

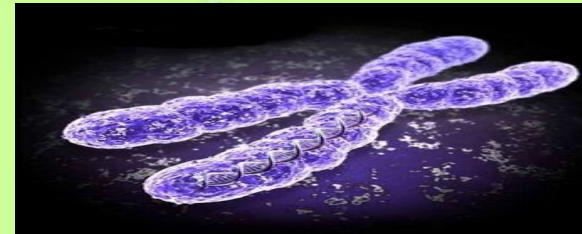
Хромосомы. Кариотип. Жизненный цикл клетки.

к.б.н. СМЕРНОВА С. Н.

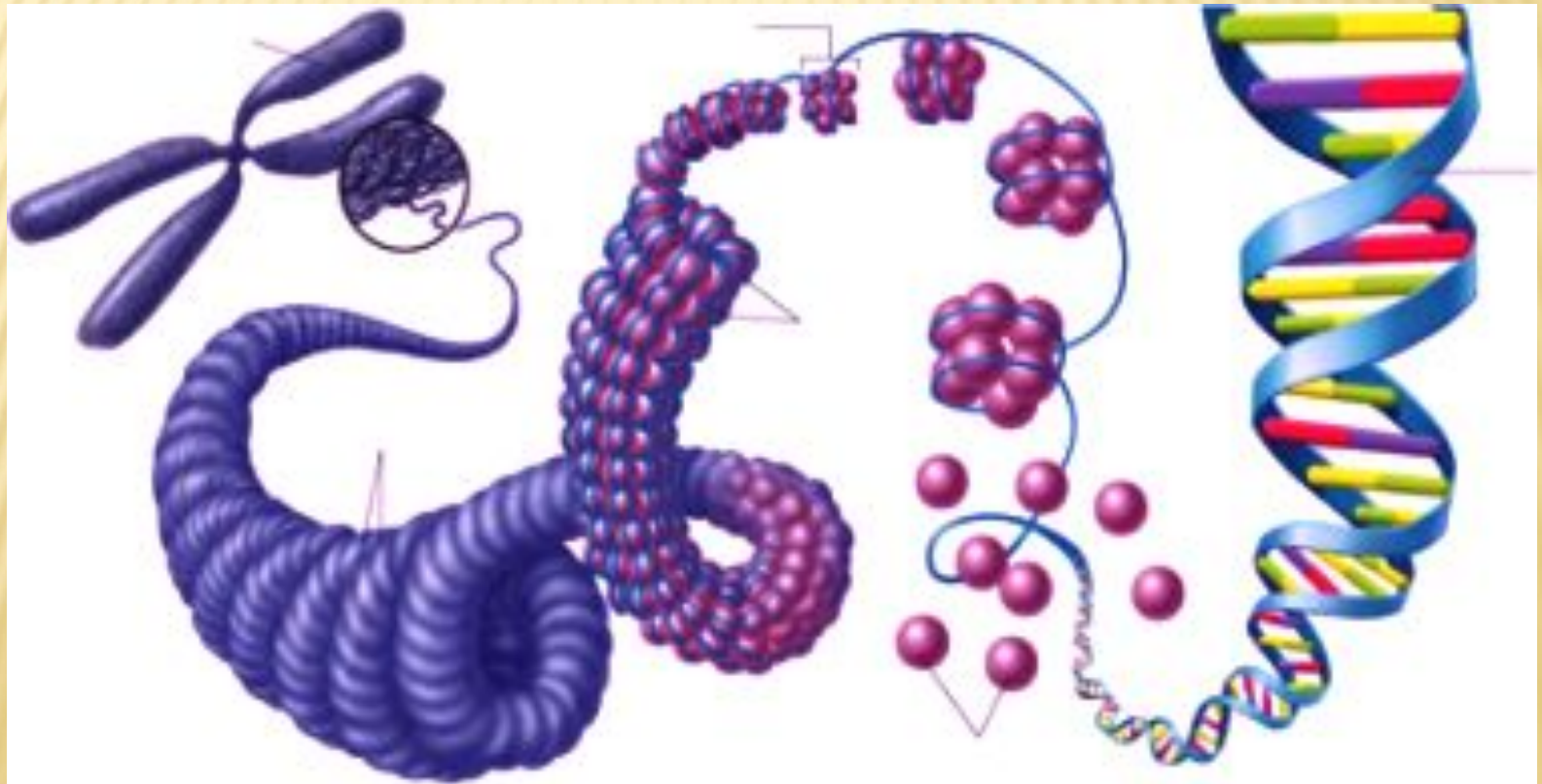
Хромосомный уровень организации наследственного материала

Вильгельм Вальдейер, немецкий анатом в
1888 г. предложил термин хромосома

Теодор Бовери (немецкий эмбриолог) и
Уолтер Сэттон (американский цитолог) –
1902 – 1907 гг. – сделали вывод, что
хромосомы являются материальными
носителями наследственной информации.
Это легло в основу хромосомной теории
наследственности.



Каждая хромосома образована одной молекулой ДНК и сопутствующими ей белками. В структурной организации ДНК центральную роль играют **специфические белки** — **гистоновые и негистоновые**. Считается, что вся ядерная ДНК ассоциирована с этими белками и образует нуклеопротеиновый комплекс, называемый **хроматином** (греч. chromatós — «цвет», «окраска»).



Негистоновые белки очень разнообразны. Среди них находятся многочисленные ферменты, обеспечивающие процессы репликации ДНК, транскрипции, а также некоторые белки ядерного матрикса. Полагают, что негистоновые белки хроматина выполняют и некоторые регуляторные функции.

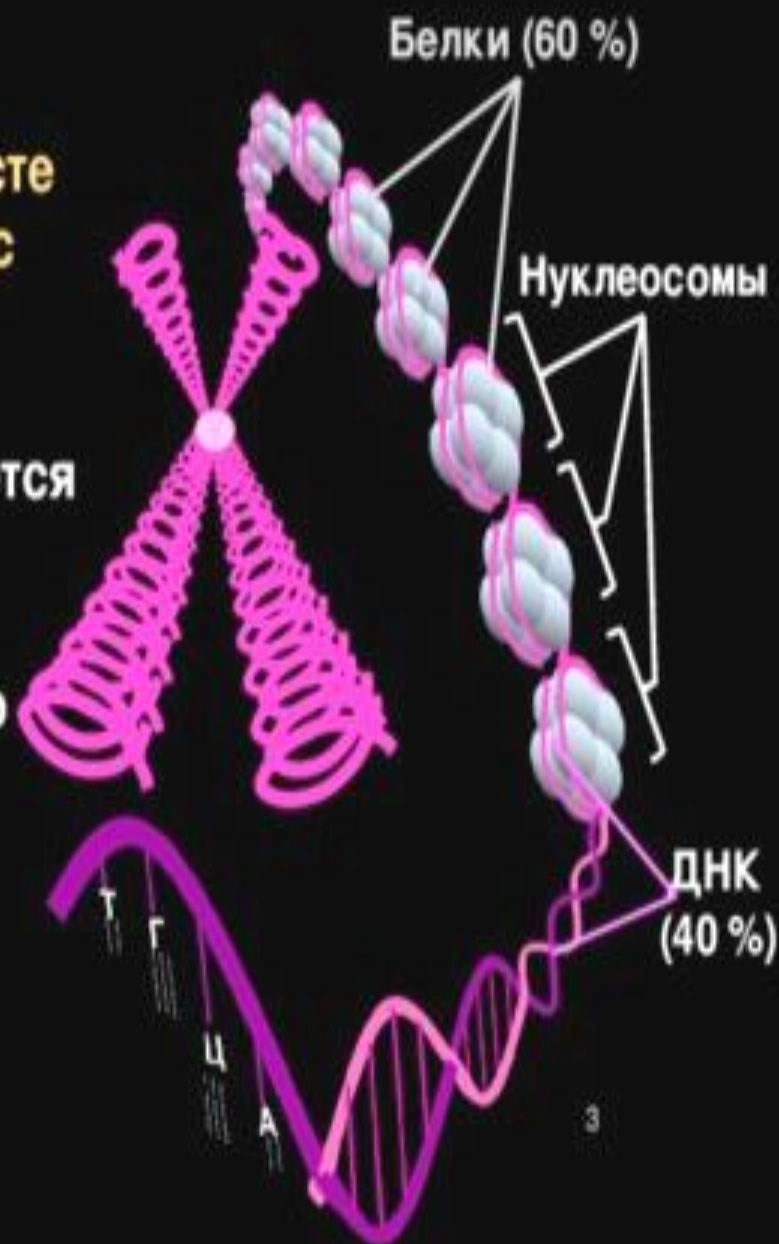
Гистоны — это белки, богатые остатками аминокислот аргинина и лизина, которые определяют щелочные свойства этих белков. Гистоны являются структурными белками, выполняющими важную роль — упаковку ДНК. **Например, в растянутом состоянии длина двойной спирали ДНК, содержащейся в хромосоме человека, составила бы в среднем около 4-5 см, а с помощью гистонов такая молекула упакована в хромосоме, измеряемой долями микрометра.** По сравнению с остальными белками количество гистонов в клетке очень велико — оно почти равно массе ДНК, содержащейся в ядре, что свидетельствует об их большом и активном участии в структурировании хроматина от молекулярного состояния ДНК до её формы в виде хромосомы.

Химический состав хромосом

Хромосомы состоят из:
нитей ДНК (40 %) и белков (60 %), вместе
образуют нуклеопротеидный комплекс
(нуклеосомы).

□ Основным компонентом хромосом является ДНК, так как в ней закодирована наследственная информация, белки же выполняют структурную и регуляторную функции.

□ В каждой хромосоме – одна гигантская молекула ДНК



- Хроматин в световом микроскопе выглядит как хроматиновая сеть.

Хроматин подразделяется на:

Эухроматин –

рыхлый, деконденсированный, слабо красится. Это активный хроматин, содержит работающие в данный момент гены.

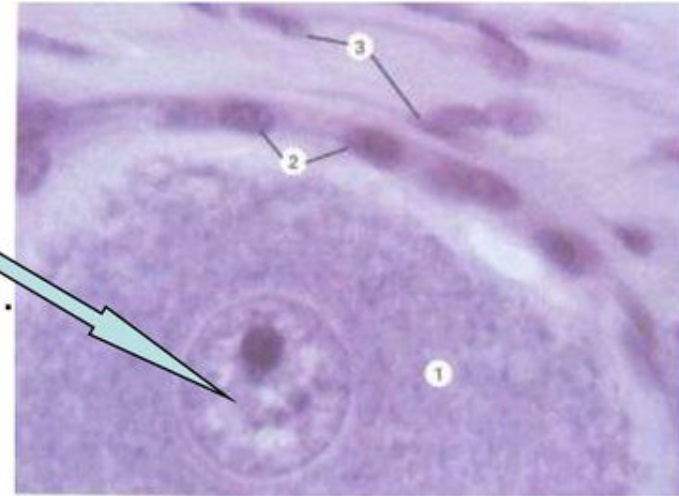
Гетерохроматин –

плотный, конденсированный, сильно красится, неактивный хроматин. Тяжи гетерохроматина – хромонемы (это развернутые хромосомы). Наиболее крупные глыбки хроматина – хромоцентры.

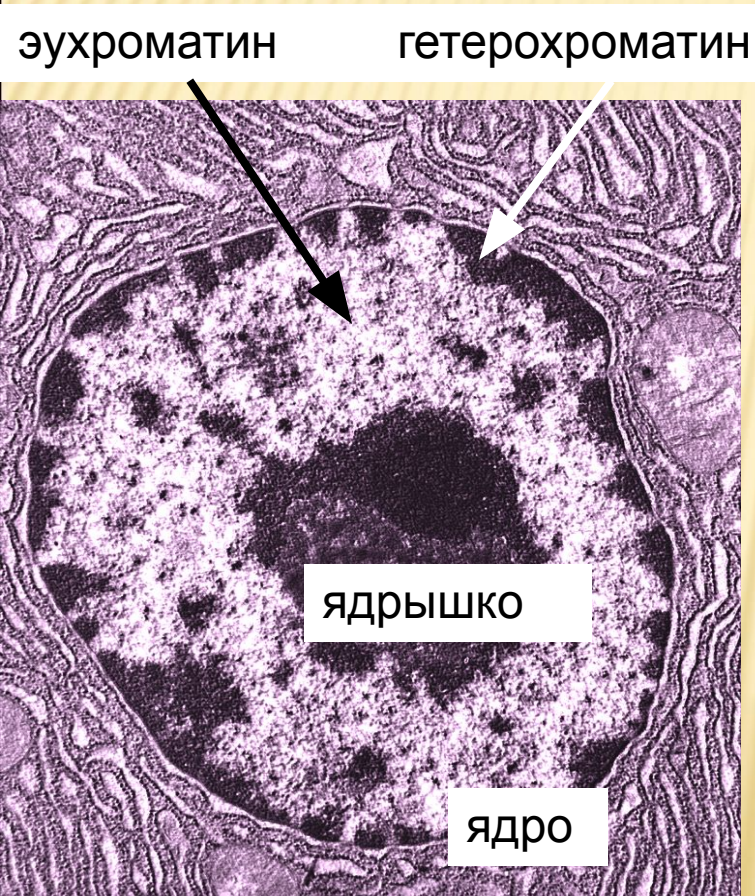
- Различают две разновидности гетерохроматина:

Факультативный гетерохроматин – «необязательный» – содержит смысловую (генную) ДНК, но не активную в данный момент или в данном типе клеток. При необходимости факультативный гетерохроматин может перейти в эухроматин.

Конститутивный гетерохроматин – «обязательный, постоянный» – содержит сателлитную ДНК – не кодирующая, «бессмысленная», избыточная ДНК генома эукариот. Никогда не переходит в состояние эухроматина.



