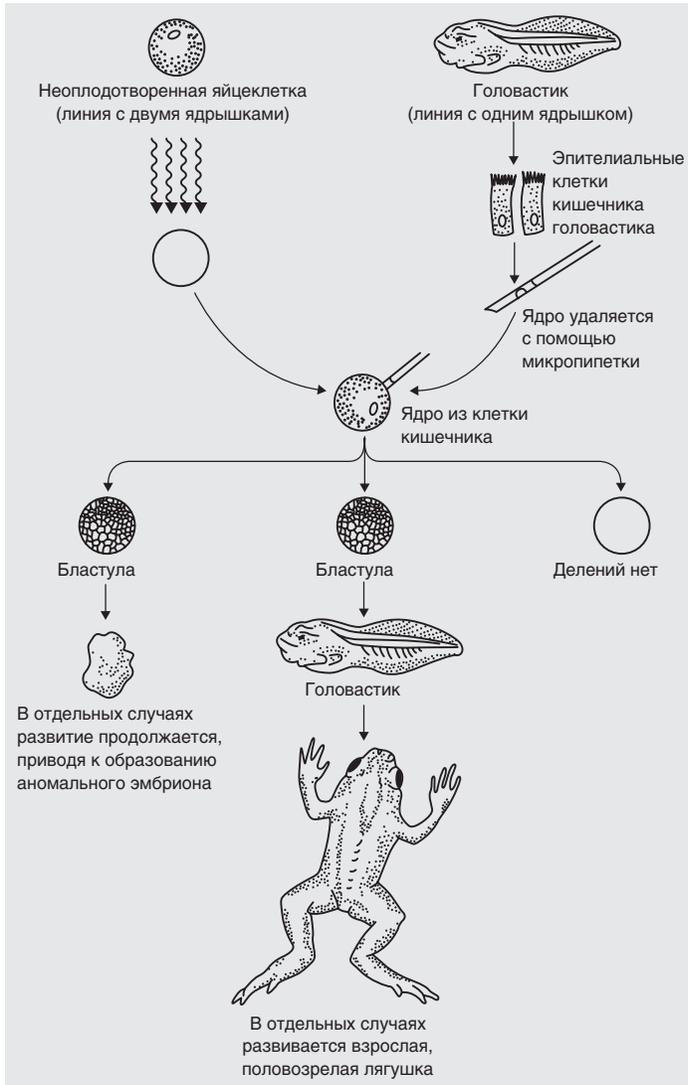


Рис. 3.2. Биоинформационная полноценность (количественная и качественная) ДНК ядер соматических клеток. Успешное репродуктивное клонирование амфибий. Схема опытов

крупного рогатого скота, — из клеток с цитоплазмой от яйцеклетки и ядром от соматической клетки (в случае известной овцы Долли — ядро клетки молочной железы) является основанием для утвердительного ответа. Известно, однако, что репродуктивное клонирование, имеющее целью получить новый организм, дает высокий процент потомства с отклонениями в развитии (уродства).

В ходе эволюции многоклеточных организмов митоз послужил основой **мейоза**, представляющего собой центральный и специфический механизм образования половых клеток — гаметогенеза. Мейоз встречается у всех видов организмов, размножающихся половым путем. Принципиальный с общебиологических позиций **результат митоза** состоит в сохранении в ряду клеточных поколений постоянного диплоидного количества хромосом. **Мейоз**, напротив, **приводит к образованию** из диплоидных клеток **гаплоидных гамет**. При оплодотворении свойственный виду диплоидный набор хромосом (кариотип) восстанавливается.

Главные события митотического цикла заключаются в **репликации** (самоудвоении, самокопировании) **наследственного материала** — ДНК материнской клетки, а также в **равномерном и равноценном распределении** этого материала между дочерними клетками. Указанным событиям сопутствуют закономерные изменения морфологической и химической организации хромосом (см. пп. 2.4.3.4, 2.4.3.4-а, 2.4.3.4-б, 2.4.5.3). По двум названным событиям в митотическом цикле выделяют **репродуктивную и разделительную фазы**, соответствующие **интерфазе** и **собственно митозу** классической цитологии.

3.1.1.1. Клетка в митотическом цикле. Интерфазы

В начальный отрезок интерфазы (**постмитотический, предсинтетический** или **период G_1**) восстанавливаются черты организации интерфазной клетки, завершается формирование ядрышка, начавшееся в телофазе митоза. В цитоплазме, параллельно реорганизации ультраструктуры, интенсифицируется биосинтез белка, значительные количества которого предназначаются для вновь создаваемого ядра. Энергичное образование белка способствует восстановлению важного клеточного параметра — ее массы. Если клетке предстоит вступить в очередной митотический цикл, синтезы приобретают направленный характер. Формируется пул химических предшественников ДНК, образуются ферменты и другие белки репликации. Вступление клетки в следующий, синтетический период интерфазы требует прохождения ею **точки рестрикции**, приходящейся на конец периода G_1 .

Предположительно переход клетки из G_1 -периода в период S связан с наличием инсулиноподобного фактора роста, который, воздействуя на специфический белок-рецептор клеточной оболочки, запускает процесс **сигнальной трансдукции**: последовательно активируются белки-переносчики сигнала (G -белки, ферменты цитоплазматические тирозинкиназы, активируемые ими белки-циклины и др.), белки, связывающиеся с ядром (обеспечивают, по всей видимости, перенос сигнальных молекул или сигнальных комплексов через ядерную оболочку), белки-транскрипционные факторы (способны к специфическому взаимодействию с белками промоторов определенных генов, обуславливая их активацию или репрессию, см. также п. 2.4.3.1 — белки теплового шока). В зависимости от того, какие гены активируются, а какие репрессируются, клетка либо вступает в синтетический период митотического цикла (выбор направления «пролиферация»), либо в дифференцировку (см. рис. 3.1).