ХРОМАТИН – КОМПЛЕКС ДНК И БЕЛКОВ (ГИСТОНОВ И НЕГИСТОНОВ)



Хроматин

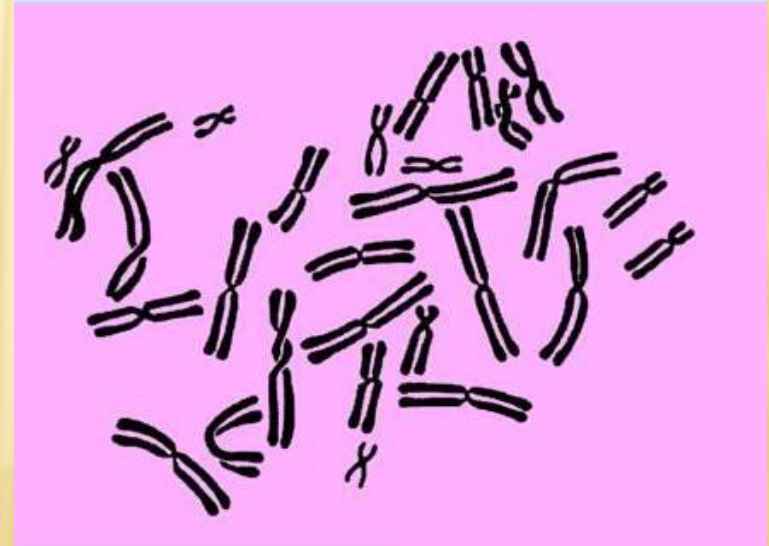
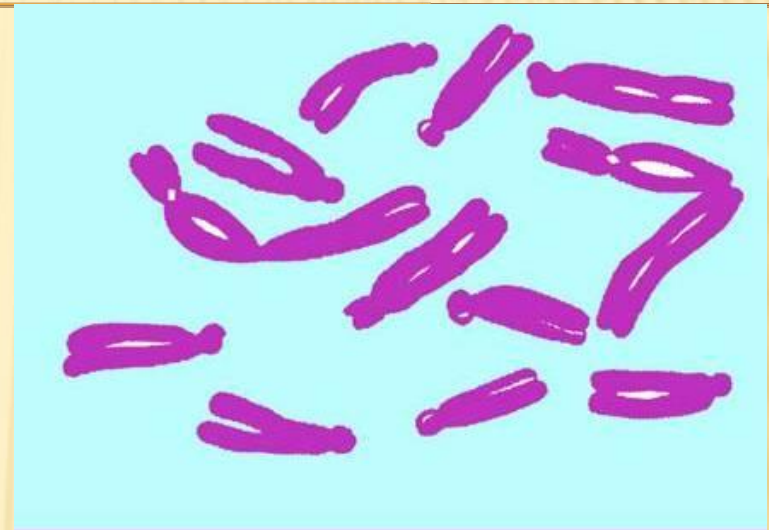
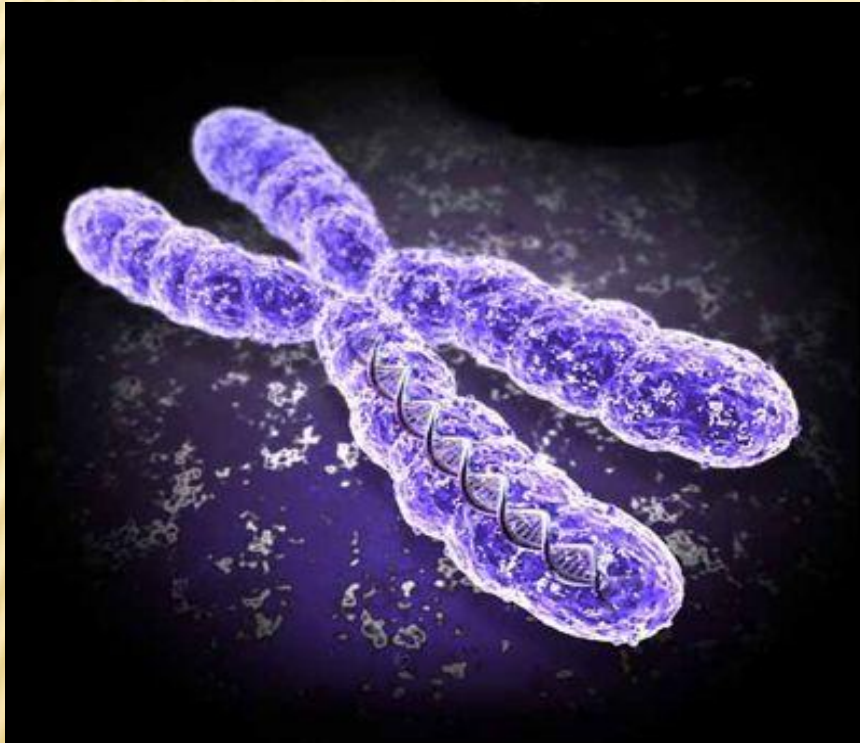
Эухроматин (слабо
конденсированный, активный)

Гетерохроматин
(сильно
конденсированный,
неактивный)

Факультативный
(содержит гены, не
активные в данной
клетке в данное время)

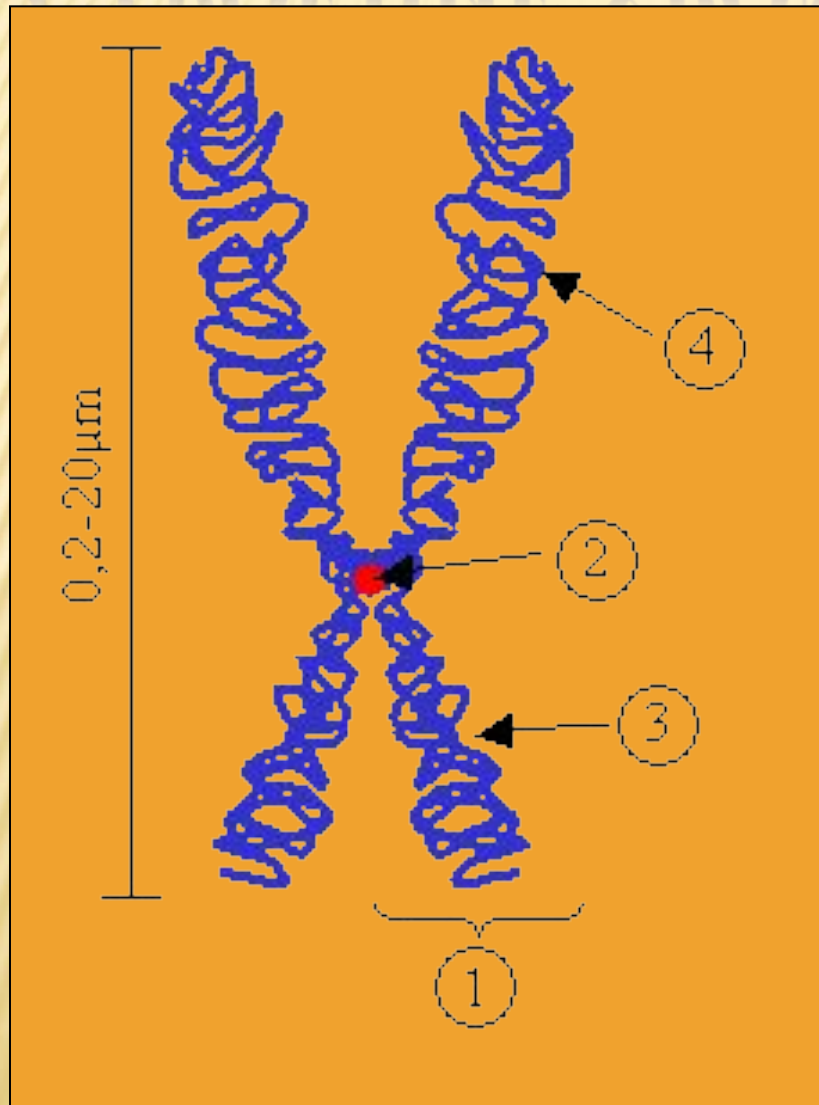
**Конститутивный
(структурный)**
(структурный) не
содержит генов

ХРОМОСОМА - МОЛЕКУЛА ДНК, СВЯЗАННАЯ С БЕЛКАМИ.



- **Хромосомы бывают 2 видов: соматические (аутосомы) и половые (X и Y) хромосомы.**

СТРОЕНИЕ ХРОМОСОМЫ



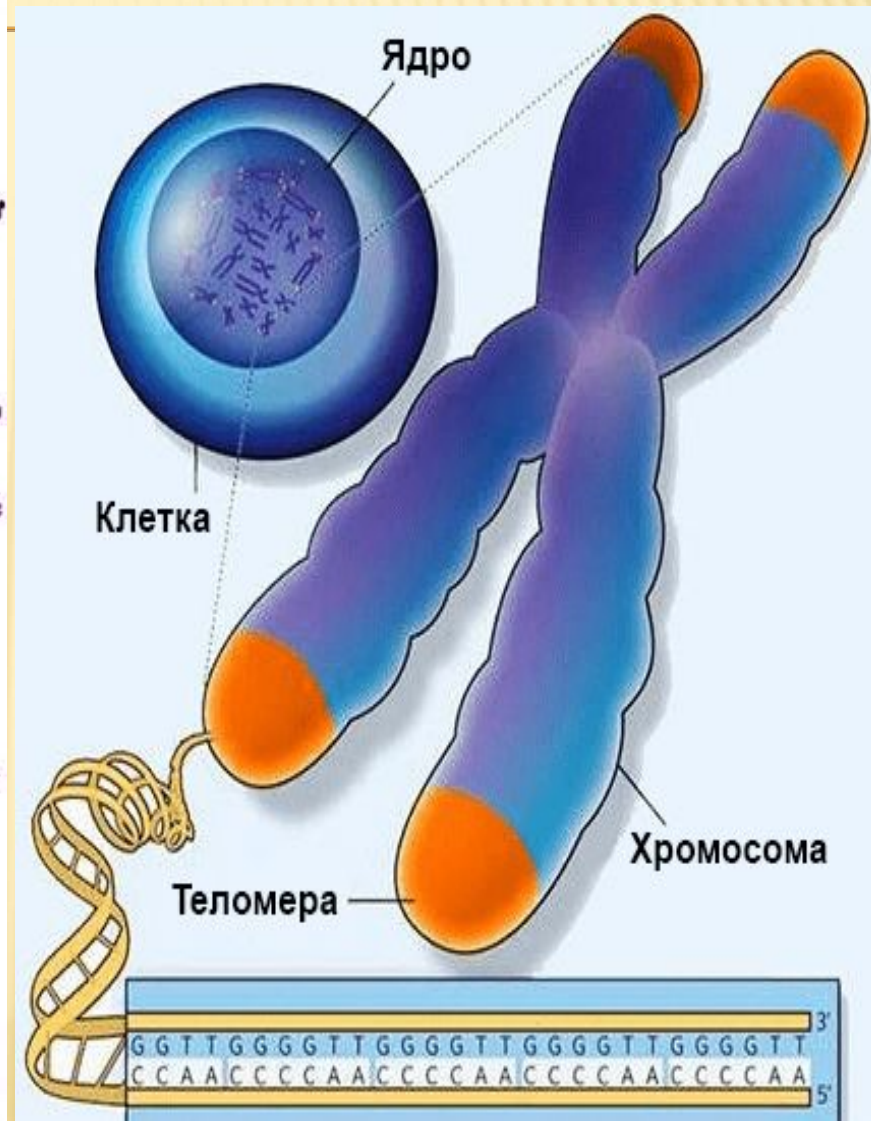
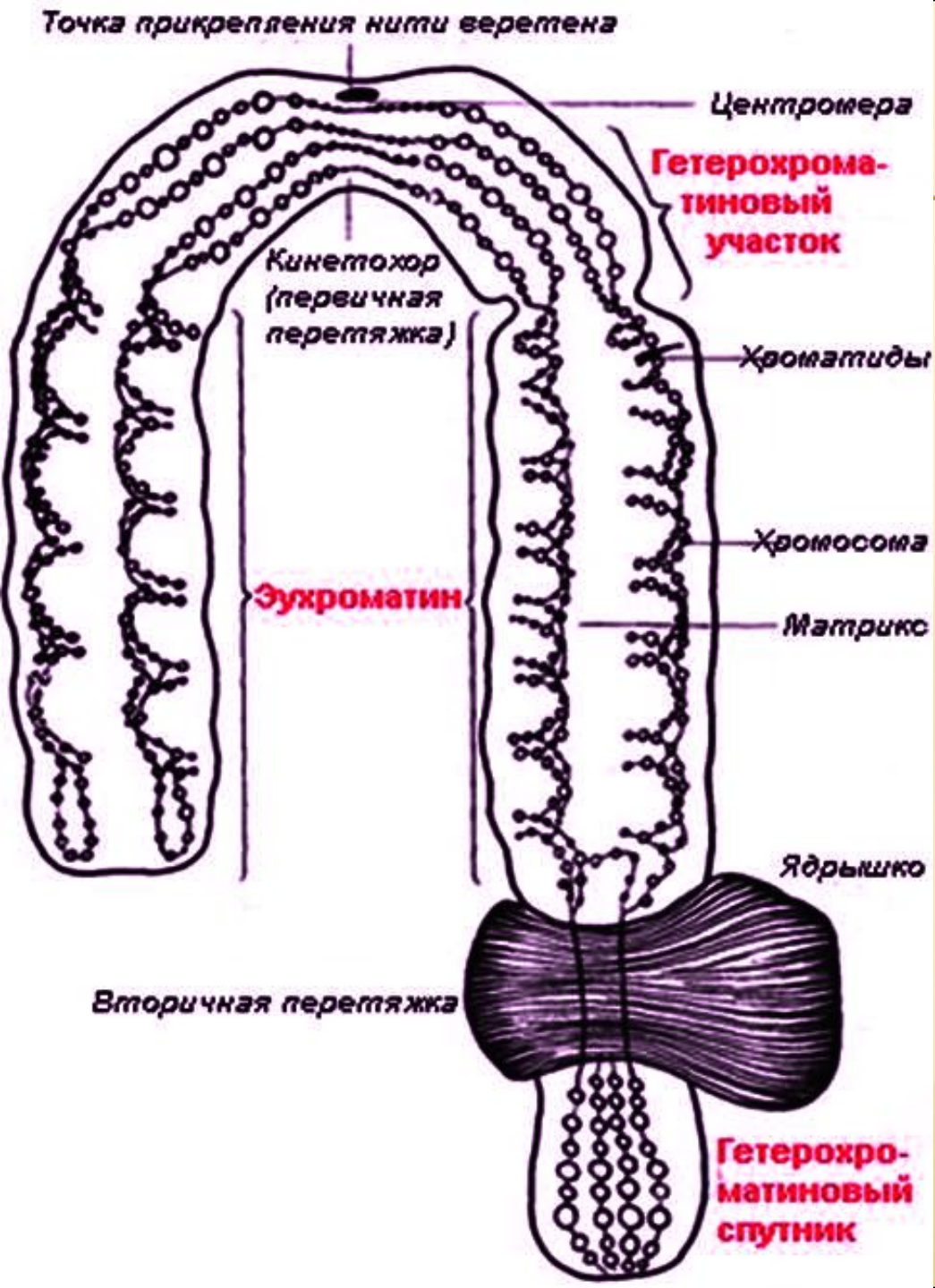
Хромосома состоит из двух *хроматид*.

На хромосоме имеется первичная перетяжка — *центромера*.

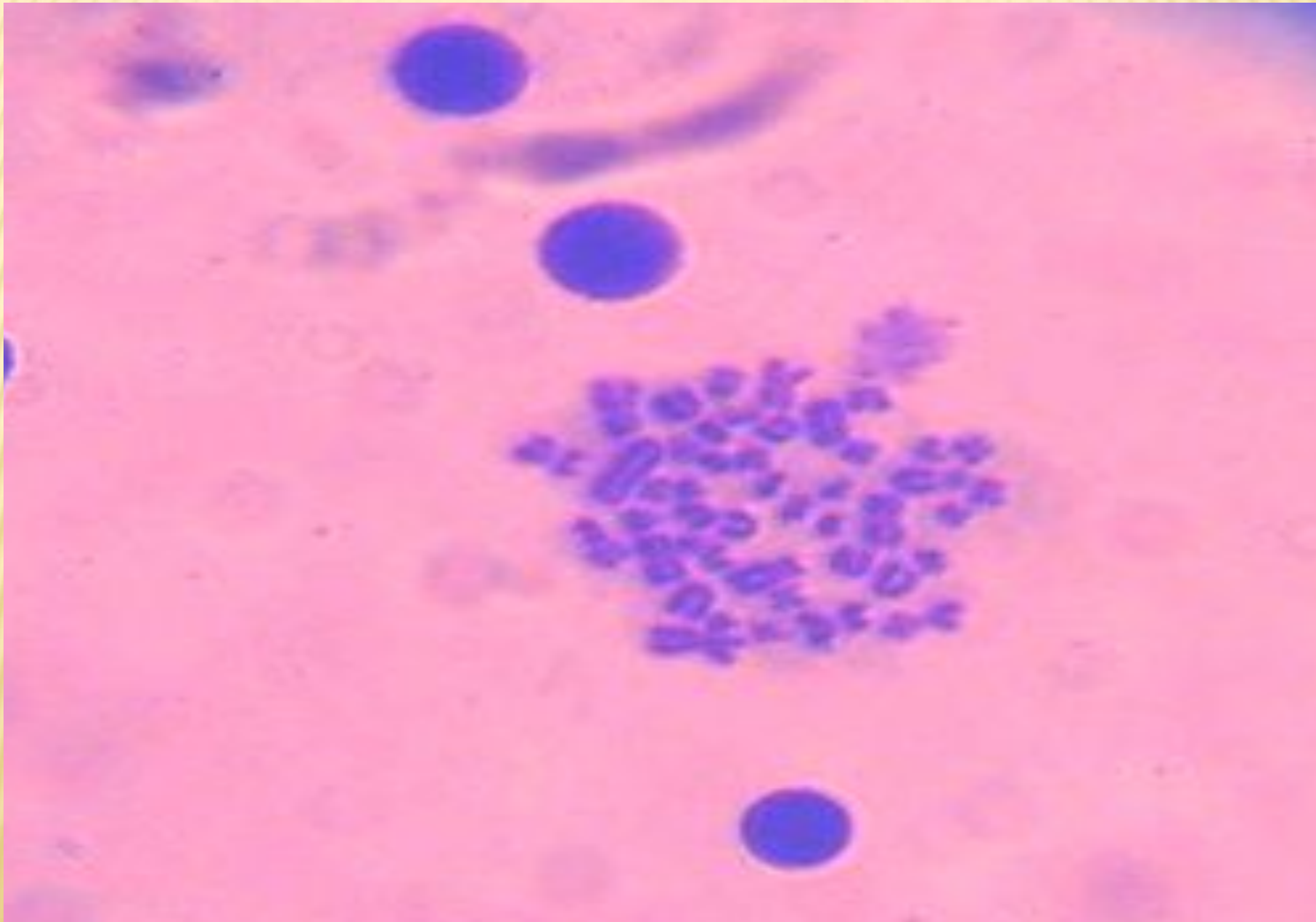
Центромера делит хромосому на *короткое и длинное плечо*.