Если клетка не проходит точку рестрикции, то она выходит из митотического цикла и либо, как уже говорилось, встает на путь **специализации (дифференцировки)** в определенном структурно-функциональном направлении (см. рис. 3.1, II), либо **приостанавливает свое движение по клеточному циклу** (ни подготовки к митозу, ни дифференцировки), переходит в период покоя и, если это период R_1 , сохраняется в G_0 клеточной популяции (см. здесь же, ниже). Некоторые типы специализированных клеток (эритроциты) навсегда утрачивают перспективу вернуться в митотический цикл и, в конце концов, гибнут (**терминальная дифференцировка** — см. рис. 3.1, III), тогда как другие (лимфоциты, фибробласты, печеночные клетки) сохраняют указанную перспективу и в соответствующих условиях вновь переходят к делению (см. рис. 3.1, II). Клетки, приостановившие движение по клеточному циклу и находящиеся в периоде R_1 интерфазы, составляют **G_0 -клеточную популяцию**. Они возвращаются в митотический цикл при действии стимулирующих митоз (митогенетических) сигналов.

В **синтетическом** или **периоде S** интерфазы происходит **удвоение количества (репликация) наследственного материала клетки**. За некоторыми исключениями (дистраивание цепей недореплицированной ДНК теломер хромосом, см. п. 2.4.3.4-г) ДНК реплицируется полуконсервативным способом (см. п. 2.4.5.3, а также рис. 2.25). За митотический цикл ДНК реплицируется один раз. Механизм, блокирующий повторную репликацию, не выяснен. Предположительно он связан с функцией белков репликативного комплекса (см. п. 2.4.5.3).

Вхождение клетки в митотический цикл запускается митогенным (митогенетическим) сигналом, роль которого обычно выполняет соответствующий фактор роста. Фактор роста активирует внутриклеточный сигнальный путь (явление сигнальной трансдукции, см. здесь же, выше), результатом чего является включение в процесс *Cdk*. Их переход в функционально активное состояние происходит путем соединения двух субъединиц — каталитической и белка из семейства **циклинов**. В клетках млекопитающих имеется девять разных циклинов и семь разных *Cdk*. Их различные комбинации обуславливают регуляцию прохождения клеткой отдельных периодов митотического цикла. Так, прохождение клеткой синтетического (*S*) периода требует последовательной смены комплексов «циклин А — *Cdk 2*» и «циклин В — *Cdk 2*». Циклин В принимает участие также в завершающей фазе митотического цикла: его деградация необходима для вступления клетки в анафазу митоза. Начальный отрезок периода G_1 интерфазы осуществляется при участии комплекса «циклин D — *Cdk 4*» и/или «циклин D — *Cdk 6*». Эти же комплексы необходимы для возвращения в митотический цикл клеток из G_0 -популяции. Завершающая часть предсинтетического периода требует участия комплекса «циклин E — *Cdk 2*». Смена периодов интерфазы, временные отношения между интерфазой и митозом определяются тем, что во время предшествующего периода образуются транскрипционные факторы, активирующие гены, контролирующие последующий период: $G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow$ митоз.

В клетках, прошедших синтетический период, хромосомы содержат удвоенное, в сравнении с обычным для соматических клеток диплоидным ($2c$, где c — гаплоидное количество ДНК), тетраплоидное ($4c$) количество генетического материала (ДНК).

Наряду с ДНК, в периоде *S* интерфазы интенсивно образуются РНК и белки, причем **количество гистоновых белков**, так же как и ДНК, **строго удваивается**. Последнее не удивительно, имея в виду нахождение ДНК в хромосомах в составе нуклеогистонового комплекса. При этом массовые отношения ДНК и гистонов составляют 1:1.

В синтетическом периоде удваивает свое количество незначительная часть митохондриальной ДНК, тогда как основная ее часть реплицируется в пост(после)синтетическом (G_2) периоде интерфазы.

Из других цитоплазматических событий периода *S* следует назвать **удвоение центриолей клеточного центра**.

Отрезок времени от окончания синтетического периода до начала митоза обозначают как **пост(после)синтетический, предмитотиче-**

ский или **период G_2** . Он отличается активным образованием РНК и белков. Некоторые из этих белков прямо связаны с предстоящим митозом. К ним относятся, в частности, тубулины, идущие на построение микротрубочек веретена деления. В периоде G_2 завершается **удвоение суммарной клеточной массы**. Реализация программы периода G_2 требует своего циклинкиназного комплекса: «*циклин В — Cdk 1*». Названный комплекс вводит клетку в митоз и регулирует ход последнего.

3.1.1.2. Клетка в митотическом цикле. Митоз

Собственно **митоз** делят на четыре фазы (рис. 3.3 и табл. 3.1).

Таблица 3.1. События последовательных фаз митоза

Фаза митоза	Содержание изменений
Профаза	Хромосомы спирализуются (конденсируются) и приобретают вид нитей, хорошо различимых в световой микроскоп. Каждая из них представлена двумя тесно прилегающими друг к другу дочерними (сестринскими) хроматидами, связанными во многих точках. Ядрышко разрушается. Ядерная оболочка распадается на пузырьки, а ее плотная пластинка исчезает в связи с деполимеризацией микрофиламентов. В цитоплазме уменьшается количество структур шероховатой эндоплазматической сети и число полисом. Фактически прекращается синтез РНК, интенсивность синтеза белка снижается на 75%. Пластинчатый комплекс Гольджи распадается на везикулы. Центриоли двумя парами (диплосомы) расходятся к полюсам клетки. Начинается образование веретена деления. Описанное соответствует событиям в клетках животных. В клетках большинства видов растений формирование веретена деления происходит без участия центриолей. Механизм поляризации веретена деления и митоза в целом в данном случае точно неизвестен
Метафаза	Максимально спирализованные хромосомы выстраиваются в плоскости экватора клетки (метафазная пластинка или «материнская звезда» классической цитологии). К концу фазы хроматиды сохраняют лишь кажущуюся связь в области центромер (кинетохоры). Их плечи располагаются параллельно друг другу с хорошо различимой щелью между ними. Полимеризация тубулиновых субъединиц дает микротрубочки трех видов (кинетохорные — между центромерами хроматид и диплосомами; астральные — от диплосом к плазмолемме; полярные — идут от разнополярных диплосом к центру клетки, где перекрываются, не вступая в прямые контакты. Формирование веретена деления завершается. Специальным образом приготовленные препараты метафазных пластинок цитогенетики используют для исследования кариотипов. В клетках растений в метафазе хромосомы нередко располагаются в экваториальной плоскости без строгого порядка