Конец хромосомы называется *теломерой*.

- 1—хроматида;
- 2—центромера;
- 3—короткое плечо;
- 4—длинное плечо



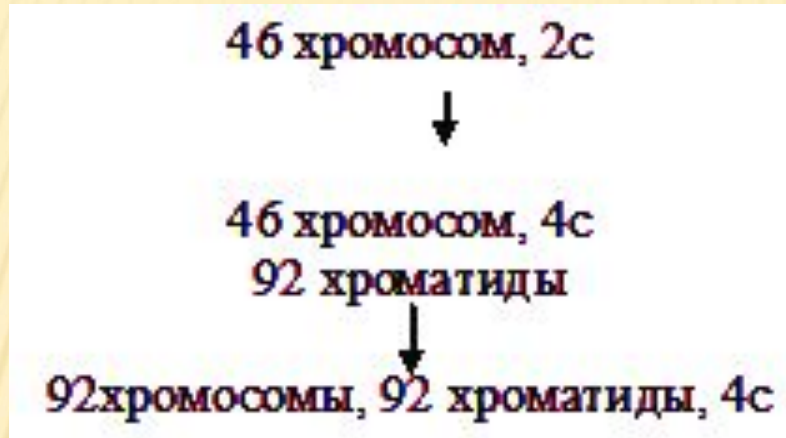
МЕТАФАЗНАЯ ПЛАСТИНКА, ЭКВАТОРИАЛЬНАЯ ПЛАСТИНКА
– скопление хромосом в виде пластинки в экваториальной плоскости
клетки во время метафазы митоза или мейоза.



Задача

Если материнскую клетку человека обработать колхицином (это вещество, препятствующее расхождению хромосом к полюсам, но не влияющее на редупликацию хромосом), то, сколько хромосом будет иметь дочерняя клетка, образовавшаяся в результате митоза?

Решение:



Есть химические вещества, которые предшествуют образованию нитей веретена деления, но не влияют на способность хромосом к разделению центромерных районов и переходу в интерфазное состояние. Эти вещества называют **цитостатики**, т.е. останавливают клеточное деление. Например, такие цитостатики как **колхицин** и **винбластин**. Без веретена деления хромосомы не могут разойтись к полюсам, поэтому образуется одно ядро с удвоенным набором хромосом, т.е. полиплоидные. Так при обработке клеток человека **колхицином** могут образоваться тетраплоидные клетки, с 92 хромосомами.

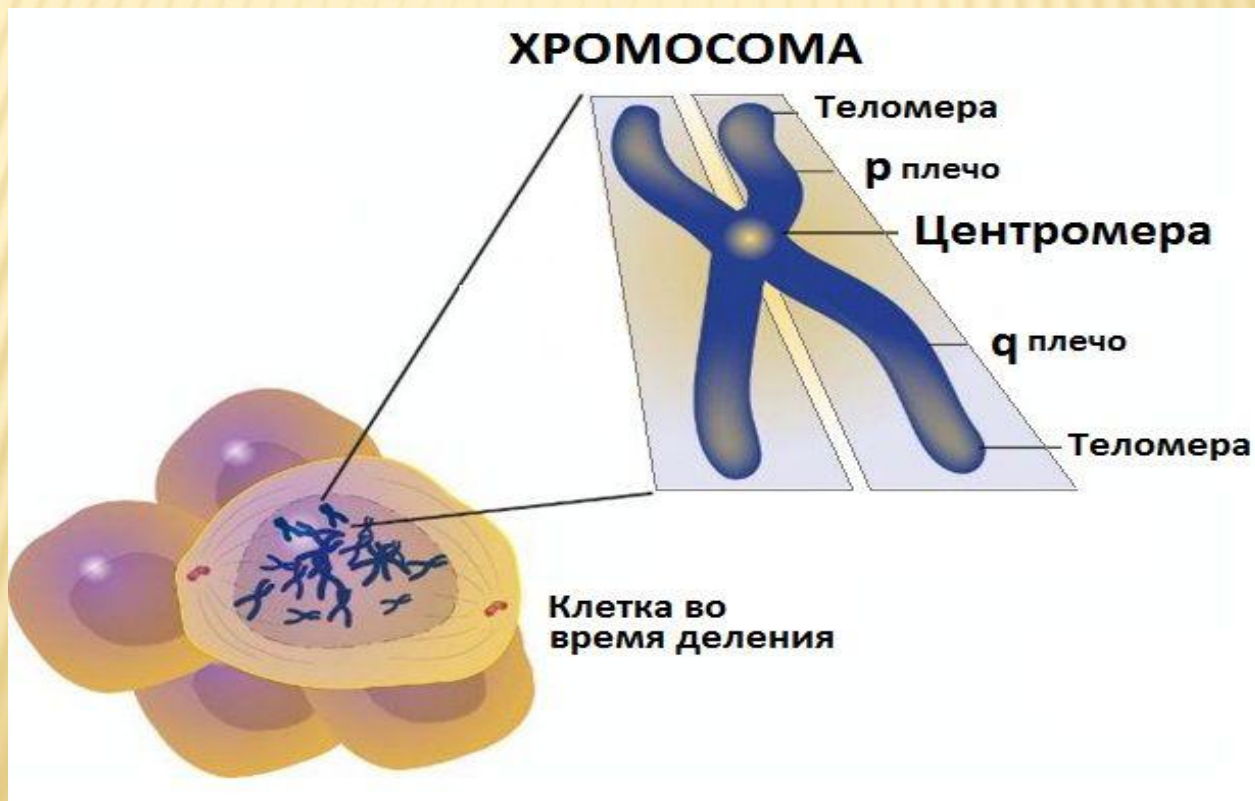
Цитогенетический метод

- Основа метода — микроскопическое изучение хромосом человека. Цитогенетические исследования стали широко использоваться с начала 20-х гг. XX в. для изучения морфологии хромосом человека, подсчета хромосом

КАРИОТИП ЧЕЛОВЕКА ♀

| | | |
|--------------------------|----------------|---|
| A | Крупные | X ¹ X ² X ³ |
| B | | X ⁴ X ⁵ |
| C | | X ⁶ X ⁷ X ⁸ X ⁹ X ¹⁰ X ¹¹ X ¹² |
| D | Средние | X ¹³ X ¹⁴ X ¹⁵ |
| E | | X ¹⁶ X ¹⁷ X ¹⁸ |
| F | | X ¹⁹ X ²⁰ |
| G | Мелкие | X ²¹ X ²² |
| Половые хромосомы | | X ²³ |

ЦЕНТРОМЕРА (от центр + греч. meros — часть) — специализированный участок ДНК, в районе которого в стадии профазы и метафазы деления клетки соединяются две хроматиды, образовавшиеся в результате дупликации хромосомы.



ЗНАЧЕНИЕ ЦЕНТРОМЕРЫ

Центромера играет важную роль при расположении хромосом в митозе, так как при помощи центромеры каждая хроматида соединяется с нитями веретена деления.

Синдром трисомии хромосомы 8 – 47, XX,+8; 47, XY,+8. Впервые описан в 1962 году. Популяционная частота 1 на 50000. Возникает в результате нерасхождения хромосом на ранних стадиях бластулы.

Основными диагностическими признаками данного синдрома являются: макроцефалия, микрогнатия, вывернутая нижняя губа, массивный выступающий лоб, широкая спинка носа, высокое акровидное небо, большие оттопыренные уши с выступающим противозавитком. Кроме того, имеются аномалии скелета, выражающиеся в добавочных ребрах и позвонках, закрытые спинномозговые грыжи в шейном и грудном отделах позвоночника, аплазия и гипоплазия надколенника, короткая шея. Имеются множественные контрактуры суставов, клинодактилия, камптодактилия. Распространены пороки мочевой системы, особенно гидронефроз. Диагностируют пороки сердца, особенно дефекты перегородок и крупных сосудов. Интеллект у больных снижен, отмечена задержка психомоторного и речевого развития. Прогноз физического, психического развития и жизни неблагоприятный, хотя и отмечены пациенты в возрасте 17 лет.

Синдром трисомии по хромосоме 8



У больных отмечают задержку психомоторного и речевого развития. Интеллект обычно снижен.

Теломеры — концевые участки хромосом, состоящие из повторяющихся последовательностей нуклеотидов, — были открыты в пятидесятые годы XX века. Теломеры можно увидеть даже в световой микроскоп: готовящиеся к делению или делящиеся клетки можно окрасить таким образом, чтобы теломеры отличались по цвету от центральных частей каждой хромосомы. *Теломеры имеются только у эукариот* (организмов, в клетках которых есть ядро), а у бактерий и архей хромосомы замкнуты в кольцо и теломер не имеют. Эти концевые участки хромосом не содержат генов: записанная на теломерах информация не считывается на матричные РНК и ничего не кодирует. Собственно, информации в теломерах содержится довольно мало, ведь они состоят из повторяющихся одинаковых последовательностей нескольких нуклеотидов. Эти последовательности довольно однообразны. В частности, у всех позвоночных, а также у многих грибов и протистов это всегда **ЦЦЦТАА**, а у высших растений — всегда **ЦЦЦТААА**.



Первооткрывателями теломер стали известные американские генетики – Герман Мюллер, работавший с любимившейся генетикам мушкой дрозофилой, и лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине – Барбара Мак-Клинтон, объектом исследований которой была не менее любимая селекционерами и генными инженерами кукуруза.

Период активного изучения теломер начался в 1980-х гг. и увенчался Нобелевской премией 2009 г.

Нобелевская премия по физиологии и медицине 2009 года присуждена Элизабет Блэкберн, Кэрол Грейдер и Джеку Шостаку «за открытие того, как теломеры и фермент теломеразы защищают хромосомы».





1938 г. **Барбара МакКлинток, Герман Меллер.** Пришли к заключению, что концы линейных хромосом защищены теломерами.



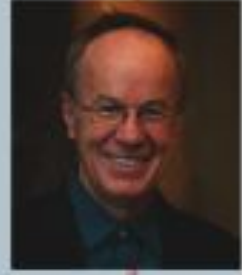
1961 г. **Леонард Хейфлик** Открыл ограничение числа делений у клеток человека в клеточной культуре (предел Хейфлика)



1971 г. **А.М.Оловников** Выдвинул гипотезу о защите теломерной ДНК с помощью особого фермента – теломеразы.



1985 г. **Карол Грейдер** Обнаружила фермент теломеразу



1990 г. **Келвин Харли** Установил связь между сокращением длины теломер и клеточным старением



2009 г. **Э. Блэкберн, К.Грейдер, Д.Шостак** Нобелевская премия по физиологии и медицине За открытие механизма того, как теломеры и теломераза защищают концы хромосом



2005 г. **Нозл Паттон** Стал обладателем патент на производство первого в мире активатора теломеразы и первым человеком в мире, принимающим «TA-65 MD»



1998 г. **Джерри Шей и его коллеги** Благодаря активации гена теломеразы существенно продлили жизнь человеческой клетки в лабораторных условиях, преодолев предел Хейфлика

В 1961 г. американский врач Леонард Хейфлик обнаружил, что клетки человека не могут делиться бесконечно: *in vitro* они проходят примерно 50 удвоений и прекращают пролиферацию (Hayflick, Moorhead, 1961).

Эта цифра в 50 удвоений, получившая название **«лимита Хейфлика»**, достаточно условна, поскольку точно проследить, сколько раз может поделиться отдельная клетка человека, не удастся.

Теломерная теория Оловникова. Во многих клетках человека утрата способности их к делению связана с утратой теломер на концах хромосом, после определённого количества делений. Это происходит из-за отсутствия фермента теломеразы, который обычно экспрессируется только у зародышевых и стволовых клеток. Недавно было обнаружено, что **окислительный стресс** также может иметь влияние на утрату теломер, значительно ускоряя этот процесс в определённых тканях.

Исследователи считают, что окислительный стресс вызванный свободными радикалами , связан с возникновением :

- заболеваний центральной нервной системы, болезни Альцгеймера и слабоумием;
- сердечно-сосудистых заболеваний;
- аутоиммунных и воспалительных заболеваний, ревматоидного артрита и рака;
- катаракты и возрастного снижения зрения;
- возрастных изменений внешнего вида, таких как потеря эластичности кожи, морщины, седые волосы, выпадение волос, а также изменениями структуры волос;
- диабета;
- генетических дегенеративных заболеваний, таких как болезнь Хантингтона и Паркинсона.