Оконгание табл. 3.1

Анафаза	<p>Наиболее короткая фаза митоза. Дочерние (сестринские) хроматиды в качестве уже самостоятельных хромосом, будучи ориентированными центромерными участками к одному из полюсов, а теломерными (концевыми) — к экватору клетки, перемещаются к клеточным полюсам со скоростью 0,2–0,5 мкм/мин. По завершении движения на полюсах собирается два равноценных набора хромосом («дочерние звезды» классической цитологии), предназначенных для дочерних клеток. Предположительно, анафазные движения хромосом обеспечиваются действием ряда механизмов: разборкой и, следовательно, укорочением кинетохорных микротрубочек веретена деления; удлинением полярных микротрубочек. Если первый механизм способствует приближению расходящихся хромосом к полюсам веретена деления, то второй — расхождению самих полюсов относительно экватора клетки. Не исключено также участие специальных белков-транслокаторов, функции которых — либо содействию перемещению хромосом вдоль кинетохорных микротрубочек, либо «наращивание» полярных микротрубочек</p>
Телофаза	<p>Завершающую фазу митоза нередко делят на раннюю и позднюю. Важнейшее событие ранней телофазы — реконструкция ядер будущих дочерних клеток. Достигшие к концу анафазы клеточных полюсов хромосомы входят в контакт с пузырьками, представляющими собой производные мембран разрушающейся в профазе ядерной оболочки. В стенки пузырьков встраиваются поровые комплексы. Через них внутрь пузырьков поступают белки ядерной ламины, восстановление которой способствует слиянию пузырьков. В результате каждая из хромосом оказывается окруженной как бы собственной оболочкой, по структуре соответствующей ядерной. Описанные образования ранней телофазы получили название мини-ядер или кариомеров. Соответственно наличию в делящейся клетке двух диплосом (полюсов) они формируют две полярных группы, которые и дают в результате слияния образующих эти группы кариомеров дочерние ядра. К важным событиям телофазы относятся также деспирализация (деконденсация) хромосом, начало восстановления ядрышка, разрушение веретена деления. Главное событие поздней телофазы заключается в разделении тела материнской клетки (цитотомия, цитокинез). В клетках животных это происходит путем образования в экваториальной области перетяжки. Движущей структурой является актин-миозиновое кольцо, основу которого составляет механохимическая система, сходная по своему макромолекулярному оформлению с той, которая функционирует в скелетной мышце. В клетках растений с их ригидными (неподатливыми) клеточными стенками деление материнской клетки на две происходит путем построения перегородки</p>

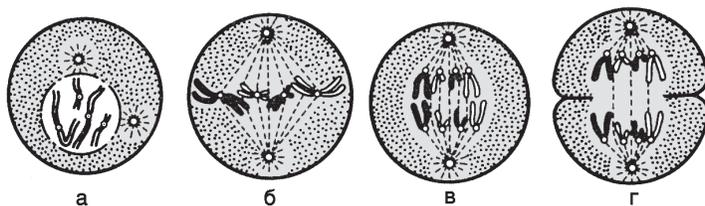


Рис. 3.3. Митоз в животной клетке: а — профаза; б — метафаза; в — анафаза; г — телофаза

Продолжительность митотического цикла варьирует и для большинства животных клеток укладывается в диапазон от 10 до 50 ч. У млекопитающих время непосредственно митоза составляет 0,5–1,5 ч, пост(после)митотического периода интерфазы — 9 ч, синтетического периода — 6–10 ч, предмитотического периода — 2–5 ч. При этом не учитывается время возможного пребывания клеток в периоде(ах) покоя. Время отдельных периодов интерфазы митотического цикла может выходить за указанные пределы. Так, в мужском гаметогенезе в предмейотических сперматогониях млекопитающих синтетический период занимает 15 ч, а в мейотических сперматоцитах — порядка 100 ч.

Известны типичные отклонения в ходе той или иной фазы митоза. В некоторой своей части эти отклонения приводят к патологическим последствиям. Отклонения в процессе спирализации (конденсации) хромосом в профазе нередко дают их набухание и слипание, что блокирует переход к следующим фазам. Может произойти отрыв участка хромосомы, который, если он лишен центромеры, выпадает из анафазного движения к полюсам клетки и теряется. В генетике это оценивается как хромосомная мутация — делеция. Если оплодотворение прошло с участием половой клетки, несущей делетированную хромосому, это скажется на развитии организма потомка, причем в неблагоприятном отношении вплоть до его гибели. Отставать в движении могут отдельные хроматиды (дочерние хромосомы), из-за чего образуются клетки с несбалансированными хромосомными наборами. Генетиками это квалифицируется как геномная мутация — анеуплоидия. Повреждения со стороны веретена деления resultируются в задержке митоза в метафазе, нарушениях структуры метафазной пластинки и «рассеивании» хромосом. При изменении количества centrioles возникают патологические по своим последствиям многополюсные и асимметричные митозы.

3.1.2. КОНТРОЛЬ КОЛИЧЕСТВА КЛЕТОК В МНОГОКЛЕТОЧНОМ ОРГАНИЗМЕ. АПОПТОЗ. КЛЕТОЧНЫЙ НЕКРОЗ

Возникновение в эволюции многоклеточных живых форм породило ряд специфических задач. Учитывая требование дискретности (см. п. 1.3), одна из таких задач — ограничение количества клеток, строящих организм. Действительно, размеры ныне существующих животных, например млекопитающих, укладываются в определенный диапазон (сравни: мышь и слон). В эволюции одного и того же вида нередко наблюдается дивергенция по такому признаку, как размеры тела. Так, когда-то существовали карликовые слоны. Известны популяции людей, представители которых отличаются в среднем большим (отдельные группы аборигенов-негров к северу от границы тропических лесов — племя Масаи, полинезийцы Маркизских островов, шотландцы) или меньшим (пигмеи Центральной Африки и Юго-Восточной Азии, бушмены Южной Африки) ростом. Важным представляется то, что тело многоклеточного живого существа образовано определенным числом необходимых для обеспечения жизнедеятельности типов специализированных (дифференцированных) клеток. У человека, в организме которого насчитывается 10^{13} – 10^{14} клеток, этих типов 220–250. Количество клеточных элементов каждого типа, хоть и варьирует, ограничено определенным пределом. Есть данные о том, что клеточные типы, связанные функционально, находятся в закономерных количественных отношениях. Контроль количества соматических (телесных) клеток в организме в целом и числа клеток определенных типов специализации осуществляется, с одной стороны, на уровне пролиферации, а с другой, — благодаря механизму генетически контролируемой клеточной гибели (апоптоз).