Антиоксиданты в продуктах питания:

Фрукты и овощи
желто-оранжевого цвета



Богаты полифенолами и
витамином С

Фрукты и овощи
фиолетово-синего цвета



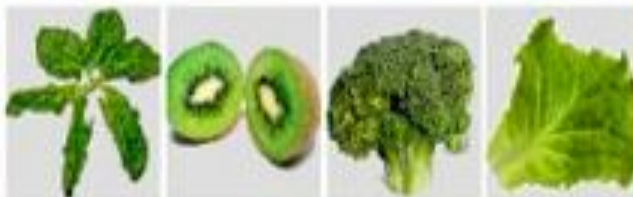
Богаты флавоноидами и
каротиноидами

Фрукты и овощи
красного цвета



Богаты на ликопин и
антоцианы

Фруктов и овощи
зеленого цвета



Богаты ресвератролом и
каротиноидами

Масличные семена и
рыба



Богаты незаменимыми
жирными кислотами

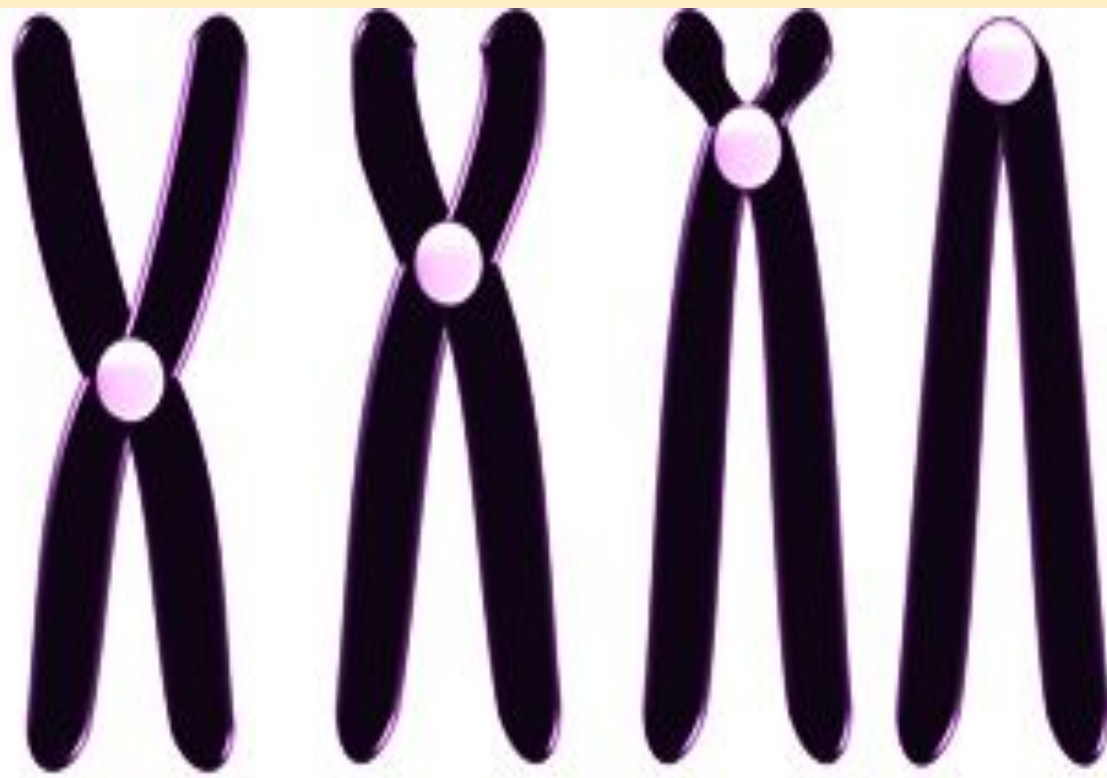
Цельные зерна



Богаты минералами

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ТИПЫ ХРОМОСОМ

- **телоцентрические** (палочковидные хромосомы с центромерой, расположенной на проксимальном конце);
- **acroцентрические** (палочковидные хромосомы с очень коротким, почти незаметным вторым плечом);
- **субметацентрические** (с плечами неравной длины, напоминающие по форме букву L);
- **метацентрические** (V-образные хромосомы, обладающие плечами равной длины).



Типы хромосом:

- *Метацентрические*
- *Субметацентрические*
- *Акроцентрические*
- *Телоцентрические*



В 1960 году в американском городе Денвере была создана первая Международная система цитогенетической номенклатуры хромосом человека, обеспечившая международную стандартизацию исследований хромосом еще на начальных этапах становления цитогенетики человека. Хромосомный набор или кариотип человека включает 46 хромосом - 22 пары аутосом и 1 пару половых хромосом (XX- у лиц женского пола и XY - мужского).

В основу **Денверской классификации хромосом** была положена их морфологическая характеристика: размер, форма и положение первичной перетяжки - центромеры. Согласно данной номенклатуре хромосомы нумеруются от 1 до 23 по мере убывания их длины: с 1 по 22 - аутосомы, а 23 пара- половые хромосомы. Самые крупные хромосомы человека, имеющие первые номера, в среднем 5 раз длиннее самых мелких - 21 и 22 хромосом.

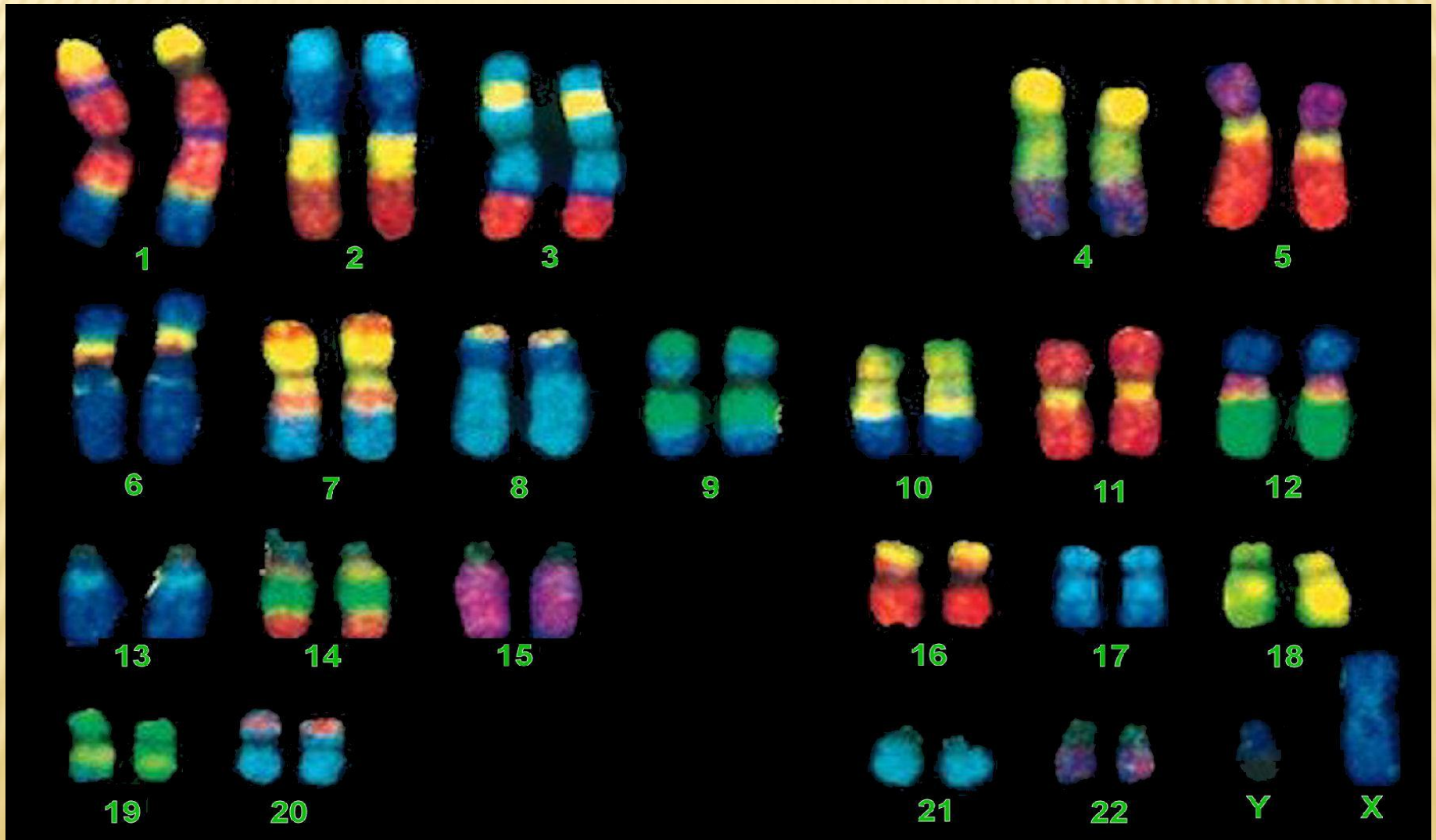
Денверская классификация хромосом

| Группа хромосом | № хромосом | Характеристика хромосом |
|-----------------|-----------------|--|
| A | 1-3 | Самые крупные хромосомы, хромосомы 1 и 3 – метацентрические, 2 – субметацентрическая |
| B | 4-5 | Крупные субметацентрические хромосомы |
| C | 6-12, X | Хромосомы 6, 7, 8, 11, 12 – средние субметацентрики, X-хромосома по размерам и морфологии сходна с хромосомами 6 и 7 |
| D | 13-15 | Акроцентрические хромосомы средних размеров |
| E | 16-18 | Довольно короткие хромосомы. Хромосома 16 – метацентрик, 17 и 18 – субметацентрики |
| F | 19-20 | Самые маленькие метацентрики, между собой не различимы |
| G | 21-22, Y | 21 и 22 – самые мелкие акроцентрические хромосомы. Y-хромосома выделяется как самостоятельная, она больше чем хромосомы группы |

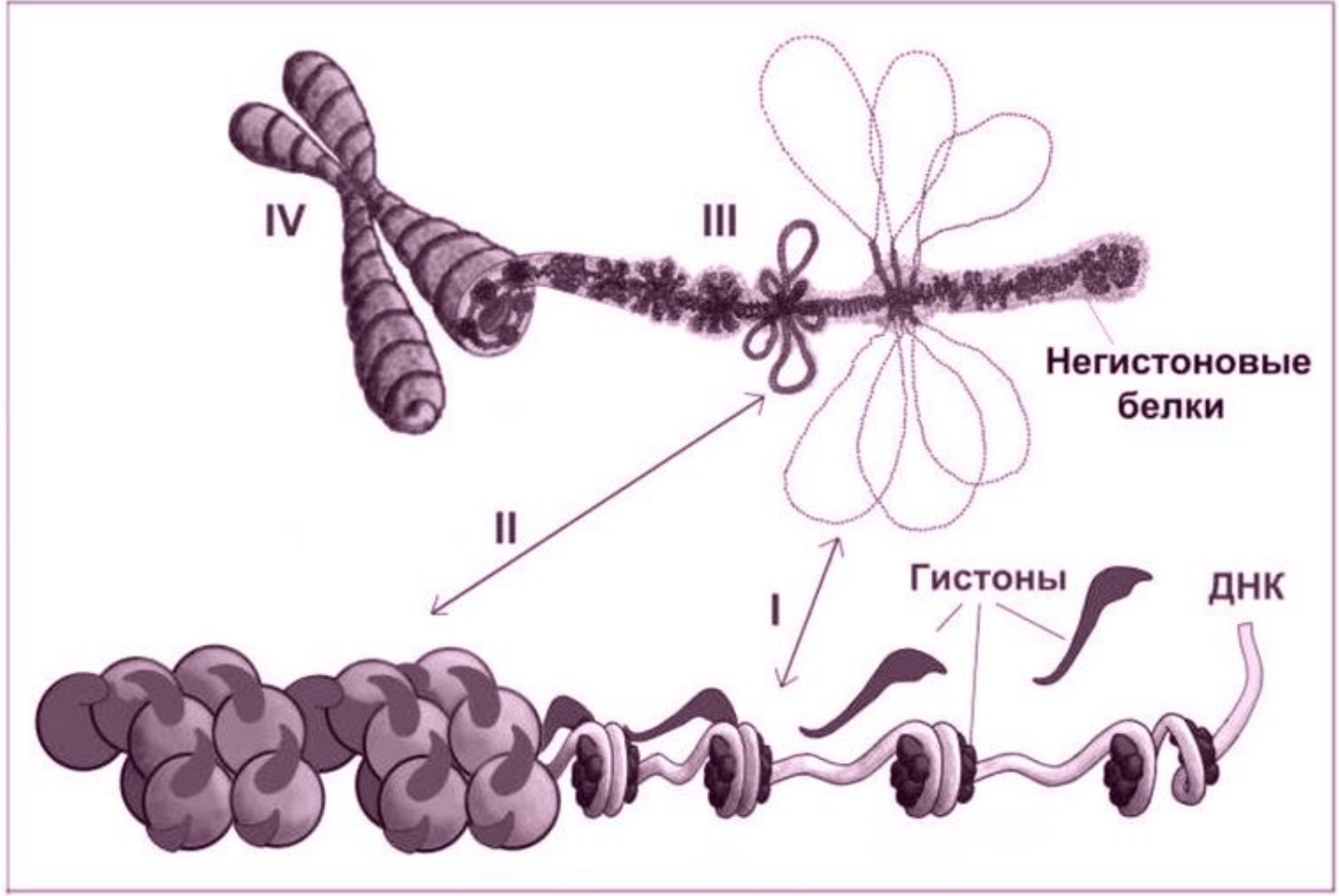
Парижская классификация. В 1971 году в Париже на IV международном конгрессе по генетике человека была согласована единая система идентификации хромосом человека, учитывавшая дифференцировку хромосом по длине.

Каждая хромосома набора человека при дифференциальной окраске характеризуется уникальным для нее сочетанием темно окрашенных сегментов или полос, чередующихся с неокрашенными участками или светлыми сегментами. Именно такое специфическое для данной хромосомы сочетание сегментов позволяет четко ее идентифицировать и отличить от других хромосом набора. В пределах **короткого (p)** и **длинного (q)** плеча каждой хромосомы выделяют ряд четко идентифицируемых областей или регионов, которые нумеруются арабскими цифрами начиная от центромеры к теломерному участку или терминальному концу хромосомы. Каждая область хромосомы включает определенное число сегментов, нумерация которых (второй арабской цифрой) также идет в направлении от центромерного к теломерному участку. **Таким образом, обозначение хромосомного сегмента 2q34 означает хромосому №2, длинное плечо, 3 регион и 4 сегмент.** Сама центромера обозначается сочетанием цифр 1 и 0, т.е. часть центромеры в пределах короткого плеча обозначается как-р10, а часть, включающая длинное плечо -q10.

FISH -метод – Fluorescent in situ hybridization дал еще больше ВОЗМОЖНОСТЕЙ



- **NB: Одна хромосома – это одна молекула ДНК,**
компактизованная с помощью белков гистонов и матриксинов.
В клетках эукариот различают **4 уровня компактизации хроматина.**



- **Нулевой уровень компактизации** – «голая» нить ДНК, свободная от белков, толщина нити = 2 нм.

- **Первый уровень компактизации** – **нуклеосомная фибрилла**,

или «бусины на нитке», **Ø 10 нм**.

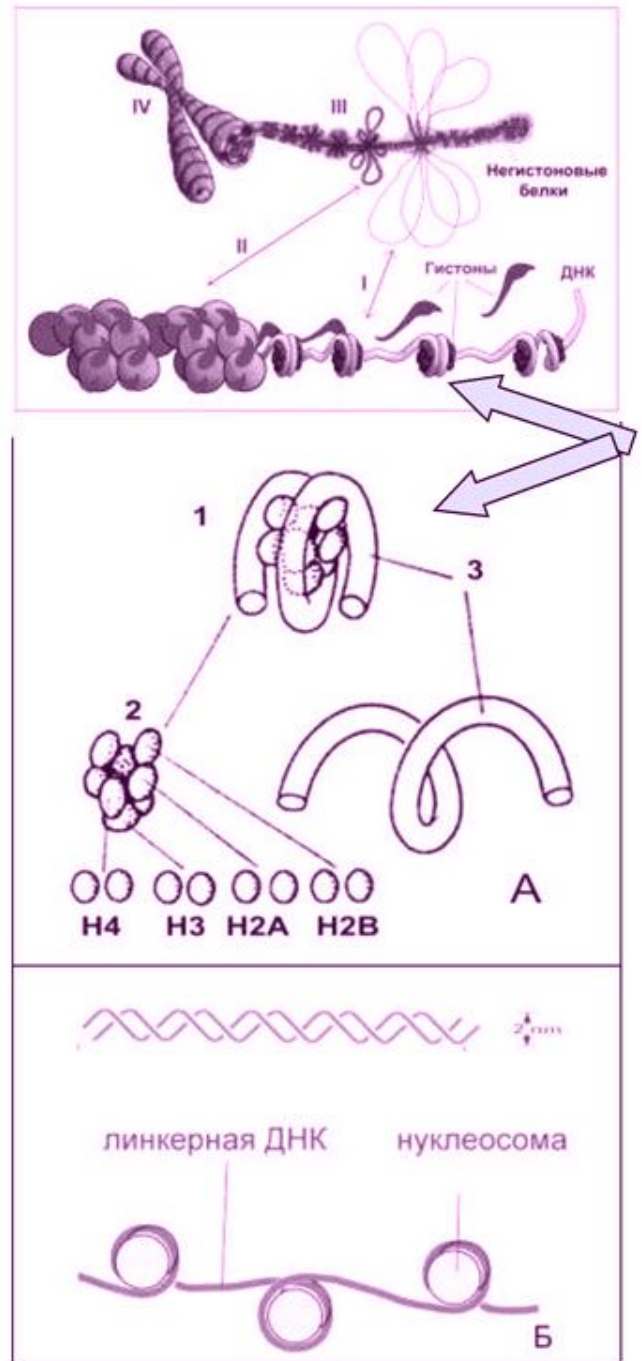
Глобулярные щелочные белки ***гистоны*** H2A, H2B, H3 и H4, взятые каждый по паре, составляют комплексы по 8 штук – ***октамеры***.

Вокруг каждого октамера ДНК образует 1,75 оборота (146 пн).

Октамер с намотанным фрагментом ДНК представляет комплекс в виде бусины – ***нуклеосому***.

Между нуклеосомами остаются свободные участки ДНК – ***линкеры***.

Так образуется фибрилла толщиной **10 нм**, длина которой по сравнению с «голой» молекулой ДНК уменьшается в 7 раз.



Нуклеосомный уровень организации хроматина

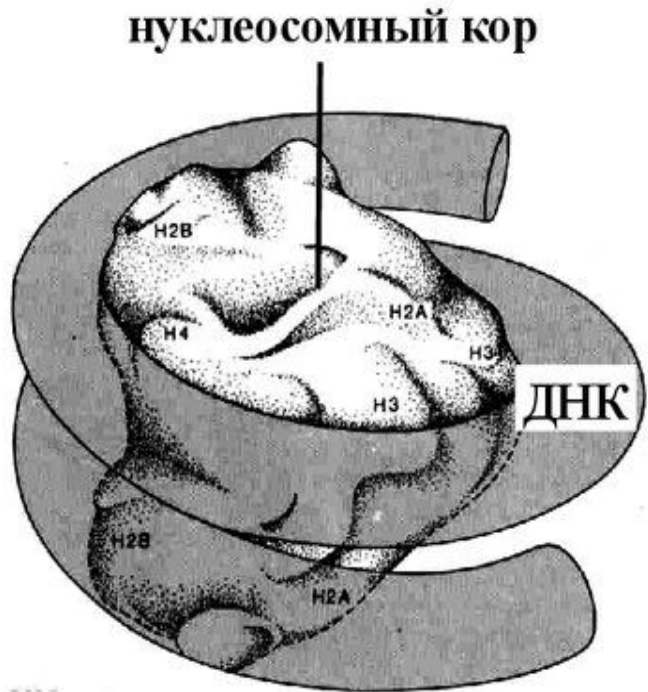
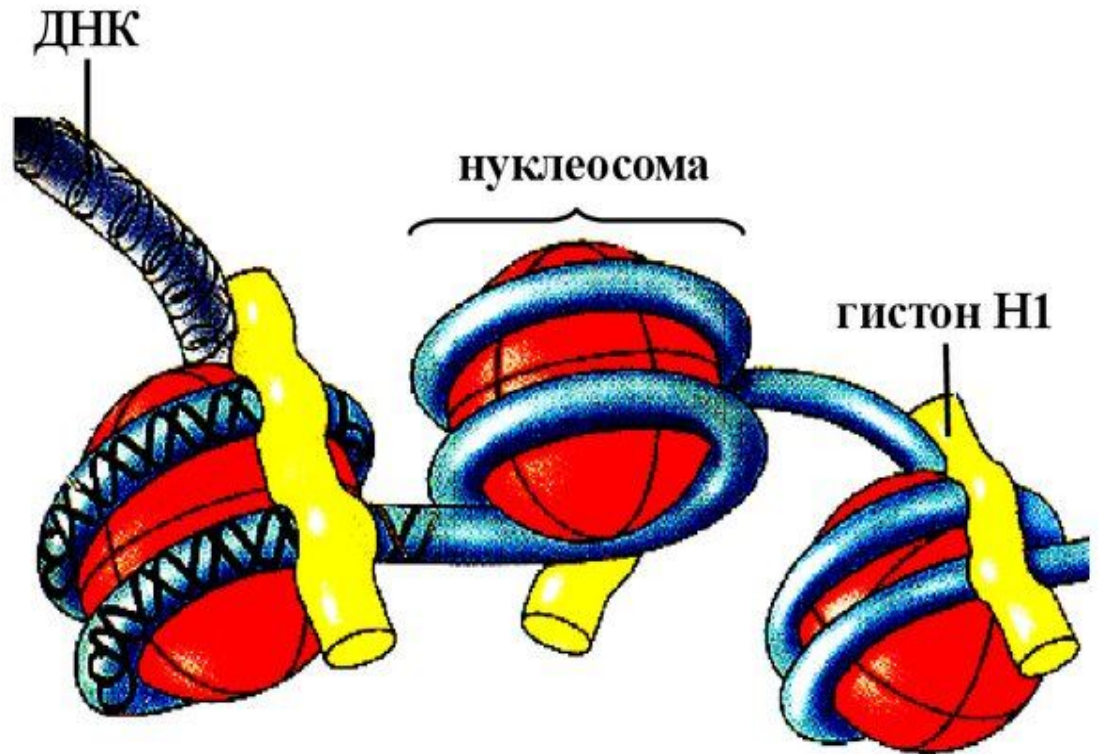


Схема строения нуклеосомы



Нуклеосомный уровень организации хроматина

ЯДРО КЛЕТКИ

Уровень организации хроматина “супербусинка” или “соленоид”

нуклеосома

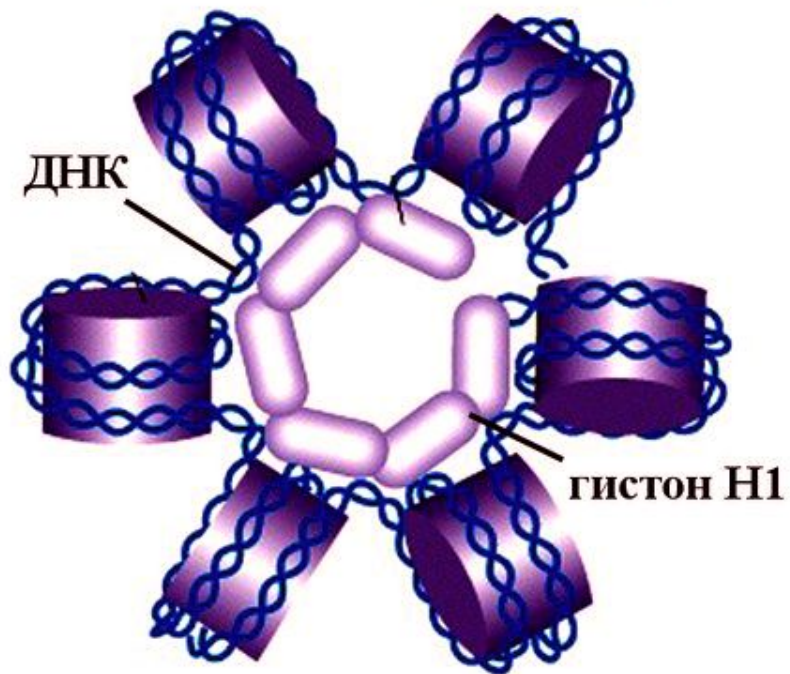
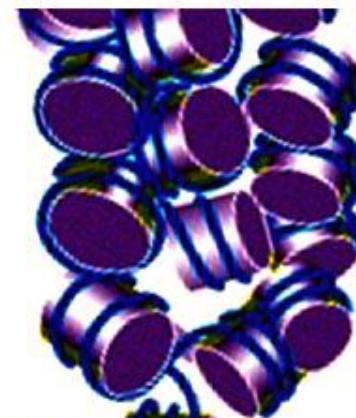


Схема строения
“супербусинки”
(нуклеомера)



нуклеосома

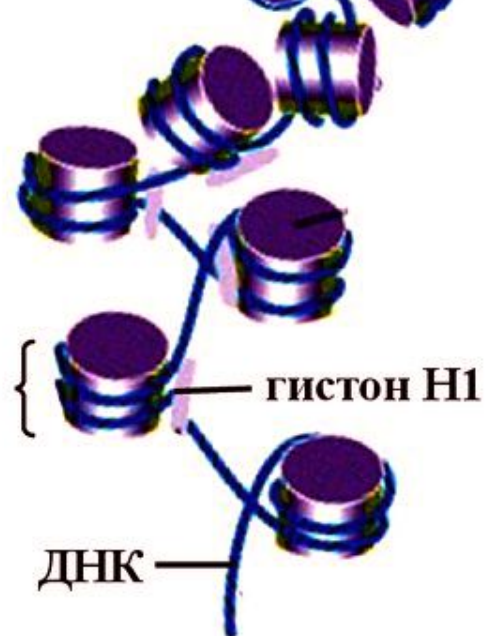


Схема строения
“соленоида”

- Второй уровень – нуклеомерная фибрилла Ø 30 нм.

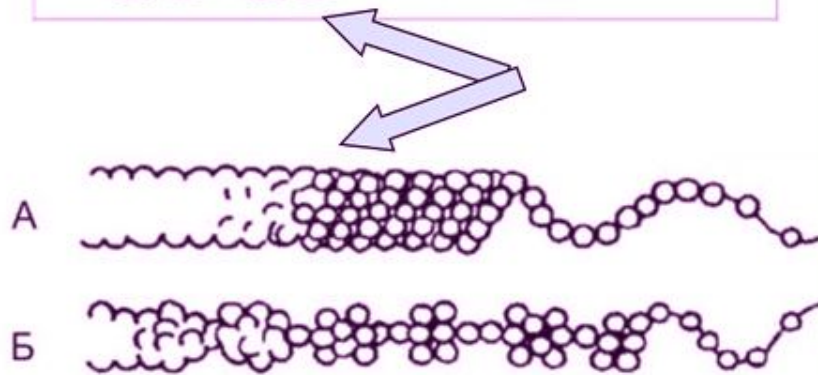
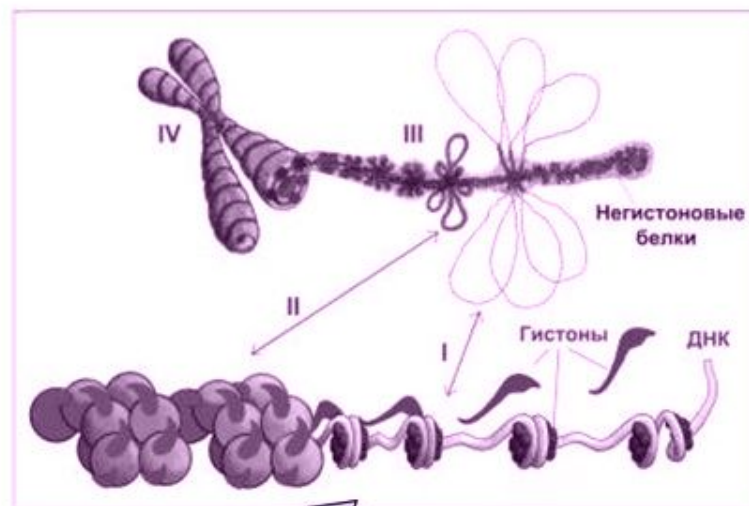
Гистон H1 связывается поверх нуклеосом с линкерными участками ДНК, стягивает и спирализует нуклеосомную нить в более толстую 30 нм-фибриллу.

30 нм-фибрилла устроена либо по типу соленоида (рис. А), либо по типу супербусин – нуклеомеров (рис.Б), включающих 8-10 нуклеосом.

Общее укорочение нуклеопротеидной фибриллы по сравнению с исходной нитью ДНК на втором уровне компактизации хроматина – 40-70 крат.

NB: Гистоны – репрессоры ДНК.

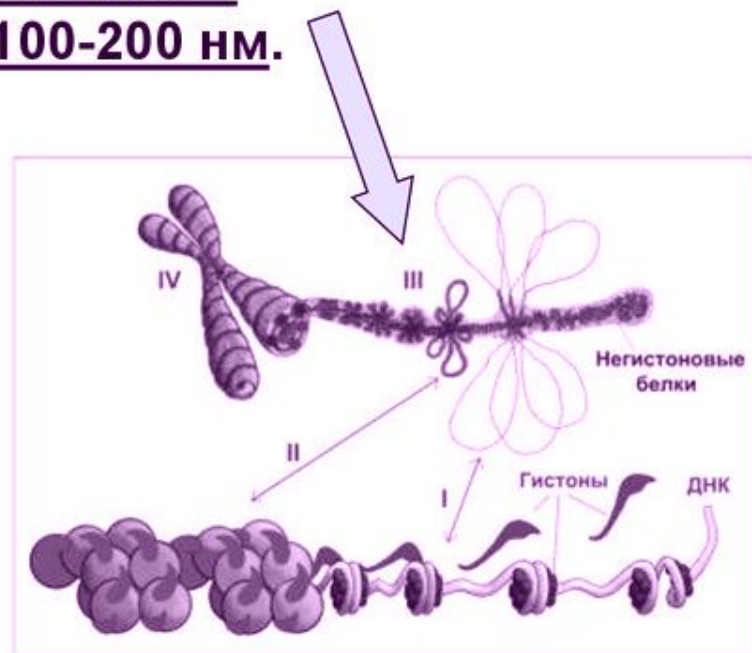
2-й уровень компактизации – уже гетерохроматический, не способный к транскрипции!



- Третий уровень компактизации – хромонема – петельно-хромомерная фибрилла Ø 100-200 нм.

С помощью кислых белков *матриксинов* формируются дискретные единицы – *петлевые домены* и их комплексы – *хромомеры*.

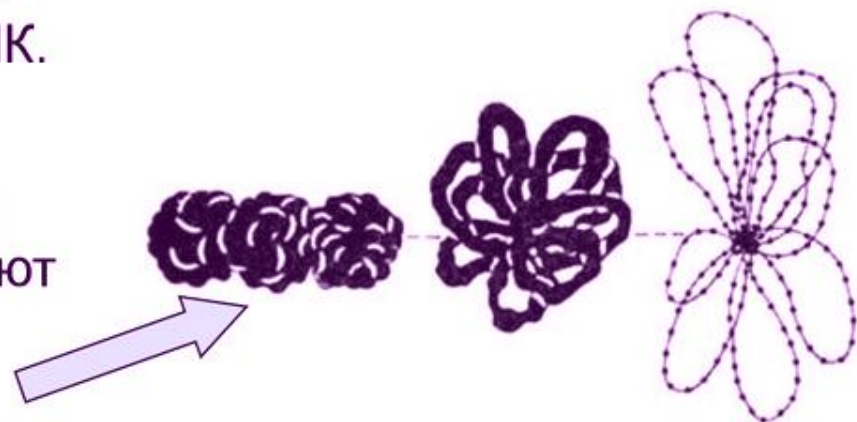
Одна петля соответствует одному или нескольким генам. Основания петель содержат сателлитные последовательности нуклеотидов, которые специфически взаимодействуют с матриксинами – MAR (matrix attachment region), или SAR (scaffold attachment region).



Петли могут быть на 2-м и 1-м уровнях компактизации, а локально – голая ДНК. Так активируется транскрипция генов.