В тканях и органах, в которых клеточный состав обновляется на протяжении всей жизни особи, обычно сохраняются так называемые **камбиальные (матричные) зоны** с пролиферирующими клетками-предшественницами клеток конкретных типов специализации. В отношении эпителиальных клеток выстилки тонкой кишки — это «дно» крипт, эпидермиса кожи — базальный слой клеток эпителиального пласта, клеток периферической крови (эритроциты, лейкоциты) — красный костный мозг. Согласно современной номенклатуре, клетки камбиальных зон причисляют к **региональным** или **резидентным** (в отличие от эмбриональных, отличающихся тотипотентностью; по мнению ряда исследователей, оставляющих свойство тотипотентности исключительно за зиготой, ЭСК внутренней клеточной массы характеризуются мульти(плюри)потентностью) **стволовым клеткам**, характеризующимся

полипотентностью (кроветворные стволовые клетки дают достаточно широкий набор специализированных клеточных типов периферической крови), олигопотентностью (клетки придонных зон крипт дают ограниченное число специализированных клеток эпителия кишки — предположительно «каемчатый» всасывающий эпителий и некоторые, но не все типы одноклеточных желез) и даже унипотентностью (клетки базального слоя эпидермиса дают через ряд переходных форм только роговые чешуйки).

Клеточная пролиферация как фактор регуляции количества клеток находится под генетическим контролем. Так, у плодовой мухи (дрозофила) имеется мутация, для которой характерно увеличение числа клеточных делений в развитии на одно. Фенотипически мутация проявляется в увеличении в два раза размеров тела в связи с удвоенным количеством соматических клеток.

Наряду с клеточной пролиферацией, количество клеток в структурах тела животного определяется интенсивностью и временными (например, относительно периода онтогенеза или функционального состояния) характеристиками их гибели.

Долгое время науке был известен один вид гибели клеток в многоклеточном организме — **клеточный некроз** (см. здесь же, ниже), случающийся в ответ на действие неблагоприятных факторов. Последняя четверть XX в. ознаменована открытием и активным изучением еще одного вида гибели клеток — **апоптоза**, происходящего вне прямой связи с действием на клетки повреждающих агентов.

В отличие от некроза, апоптоз — это генетически контролируемый вид клеточной гибели и в качестве такового он является эволюционно «проработанным» клеточным механизмом развития и жизнедеятельности многоклеточных живых существ (как клеточная пролиферация или дифференцировка) (см. также раздел 8.2.4). Описано немало процессов и состояний в эмбриогенезе и во взрослом организме, в которых принимает участие апоптоз. Так, будучи закономерными событиями, резорбция хвоста у головастика и жабр у тритона при метаморфозе амфибий, отмирание клеток вольфовых или мюллеровых протоков при формировании мочеполовой системы соответственно у самок и самцов, определение финальной численности нервных клеток ядер головного мозга или приобретение требуемой формы, например бедренной кости путем удаления клеток в соответствующих зонах «заготовки-болванки» (скульптурная функция) во внутриутробном развитии млекопитающих и многое другое, обеспечиваются апоптозом. Во взрослом состоянии у женщин путем апоптоза после овуляции в яичниках погибают фолликулярные клетки, а по окончании лактации — клетки молочных желез.

В эксперименте удаление семенников (кастрация) приводит к апоптотической гибели клеток предстательной железы, а удаление гипофиза вызывает гибель клеток надпочечников.

Многообразии ситуаций с участием апоптоза, их неслучайность, принадлежность апоптоза к естественным клеточным механизмам развития и жизнедеятельности ставят вопрос о природе сигналов, запускающих этот вид гибели клеток. Некоторые из приведенных выше примеров (молочные железы после лактации, кастрация, резорбция хвоста головастика) говорят о том, что в ситуациях, связанных с индивидуальным развитием и жизнедеятельностью, эти сигналы нередко имеют гормональную природу, а апоптоз является реакцией на изменение гормонального статуса организма. В случае молочных желез или простаты — это падение уровня соответственно прогестерона или андрогенов. При резорбции хвоста головастика в метаморфозе речь идет о тироксине.

Апоптоз происходит при недостатке регуляторных молекул, необходимых для жизнедеятельности клеток определенного типа. Так, при отсутствии фактора роста нервов (англ. *NGF* — *Nerve Growth Factor*) нервные клетки в условиях *in vitro* (в культуре клеток, вне организма) гибнут апоптозом. Другие регуляторные молекулы, например фактор некроза опухоли, ФНО (англ. *TNF* — *Tumor Necrosis Factor*), вызывают апоптотическую гибель разных типов клеток. Сигналом к апоптозу может стать нарушение клеточного метаболизма вследствие действия экзогенных токсинов.

Цитогенетическая система, обуславливающая развитие апоптоза, сходна у представителей разных таксонов, в том числе далеко отстоящих друг от друга в эволюционном плане, например, у круглого червя *C. elegans* и позвоночных животных. Ее начальный отрезок представлен регулятором, адаптером и эффектором. У позвоночных функцию регулятора выполняет белок *bcl-2*, который ингибирует адаптерный белок *Araf-1*, стимулирующий ферменты каспазы. Каспазы, выполняющие роль эффекторов, — это протеиназы, расщепляющие молекулы разных белков (у позвоночных таких белков-мишеней более 60).