Неактивные хромомеры максимально компактизуются, сближаются и образуют плотный нуклеопротеидный тяж – *хромонему*.

Линейная упаковка ДНК достигает x700.



- Четвертый уровень компактизации – хроматида Ø 1-2 мкм.

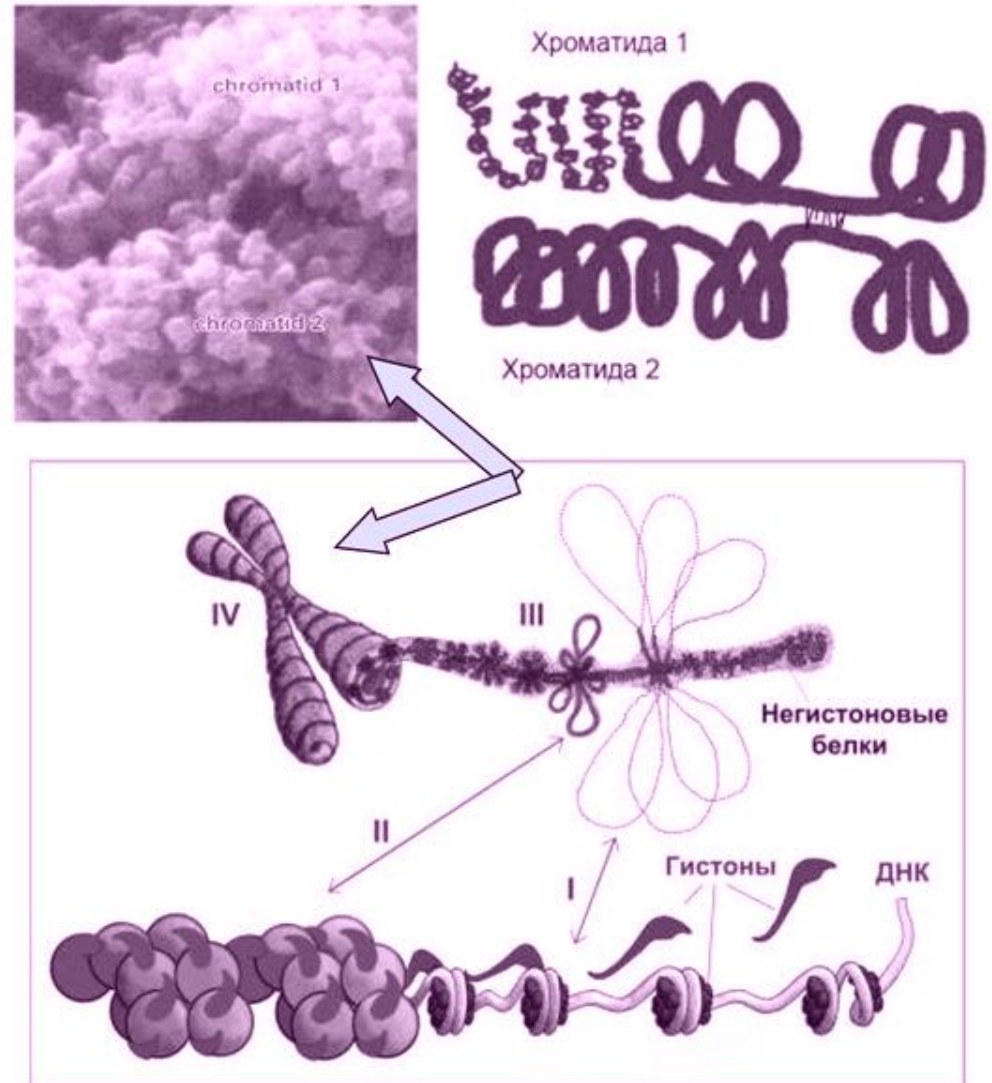
Перед митозом нить ДНК удваивается, петли скручиваются, хромомеры уплотняются и 2 сестринские хромонемы спирализуются в **2 хроматиды**.

Получается бихроматидная **хромосома**.

Хромонемные спирали скреплены белками ядерного матрикса (скэфолд).

Происходит укорочение хромонемы в 10-15 раз, так что общий коэффициент компактизации ДНК в хроматидах достигает $\times 10\,000$.

ВВ: всякая активность ДНК подавлена.



Уровни организации хроматина: общая схема

ДНК



нуклеосомы



хроматиновая
фибрилла



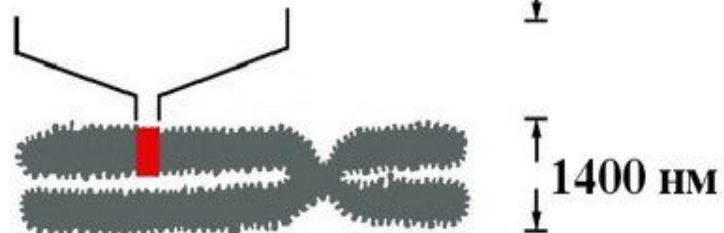
петельные
домены



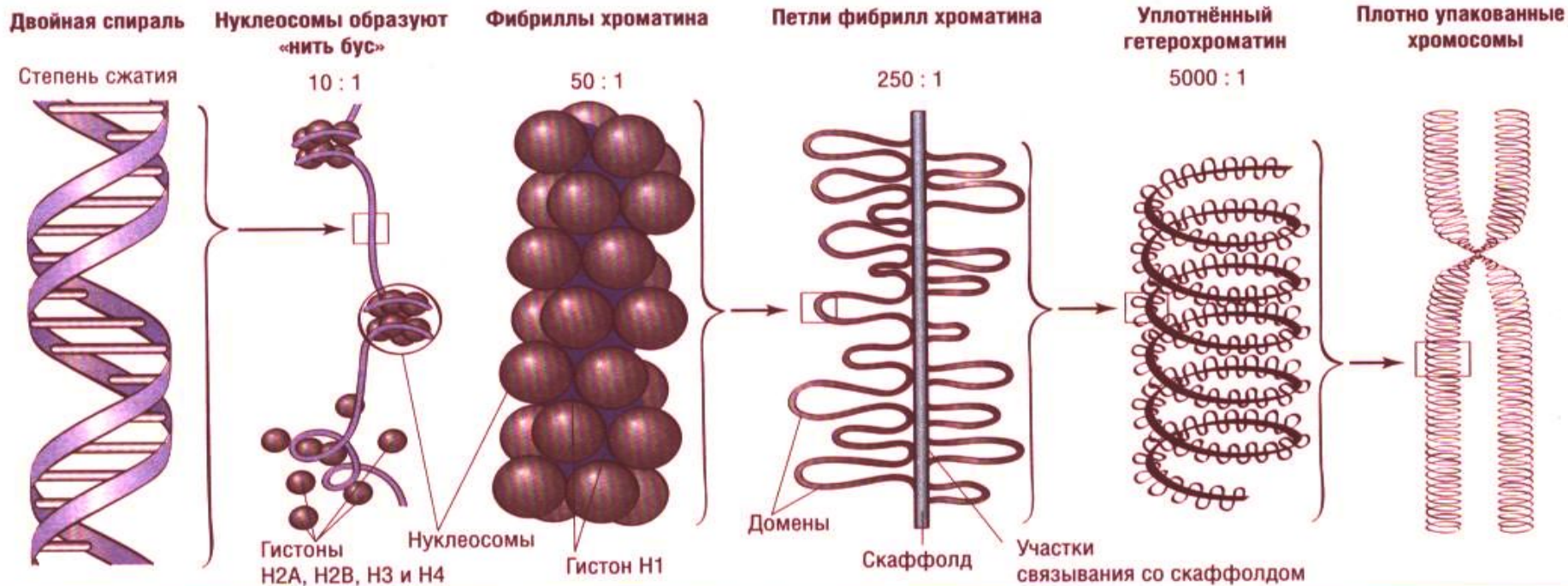
хромонема



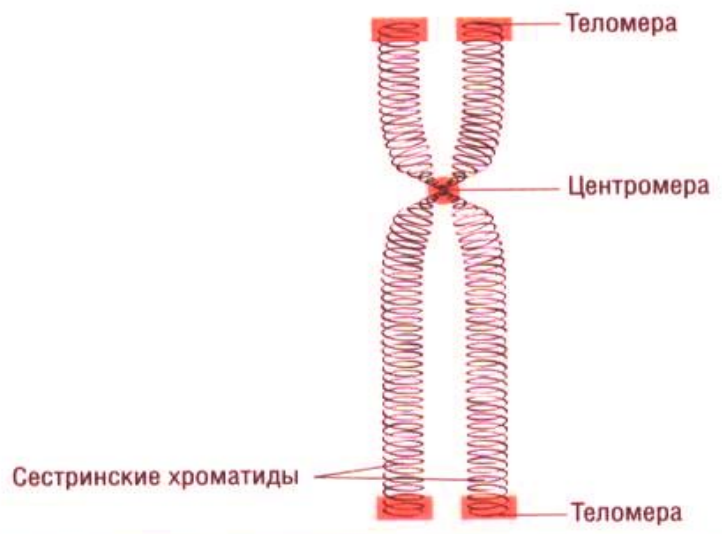
метафазная
хромосома



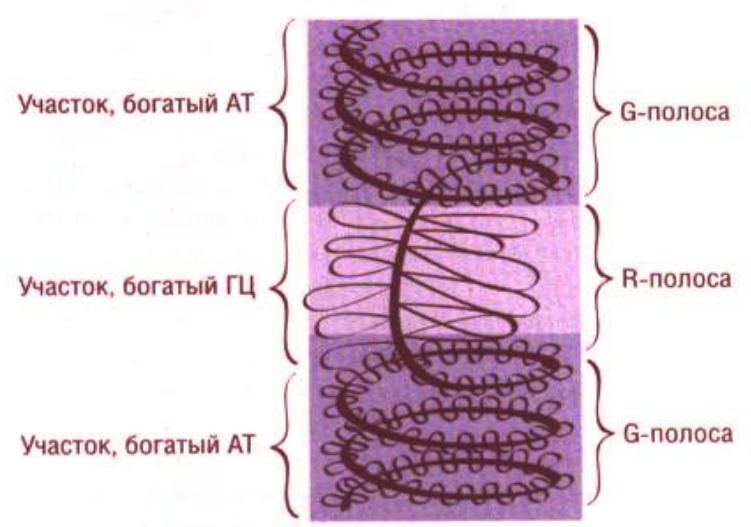
Строение хромосом



Хромосома в период метафазы



Дифференциальное окрашивание хромосом





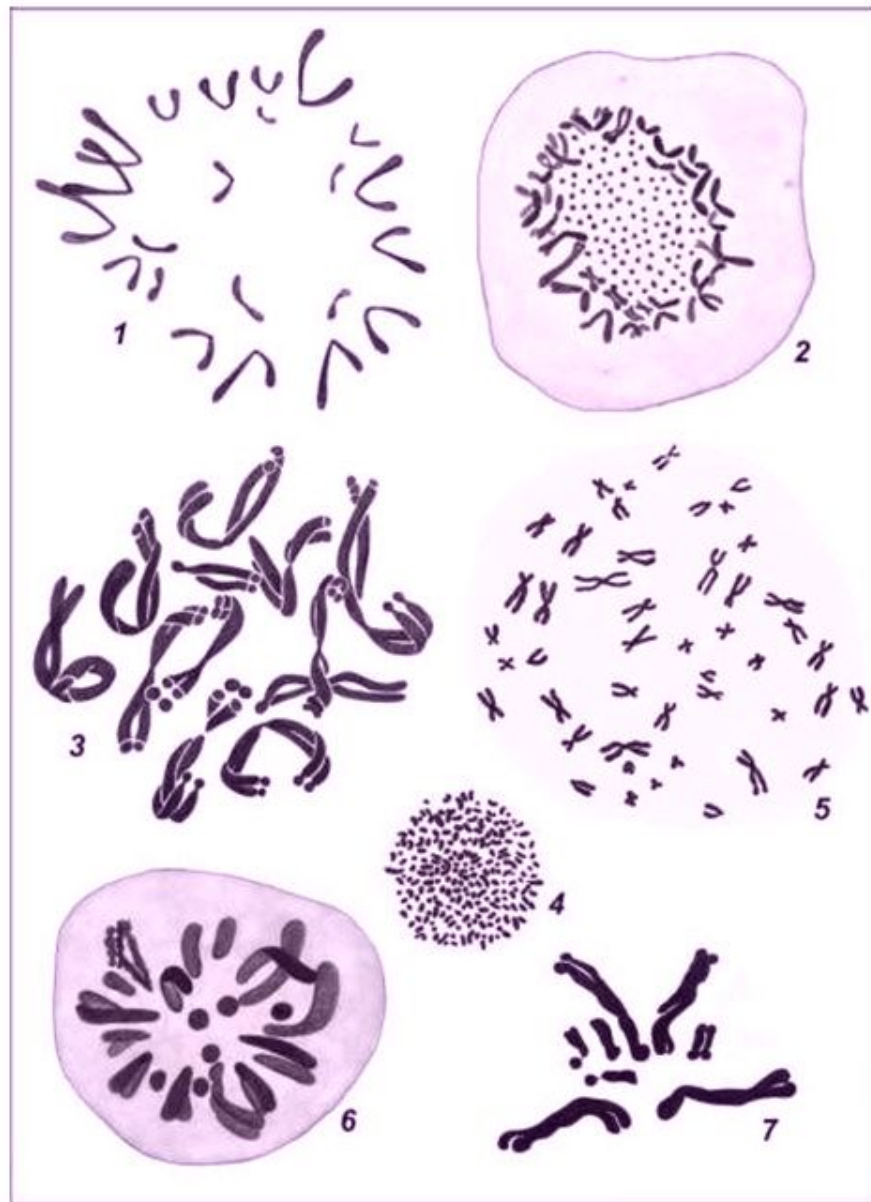
ХРОМОСОМНЫЙ НАБОР

- Каждый биологический вид имеет свой (видоспецифичный) **хромосомный набор**.
- Морфологическая характеристика хромосомного набора – **кариотип**.
- Графическое изображение кариотипа – **идиограмма**.

Диплоидные ($2n$) хромосомные наборы:

- 1 – 22 хромосомы жабы *Bufo arenarum*;
- 2 – 140 хромосом ящерицы *Tupinambis teguixin*;
- 3 – 12 хромосом чернушки *Nigella orientalis* (сем. лютиковые);
- 4 – 208 хромосом камчатского краба *Paralithodes camtschatica*;
- 5 – 46 хромосом человека *Homo sapiens*;
- 6 – 23 хромосомы прямокрылого насекомого *Chromacris miles*;
- 7 – 8 хромосом сложноцветного растения *Hypochoeris tweedie*.

NB: Все рисунки – при одном увеличении.



При описании кариотипа используют следующие признаки:

1. Число хромосом.

$2n$ у разных видов варьирует от 2 (аскарида) до 1000-1600. Наиболее типичные значения $2n = 10-50$ ($n = 5-25$). У человека $2n = 46$.

2. Размер хромосом.