Представление о процессе апоптоза дает схема на рис. 3.4. При наличии соответствующего трофического фактора в цитоплазме присутствует фосфорилированный и в таком состоянии неактивный белок *Bad-P*. При отсутствии трофического фактора названный белок дефосфорилируется и превращается в активную форму — *Bad*. Последний, связываясь с регуляторным белком наружной митохондриальной мембраны *bcl-2*, лишает его антиапоптотических свойств, что переводит в активное состояние проапоптотический белок Вах. В таких условиях в митохон-

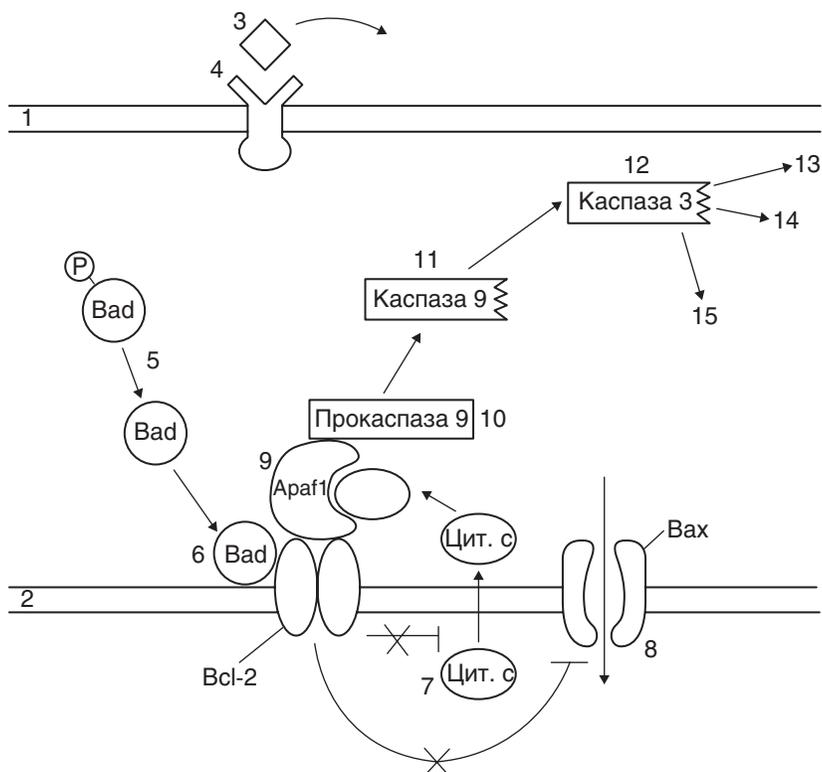


Рис. 3.4. Вариант развития апоптоза: запускающий фактор – отсутствие жизненно важного трофического фактора (схема): 1 – плазматическая мембрана; 2 – наружная мембрана митохондрии; 3 – трофический фактор; 4 – рецептор трофического фактора; 5 – дефосфорилирование проапоптотического белка *Bad*; 6 – инактивация антиапоптотического белка *Bcl-2*; 7 – выход цитохрома С из митохондрии в цитозоль; 8 – активация проапоптотического белка *Bax*, открытие ионных каналов; 9 – цитохром С активирует адапторный белок *Apaf-1*; 10 – активация прокаспазы 9; 11 – активная каспаза 9; 12 – активация каспазы 3; 13–15 – разрушение ядерной ламины (плотная пластинка, см. п. 2.4.3.1), цитоскелетных структур, конденсация и фрагментация хроматина

дрию через открывшиеся ионные каналы устремляется поток ионов, а из органеллы в цитозоль выходит фермент цитохром С. Комплекс названного фермента и адапторного белка *Apaf-1* переводит прокаспазу 9 в активную форму. Каспаза 9, в свою очередь, активирует каспазу 3, которая, проявляя свойства протеазы, вызывает деградацию белков, в

частности адгезивных, что способствует обособлению апоптозирующей клетки от соседних, а также приводит к конденсации и распаду хроматина, цитоскелетных структур и ядерной ламины. Перечисленные изменения означают, что судьба клетки predetermined, и она вступила на путь апоптоза. В результате внутриклеточных изменений деструктивного характера клетка распадается на фрагменты — апоптотические тельца, которые «опознаются», захватываются и перевариваются макрофагами. При этом макрофаги не реагируют на находящиеся в непосредственной близости, но не апоптозирующие клетки.

К апоптотической гибели приводят не только внешние относительно клеток (изменение гормонального статуса, недостаток в организме жизненно важного ростового фактора), но и внутриклеточные события, в частности нерепарируемые нарушения химической структуры ДНК (см. п. 2.4.5.3-а), дающие генетически (биоинформационно) дефектные и, следовательно, балластные или угрожающие здоровью и даже жизни клетки (приводящие благодаря генетическим или биоинформационным нарушениям к функционально дефектным состояниям, угрожающим здоровью и даже жизни клетки). В таких случаях начальная фаза процесса заключается в накоплении в цитоплазме транскрипционного фактора *p53*, что активирует белок *p21*. Последний, с одной стороны, блокирует вступление клетки в период *S* (G_1 -блок митотического цикла) интерфазы или в митоз (G_2 -блок митотического цикла), тогда как с другой, — активирует проапоптотический белок *Bax* (см. здесь же, выше и рис. 3.4). Далее события развиваются в соответствии с представленным на рис. 3.4 сценарием. Внутриклеточным по своему происхождению событием, запускающим апоптоз, является деструктивное действие активных форм кислорода (АФК, свободные радикалы — см. п. 2.4.8) на митохондрии. Следствием нарушения структуры названных оргanelл является выход в цитозоль *цитохрома C*, его комплексообразование с *Araf-1*, перевод прокаспазы 9 в каспазу 9 и т.д. (см. рис. 3.4). Можно заключить, что существуют варианты апоптоза, различающиеся природой инициирующего сигнала и событиями в дебюте процесса.

На рисунке 3.5 в схематическом изображении представлены гибель клетки, с одной стороны, путем апоптоза, а с другой, путем некроза. Очевидно, что это два отдельных процесса. Во-первых, они различаются по морфологии, во-вторых, по запускающим их факторам. К клеточному некрозу приводят повреждения мембраны плазмолеммы и подавление активности мембранных ионных насосов токсинами, недостаток кислорода, например, вследствие ишемизации тканей при спазме

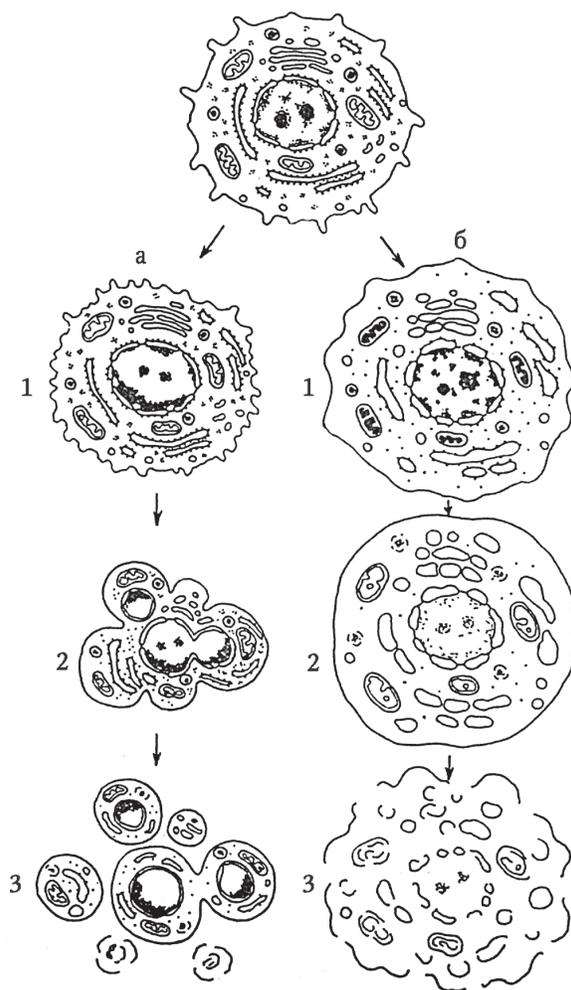


Рис. 3.5. Апоптоз и клеточный некроз — сравнительная характеристика морфологии процессов (схема): а — апоптоз: 1 — специфическое сжатие клетки и конденсация хроматина; 2 — фрагментация ядра; 3 — фрагментация тела клетки с образованием апоптических телец; б — некроз: 1 — набухание вакуолярных структур и клетки в целом, компактизация хроматина, кариопикноз и кариорексис; 2 — дальнейшее набухание мембранных органелл, кариолизис; 3 — разрушение мембранных структур, клеточный лизис

или закупорке кровеносных сосудов (инфаркт миокарда, ишемический инсульт мозга), выключение из функции митохондриальных ферментов в результате действия некоторых ядов (цианиды). Обычно клеточный некроз развивается по следующему сценарию. Повышается проницаемость цитоплазматической мембраны, происходит обводнение цитоплазмы, что приводит к набуханию клетки. Одновременно набухают вакуолярные цитоплазматические структуры с деструкцией мембран. Необратимо изменяются митохондрии, прекращается продукция энергии, что тут же сказывается на состоянии клеточных функций, которые блокируются. Благодаря повышению концентрации ионов Na^+ и Ca^{++} цитоплазма закисляется, жизненно важные синтезы, в частности белковые, прекращаются, из лизосом высвобождаются ферменты кислые гидролазы (см. п. 2.4.4.4-в), происходит лизис клетки. Одновременно хроматин ядер компактизируется (кариопикноз) с последующим распадом (кариорексис), происходят разрывы ядерной оболочки с последующим исчезновением ядра (кариолизис).

В отличие от апоптоза, при котором клеточная гибель носит автономный характер и не распространяется на клетки, соседствующие с апоптозирующей, при клеточном некрозе в процесс вовлекаются объемные участки тканей и органов, т.е. сразу некоторое количество клеток. В зоне некроза развивается воспаление, и некротизированный участок буквально «наводняется» (инфильтрируется) лейкоцитами. Этого не происходит в случае апоптоза. Можно заключить, что генетически контролируемая клеточная гибель путем апоптоза, в отличие от клеточного некроза, не носит характера патологического процесса и по своим параметрам удовлетворяет статусу одного из базисных клеточных механизмов развития и жизнедеятельности многоклеточного организма.

3.1.3. КЛЕТочНАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА

Дифференцировка — это процесс, в результате которого клетки становятся специализированными, т.е. приобретают морфологические, цитохимические, а главное — функциональные особенности, соответствующие запросам многоклеточного организма (см. также разделы 8.2.5, 8.2.5.1, 8.2.5.2 и 8.2.6). В широком смысле под дифференцировкой понимают постепенное, наблюдаемое, в частности, в **процессе эмбриогенеза** через ряд последовательных делений и смену положения в теле развивающегося организма, появление все больших различий между клетками, происходящими из относительно однородных кле-

ток конкретного эмбрионального зачатка (например, зародышевого листка — энто-, экто- или мезодермы). Специализированные в заданном структурно-функциональном направлении клетки возникают и **во взрослом организме**, замещая, к примеру, постоянно гибнущие клетки — **физиологическая регенерация**.

Процесс клеточной дифференцировки как в эмбриогенезе, так и во взрослом состоянии «растянут» во времени, распространяется на группы клеток и определяется понятием **гистогенез**. Гистогенез начинается со стволовых (у взрослого, региональные стволовые, см. п. 3.1.2) клеток, включает несколько митотических делений, дающих ряд закономерных промежуточных клеточных форм, и завершается возникновением дифференцированных клеток. Появление отдельных морфологических, цитохимических, метаболических и иных характеристик дифференцированного состояния в ходе гистогенеза может происходить независимо и приурочено, как правило, к конкретным промежуточным клеточным формам. Вся совокупность соответствующих характеристик выявляется в дифференцированной зрелой клетке, составляя ее **цитофенотип**. Предположительно такое появление говорит о смене одних генов, активно транскрибируемых на предшествующей стадии гистогенеза, на другие.

Клеточные формы, с которых начинается гистогенез, обычно лишены признаков специализации. Тем не менее в нормальных условиях развития и жизнедеятельности организма направление дифференцировки определено. Известно, например, что клетки дерматома, склеротома и миотома, на которые подразделяются мезодермальные сомиты, в дальнейшем развитии дифференцируются соответственно в фибробласты соединительной ткани собственно кожи (дермы), хондробласты хряща и миобласты скелетной мускулатуры. В этих случаях говорят о состоянии **детерминации**. Конкретные факторы и механизмы клеточной детерминации однозначно не определены. Предположительно речь идет об активном состоянии определенных генов и экспрессии клетками соответствующих белков. Свою роль, видимо, играют характер дистантных (действующих на расстоянии) и местных (локальных) межклеточных взаимодействий и положение клеток в организме, органе или клеточной тканевой системе (см. п. 3.2) — морфогенетические поля: клеточные контакты с другими структурами, например клеток базального слоя эпидермиса с базальной мембраной, особенности микроокружения по маршруту перемещения клеток-предшественниц в процессе их превращения в «каемчатые» или железистые дифференцированные эпителиальные клетки выстилки тонкой кишки из придонных участков крипт на ворсинку — все то, что объединяется понятием **эпигенетический ландшафт**.

Представления о механизмах цитодифференцировки имеют свою историю (рис. 3.6). Гипотезы, связывающие клеточную дифференцировку с неравнозначностью наследственного материала в разных типах клеток (А. Вейсман), имеют историческое значение. К настоящему времени собрано много доказательств того, что соматические клетки подавляющего большинства животных, в том числе высокоорганизованных, характеризуются неизменным диплоидным набором хромосом. Цитофотометрические исследования показали, что количество ДНК в ядрах клеток разных тканей и органов не различается. Оно одинаково и, как правило, соответствует диплоидному ($2c$). Результаты, полученные методом молекулярной гибридизации (см. п. 5.2.2.3-б), свидетельствуют об отсутствии различий в нуклеотидных последовательностях ДНК клеток разных направлений

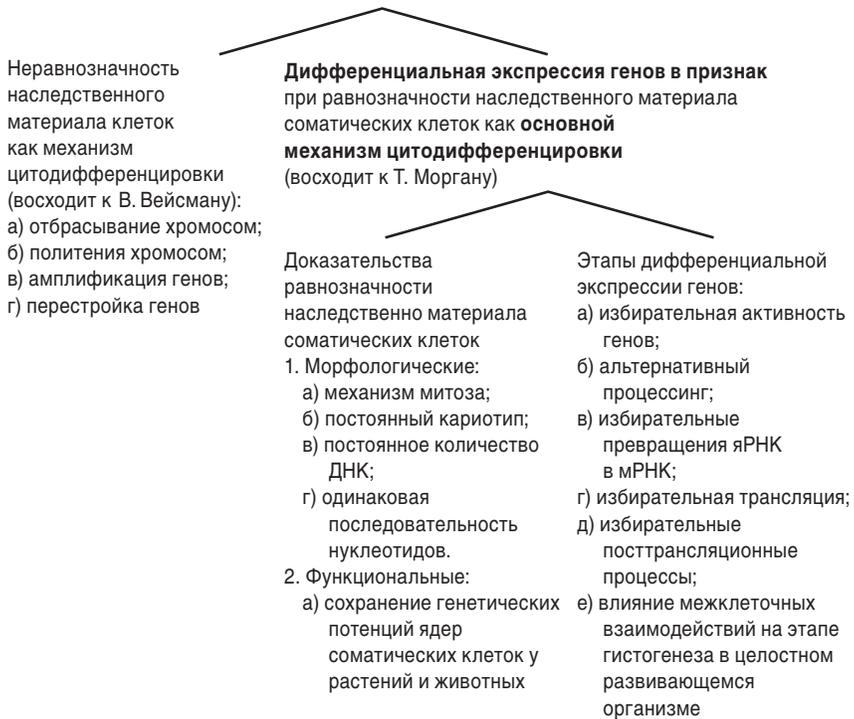


Рис. 3.6. Развитие представлений о механизмах цитодифференцировки

специализации. О сохранении соматическими клетками функционально-генетического потенциала говорят успешные опыты по репродуктивному клонированию организмов (см. п. 3.1.1).

Современная биология связывает генетический механизм клеточной дифференцировки с явлением **дифференциальной (избирательной) активности генов**. Различия характеристиками соматических клеток разных направлений структурно-функциональной специализации (дифференцировки) видят в том, что в различных типах клеток активны (транскрибируются) разные гены и, соответственно, экспрессируются (транслируются) разные белки. Естественно, что выше речь шла о белках, относящихся к семейству «белков роскоши», а не о белках «домашнего хозяйства» (см. п. 2.4.4.4-e). К дифференцированным клеткам относятся, в частности, эритроциты. Хотя в зрелых эритроцитах белковые синтезы сведены к нулю, в клетках-предшественниках эритроцитов (полихроматофильные и базофильные, в терминологии классической гистологии — эритробласты, ретикулоциты) активны гены, обуславливающие экспрессию полипептидов гемоглобина — α - и β -глобинов. Пример с глобинами показателен тем, что эти гены имеют кластерную организацию, т.е. представлены совокупностью генов, каждый из которых активен в строго определенный период онтогенеза. Так, β -глобиновый кластер (β -мультигенное семейство) человека представлен 7 генами. У эмбрионов активен ген ϵ , у плода — ζ и γ (Джи-гамма и Эй-гамма), после рождения — δ и β . Кроме того, имеется два так называемых псевдогена. Активация очередного гена кластера сопряжена с инактивацией гена, который транскрибировался в предшествующий период онтогенеза. Предположительно смена активных β -глобиновых генов оптимизирует функцию транспорта кислорода в различных условиях существования организма человека (эмбрион — доплацентарный период внутриутробного развития, плод — плацентарный период, после рождения — дыхание атмосферным воздухом).

Важное место в процессе клеточной дифференцировки принадлежит экспрессии белков цитоскелетных структур и плазмолеммы. Наличие цитоскелета — неперенное условие приобретения и поддержания дифференцированной клеткой требуемой формы, а в случае необходимости — полярности (всасывающий «каемчатый» эпителий кишки), построения таких структур, как микроворсинки (всасывающий эпителий тонкой кишки) или реснички (реснитчатый эпителий трахеи и крупных бронхов). В случае плазмолеммы речь идет, в частности, о рецепторных и других белках (см. п. 2.4.2).

Самостоятельное значение в плане выполнения дифференцированной клеткой специфических функций имеет закономерное распределение белков и структур в клеточном объеме. Так, микроворсинки и реснички, о которых шла речь выше, располагаются на обращенных в просвет соответствующих органов полюсах клеток. Показателен пример эпителиально-мышечной клетки актинии, выполняющей одновременно опорную, сократительную и чувствующую (рецепторную) функции. Названная клетка имеет бокаловидную форму, в ее основании находится пучок миофибрилл, а у апикальной поверхности — чувствующий волосок (рис. 3.7).

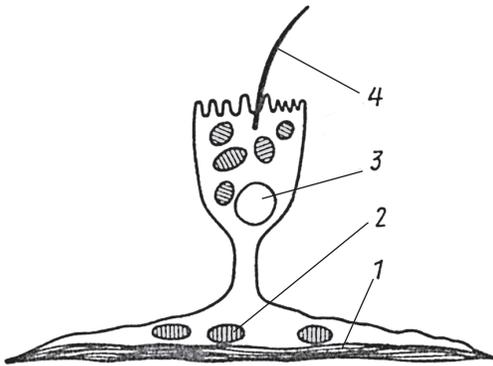


Рис. 3.7. Эпителиально-мышечная клетка актинии. Схема: 1 — мышечные волокна; 2 — митохондрии; 3 — ядро; 4 — чувствующий волосок

В связи с проблемой клеточной дифференцировки важным представляется вопрос о механизме избирательной активности конкретного гена (и следовательно, экспрессии соответствующего белка) клетками разных органов. Имеющиеся данные указывают на несомненную роль энхансеров (рис. 3.8), промоторов, транскрипционных факторов, гор-



Рис. 3.8. Регуляторная зона тканеспецифичного гена *estS* (фермент эстераза) плодовой мухи. Показано расстояние (в п.н.) энхансеров, ответственных за транскрипцию гена клетками разных органов мухи, от стартовой точки трансляции

монов, факторов роста и других сигнальных молекул, изменение плотности упаковки хроматина — гетерохроматизация эухроматиновых участков и эухроматизация гетерохроматиновых.

3.1.4. ОНКОТРАНСФОРМАЦИЯ КАК ОДНА ИЗ ВОЗМОЖНЫХ СОСТАВЛЯЮЩИХ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА КЛЕТКИ

Идея о том, что опухолевый рост представляет собой биологическую проблему, возникла давно. В разное время эта идея наполнялась различным конкретным содержанием. В частности, высказывались предположения, что рак — это следствие дерепрессии клеточного генома в связи с потерей хромосомами гистонов, а онкогенез, как явление, можно рассматривать в качестве побочного эффекта «противостояния» клеток процессу старения. В настоящее время распространение получила точка зрения, также связывающая онкотрансформацию с изменениями клеточного генома. Предположительно путь к опухолевому перерождению клетки представляет собой перестройку генома, а не единичную мутацию определенного гена. Действительно, описаны опухоли, удовлетворяющие понятию «моногенная наследственная болезнь», например ретинобластома (*retina*: средневеков. от лат.: *rete* — сеть, самая внутренняя оболочка глаза; греч. *blastos* — почка, росток, побег, завязь; греч. *ōma* — опухоль). Это злокачественное новообразование сетчатки с аутосомно-доминантным типом наследования. К развитию ретинобластомы приводят точковые мутации в гене *RB1* (*13q14.1*). С другой стороны, названная опухоль развивается при транслокациях между хромосомами X и 13, причем место разрыва приходится на участок хромосомы 13, не имеющий отношения к месту расположения названного гена, а находящийся от него за несколько миллионов пар нуклеотидов — *13q12–q13*. При этом допускается, что в случае транслокаций речь тоже идет об инактивации гена *RB1*, но не вследствие его мутации, а в результате разобщения областей промотора и энхансера, т.е. фактически эффекта положения.

Рассмотренный пример возвращает нас к идее, что онкотрансформация как самостоятельная траектория жизненного цикла соматической клетки связана с изменениями в геноме, причем затрагивающими конкретные системы генетической регуляции состояния клеток, в частности, связанные с их пролиферацией. Подсчитано, что к онкогенезу у человека из общего числа примерно в 30 тыс. имеют отношение 120–150 генов. Далеко не все они являются структурными (кодирующими аминокис-

лотные последовательности полипептидов) в понимании классической генетики. Многие из них выполняют регуляторные, сервисные и/или конценсусные функции. Факторами, провоцирующими превращение клеток в опухолевые, являются **мутагены окружающей среды**, такие, как промышленные и сельскохозяйственные яды, табачный дым.

Согласно современным взглядам, онкогенез — многоступенчатый процесс. Единичной мутации в протоонкогене или гене-супрессоре онкотрансформации достаточно для инициации клеточного роста, который через ряд стадий, связанных с закономерными изменениями в геномах клеток растущей популяции, может приобрести черты злокачественного (рис. 3.9).

Таким образом, в случае клеточной онкотрансформации речь идет о геномных изменениях, затрагивающих генетические системы регуляции существенных составляющих клеточного цикла, прежде всего процессов пролиферации и апоптоза. Это дает основание рассматривать онкогенез, воспринимаемый как биологический в своей основе феномен, в связи с организацией жизненного цикла эукариотической клетки многоклеточного организма. Дополнительный аргумент заключается в том, что, согласно новейшим данным, опухолевые клетки постоянно циркулируют в кровотоке, причем если их количество не превышает 0,5 млн, то ситуация оценивается как **онкологически спокойная**. При количестве клеток в диапазоне от 0,5 млн до 1 трлн ситуация оценивается как нарастающая — **предрак**. На обеих названных стадиях какие-либо признаки наличия злокачественной опухоли в организме существующими диагностическими методами не выявляются. **Опухоль** диагностируется и становится предметом профессионального внимания врачей, если количество клеток превышает 1 трлн.

3.2. КЛЕТОЧНЫЕ ТКАНЕВЫЕ СИСТЕМЫ (КЛЕТОЧНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ). РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Тело взрослого человека образовано 220–250 типами дифференцированных клеток, каждый из которых соответствует конкретному направлению функциональной специализации (**цитотип, цитофенотип**). Отдельные клеточные типы закономерно (по набору и количеству) представлены в различных органах и структурах организма. В гистологии сложилось представление о **клеточной популяции**, к которой относят совокупность клеток одного цитотипа (гепатоциты или печеночные клетки, кардиомиоциты, нервные клетки с подразделением по