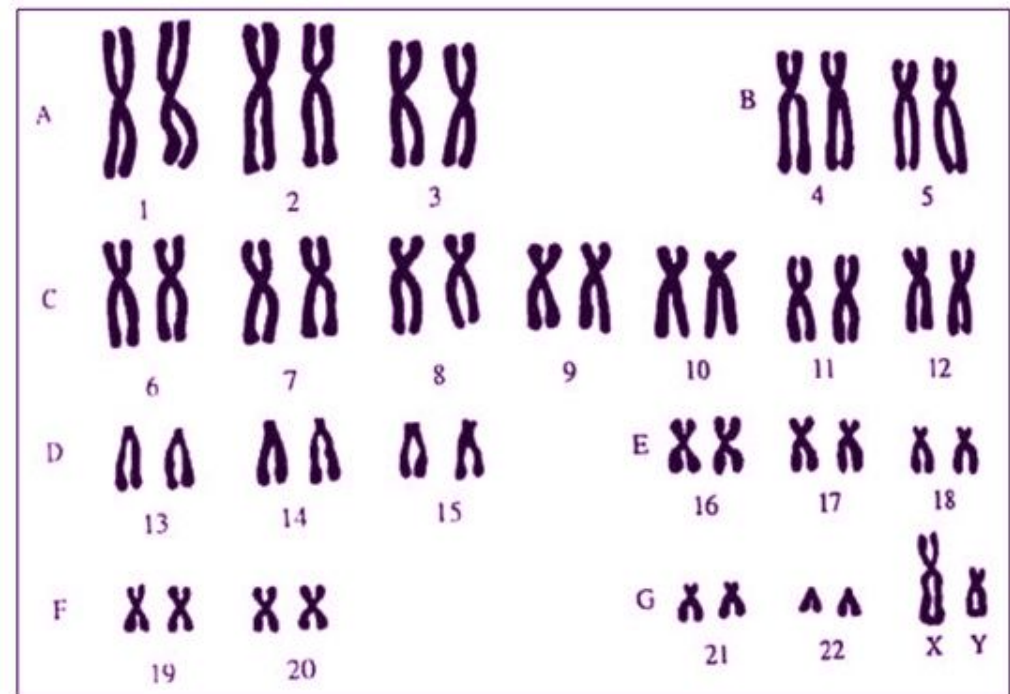
Длина хромосом варьирует от 0,2 мкм (дрожжи) до 50 мкм (лилейные). У человека длина хромосом от 10 мкм (№ 1) до 2-3 мкм (№ 22).

3. Специфика половых хромосом.

XX – гомогаметный пол, дает гаметы одного вида – AX.

X^Y (или **X⁰**) – гетерогаметный пол, дает гаметы с разными половыми хромосомами – AX и AY (или AX и A⁰ – некоторые насекомые, нематоды).

У человека гомогаметный женский пол, XX;
гетерогаметный – мужской, X^Y.

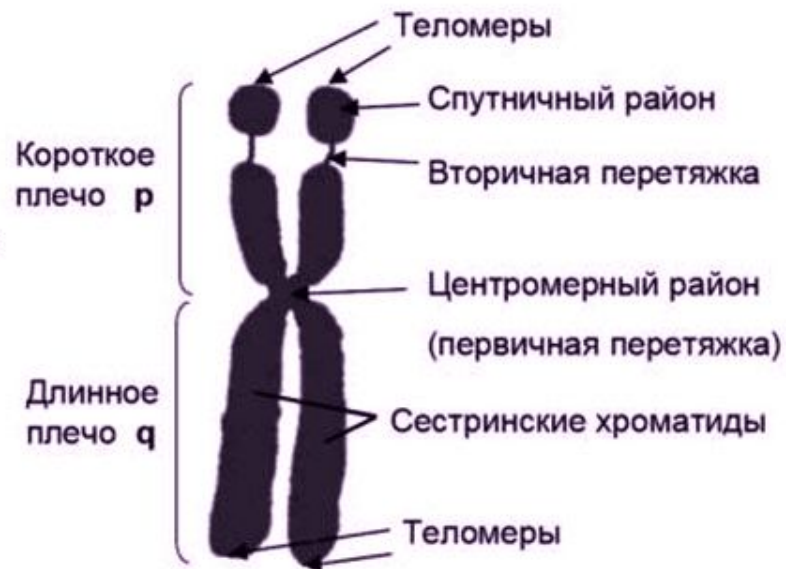


Кариотип человека (мужчины)

4. Форма хромосом.

В метафазной хромосоме различаются:

- Сестринские хроматиды,
- Первичная (центральная) перетяжка – центромер,
- Вторичная перетяжка, спутник (редко),
- Плечи,
- Теломеры.



Измеряют **центромерный индекс (ЦИ)** – доля малого плеча (%) в общей длине хромосомы.

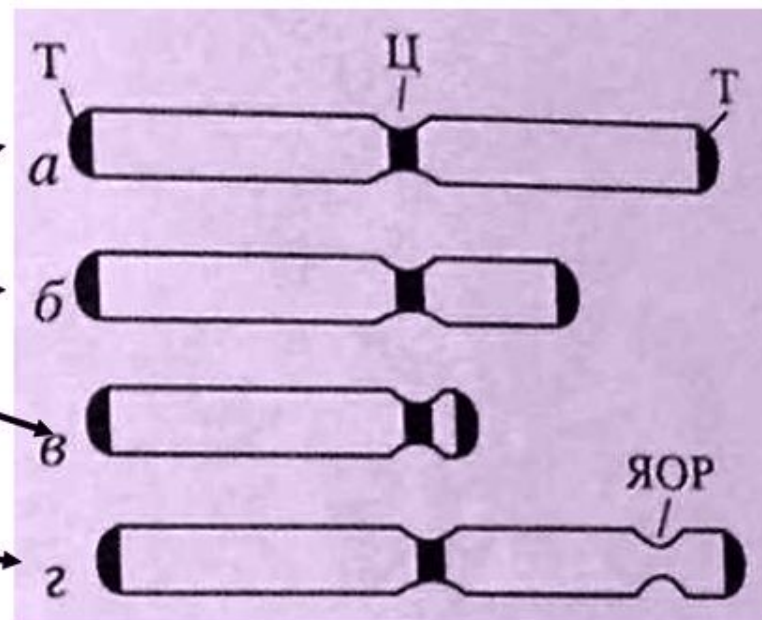
Различают хромосомы:

а) **метацентрические** (ЦИ \approx 50 %) →

б) **субметацентрические** (ЦИ \approx 30 %) →

в) **акро(тело)центрические** (ЦИ \approx 1-5 %) →

г) **спутничные.** →



Нарушения кариотипа

Нормальные кариотипы человека — 46,XX и 46,XY.

Нарушения нормального кариотипа у человека возникают на ранних стадиях развития организма: при гаметогенезе кариотип зиготы, образовавшейся при слиянии гамет, оказывается измененным.

Нарушения кариотипа у человека сопровождаются пороками развития.

| Заболевание | Кариотип | Распространенность |
|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| Синдром Клайнфельтера | 47,XXY | 1:1000 |
| | 48,XXXYY | 1:25 000 |
| | Другие (48,XXYY; 49,XXXYY; мозаицизм) | 1:10 000 |
| 47,XY | 47,XY | 1:1000 |
| Другие аномалии X или Y-хромосом | | 1:1500 |
| Мужчины с XX | 46,XX | 1:20 000 |
| Всего: 1:400 мужчин | | |
| Синдром Шерешевского–Тернера | 45,X | 1:5000 |
| | 46,X,i(Xq) | 1:50 000 |
| | Другие (делеции, мозаицизм) | 1:15 000 |
| Трисомия X | 47,XXX | 1:1000 |
| Другие аномалии X-хромосомы | | 1:3000 |
| Женщины с XY | 46,XY | 1:20 000 |
| Синдром тестикулярной феминизации | 46,XY | 1:20 000 |
| Всего: 1:650 женщин | | |

Хромосомный уровень регуляции

- ❖ Большая часть генов **Y-хромосомы** не имеет гомологов в **X-хромосоме** и наследуется только по мужской линии. Некоторые из этих генов связаны с детерминацией мужского пола.
- ❖ У человека присутствие **Y** хромосомы в кариотипе обеспечивает развитие мужского пола.
- ❖ **Y**- хромосома имеет короткое и длинное плечо. В коротком плече имеется фактор **TDF – SRY ген**, который определяет дифференцировку семенников.



ХРОМОСОМНЫЕ ОСНОВЫ ДЕТЕРМИНАЦИИ ПОЛА У ЧЕЛОВЕКА

Схема Y-хромосомы (По: GenBank, 2003)



Ген *SRY*- на конце короткого плеча

Определяющий фактор TDF
(Testis determining factor)

Обнаруживается уже на
стадии **ЗИГОТЫ**.

Результат утраты SRY :
появляются особи с
ЖЕНСКИМ фенотипом при
наличии **XY** хромосом.

1,6% ДНК
гаплоидного
генома; **92 гена**

Формирование пола у человека

□ Первичная детерминация:

❖ Фактор **TDF** обеспечивает дифференцировку зачатка половой железы и образование двух групп клеток: клеток **Сертоли и Лейдига.**

❖ Клетки Сертоли выделяют **антимюллеровский гормон,**

❖ Клетки **Лейдига** вырабатывают тестостерон и определяют **дифференцировку** Вольфового канала

❖ Формируется сексуальное поведение

Хромосомные основы детерминации пола у человека

Вторичная детерминация пола:

Гормон Тестостерон (андроген), выделяемый семенниками.

Функции: формирование внутренних половых протоков; развитие семенных пузырьков; наружных половых органов.

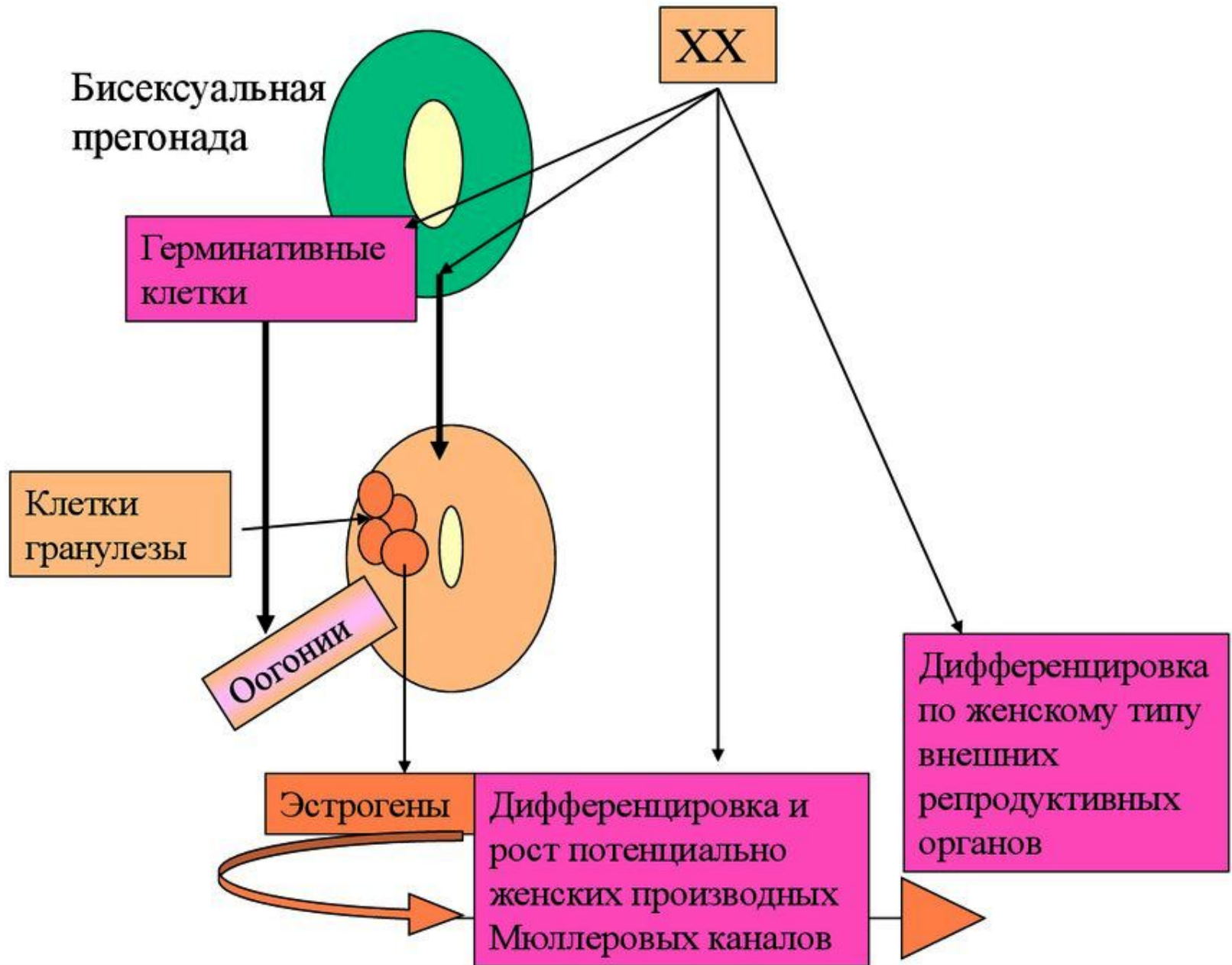
Нарушения биосинтеза андрогенов:
гипоспадия, крипторхизм, выраженный женский фенотип

Хромосомные основы детерминации пола у человека

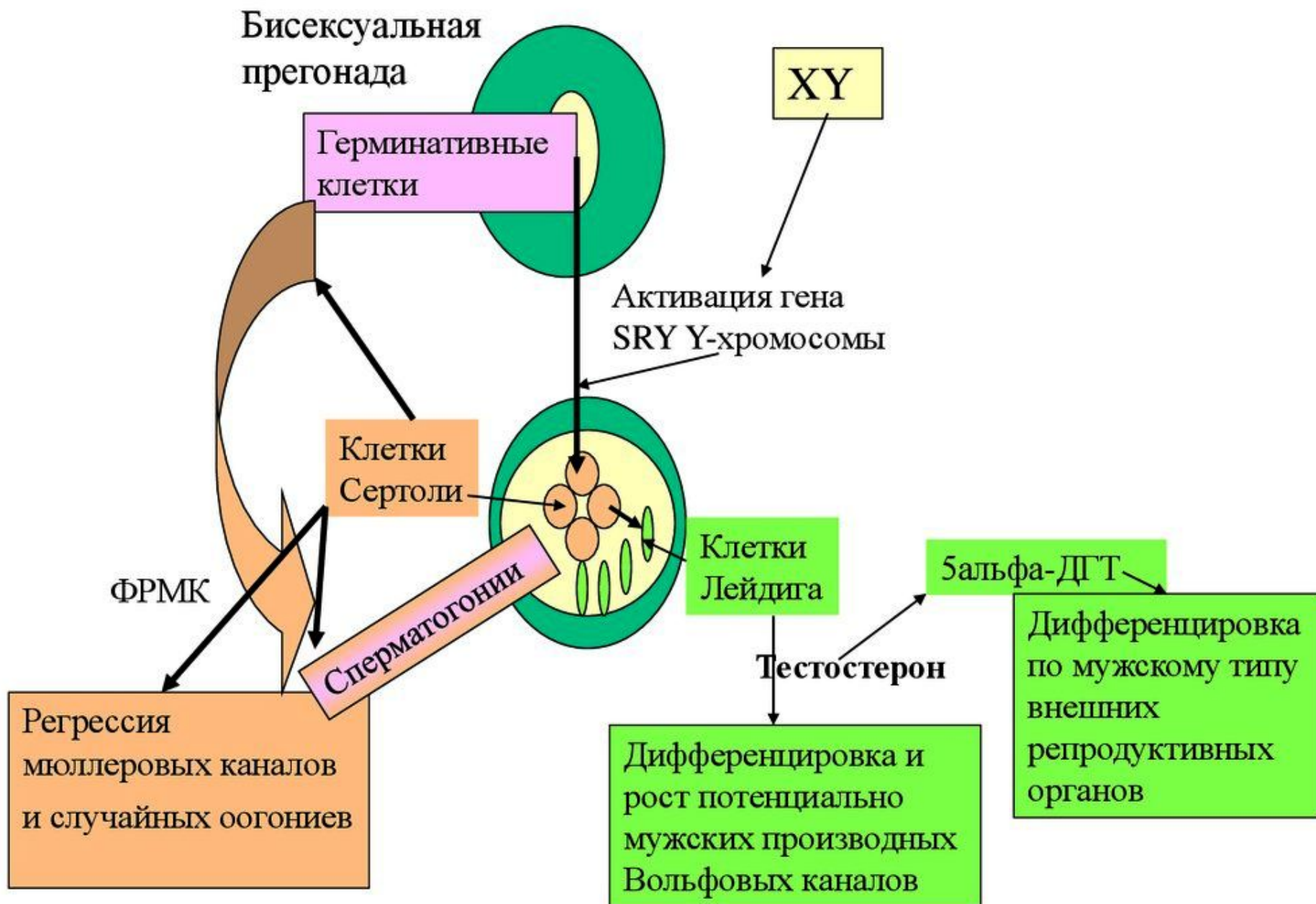
Третичная детерминация пола с участием аутосомных генов:

- Участвуют в детерминации пола более **10** аутосомных генов:
- **SOX9** – в длинном плече 17 хромосомы (определяет развитие **яичек и яичников**)
- **WT1** – в коротком плече 11 хромосомы (определяет развитие **гонад и почек**)

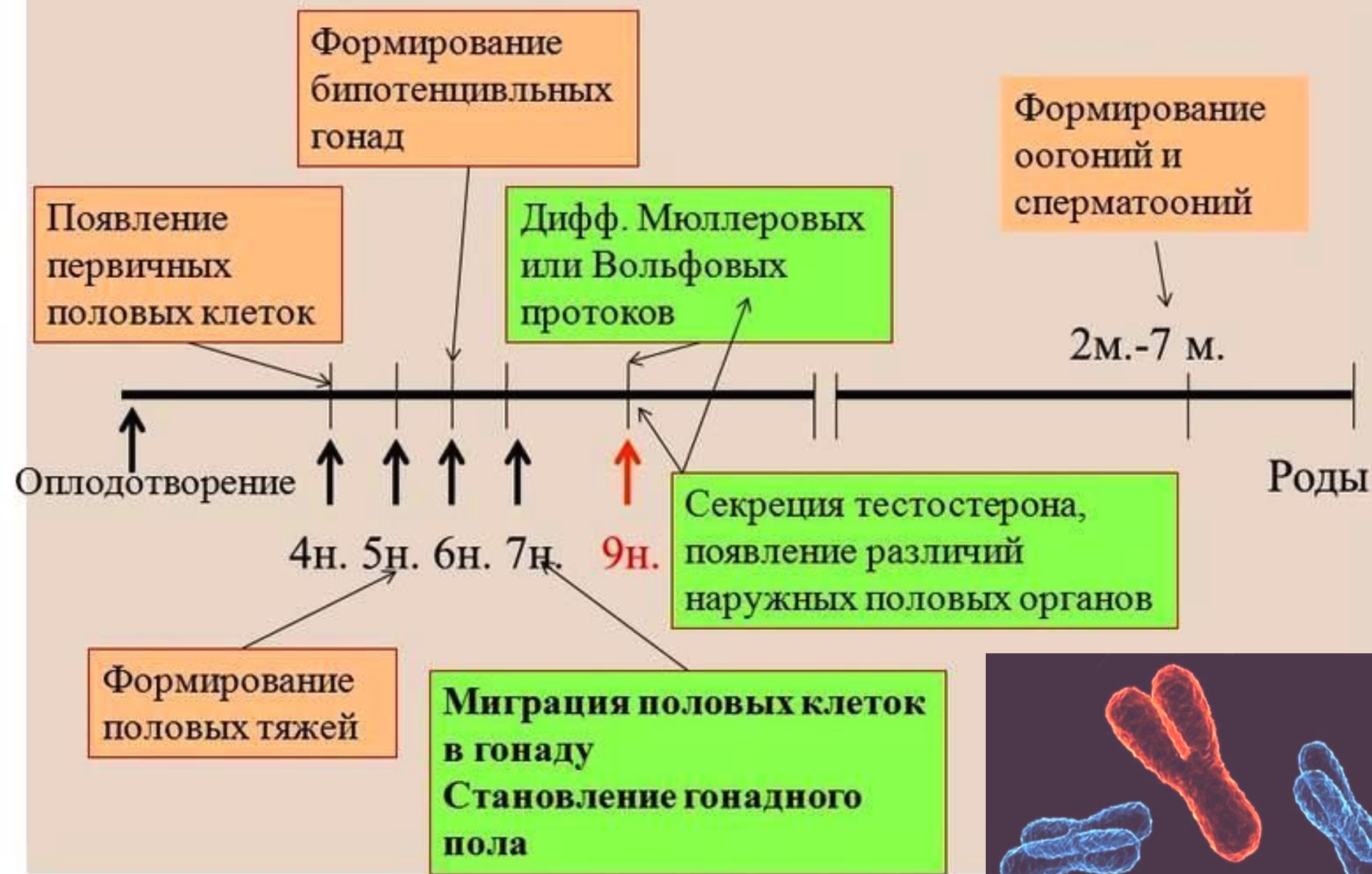
Механизм половой дифференцировки по женскому типу



Механизм половой дифференцировки по мужскому типу



Временная шкала детерминации ПОЛА



Андрогензависимые и андрогеннезависимые зоны оволошения

Андрогеннезависимые

Андрогензависимые

Затылочная область

Брови и ресницы

Темя

Лобная часть

Борода

Подмышки -адренархе

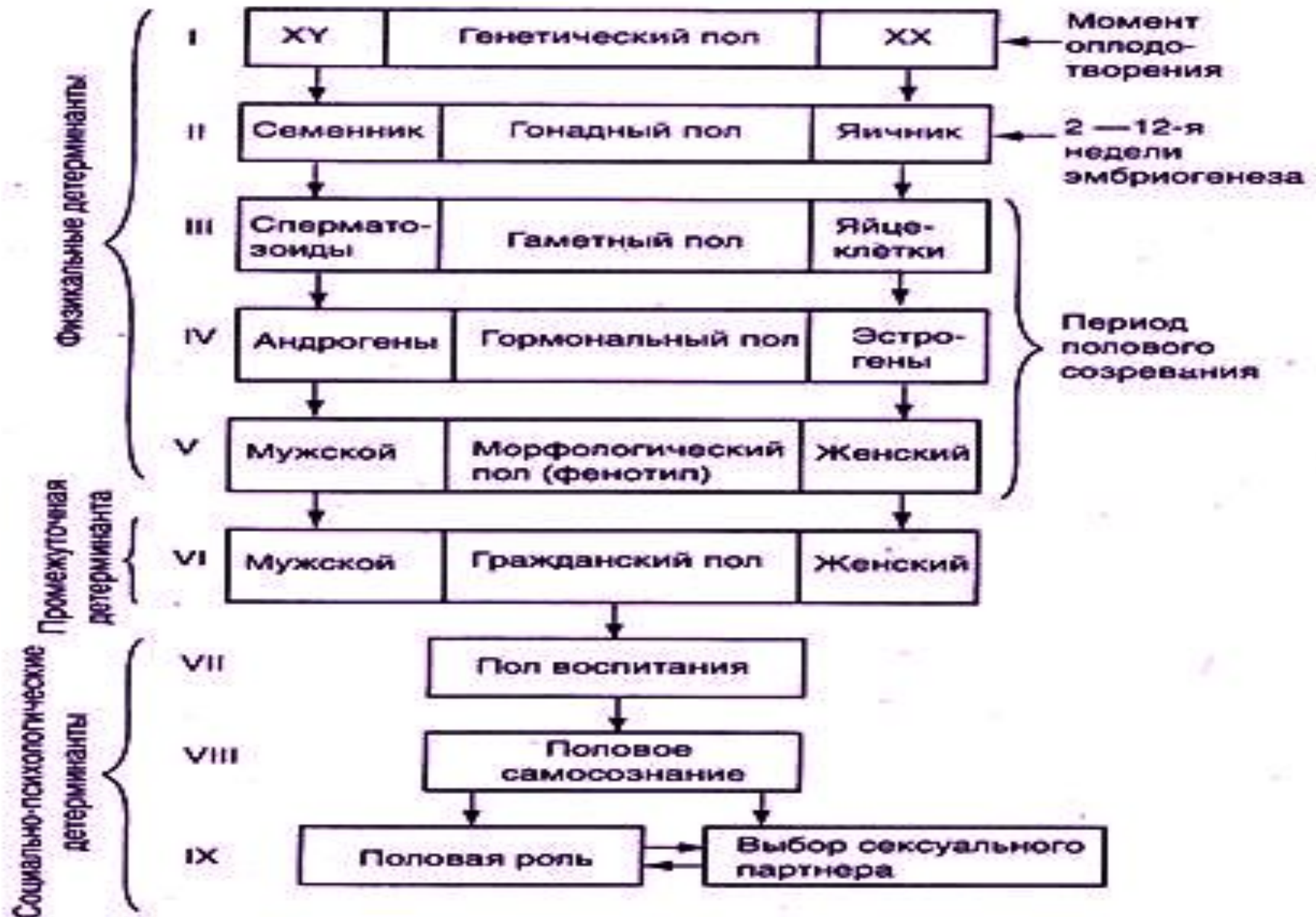
Грудь

Лобок -адренархе

Конечности



Схема детерминирования пола у человека



Огромное значение для формирования пола человека имеют социально-психологические детерминанты.

С раннего детского возраста мальчика и девочку воспитывают по-разному (пол воспитания). На основе воспитания у человека формируются соответствующие половое самосознание и **ПОЛОВАЯ РОЛЬ**. В зависимости от полового самосознания и представлений о половой роли происходит выбор полового партнера; в большинстве случаев это противоположный пол (**гетеросексуализм**), но иногда выбор падает на представителей своего пола (**гомосексуализм**).



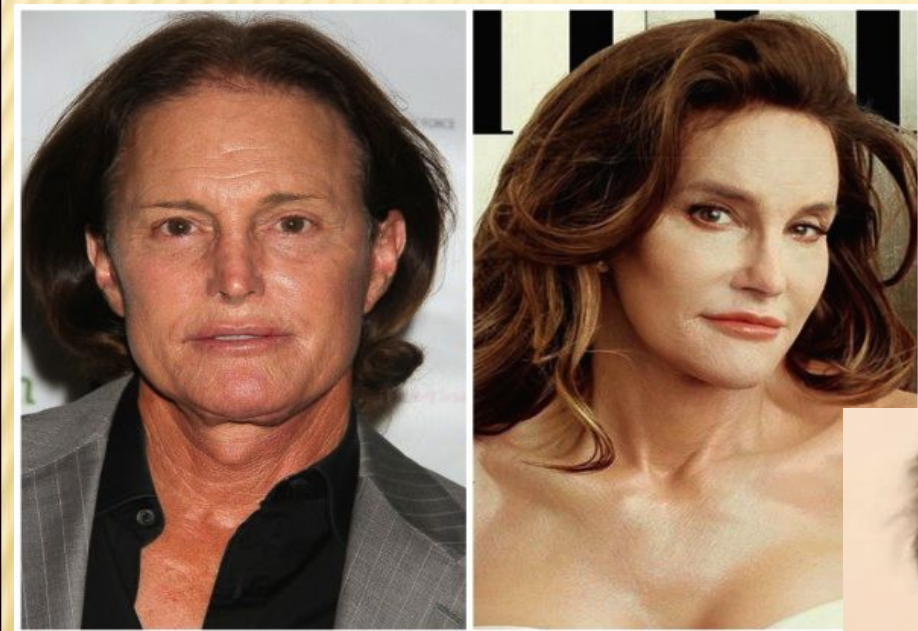
Куда уходит детство?



Большая роль социально-психологических детерминант подтверждается явлениями **трансвестизма** и **транссексуализма**. При **трансвестизме** возбуждение и удовлетворение достигается при переодевании в одежду противоположного пола. При **транссексуализме** у человека наблюдается стойкое несоответствие полового самосознания его истинному генетическому и гонадному полу и возникает желание изменить пол. Для решения вопроса истинного пола и возможности проведения соответствующих пластических операций необходимо тщательное генетическое и психиатрическое обследование.



Транссексуализм - есть нарушение поведения, обусловленное желанием жить и быть принятым в качестве лица противоположного пола, сочетающееся с чувством неадекватности или дискомфорта от своего анатомического пола и желанием получать гормональное и хирургическое лечение с целью сделать свое тело как можно более соответствующим избранному полу.

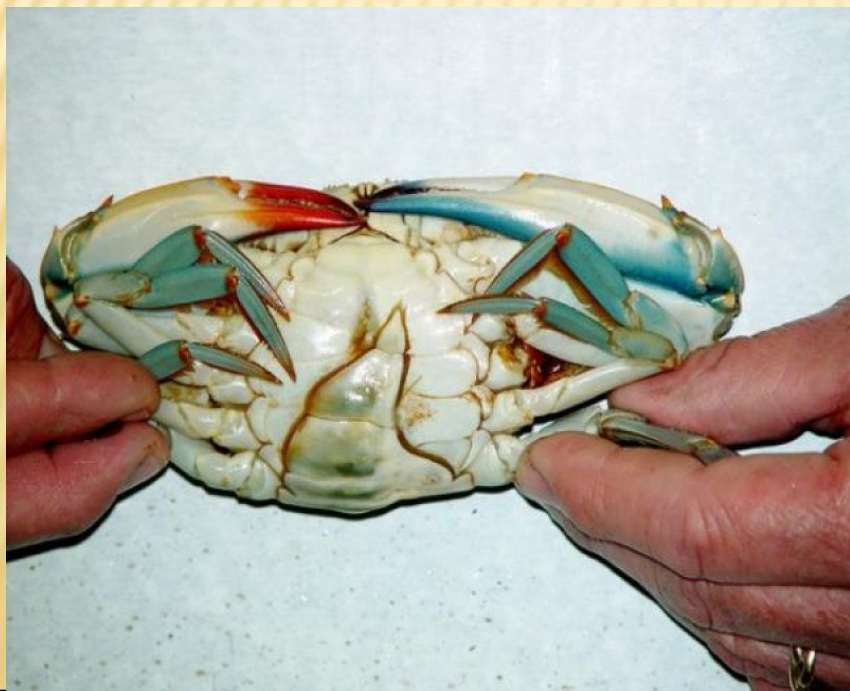


Брюс Дженнер до и после (справа) смены пола



При нарушении течения митоза могут образовываться необычные особи – **гинандроморфы**. Содержание половых хромосом в разных их клетках может быть различным (**мозаицизм**). Такое явление обусловлено неправильным расхождением половых хромосом в анафазе митоза. Например, у мухи дрозофилы в одних клетках содержатся XX-хромосомы, а в других — X0, в связи с чем разные части тела могут иметь различные признаки пола. У человека встречаются разные случаи мозаицизма: XX/XXX, XY/XXY, X0/XXX, X0/XXY и др. Количество клеток с измененным содержанием половых хромосом зависит от времени возникновения нарушений: чем раньше они происходят, тем выше процент таких клеток. При малом количестве измененных клеток фенотипических проявлений может не быть. Они наблюдаются при большом числе измененных клеток.





У ряда организмов встречается **гермафродитизм** (обоеполость). Он бывает *истинным и ложным*. При истинном гермафродитизме особь способна продуцировать полноценные мужские и женские половые клетки (например, **сосальщики и ленточные черви**). При ложном гермафродитизме наблюдается несоответствие первичных и вторичных половых признаков. Ложные гермафродиты чаще бесплодны.

У человека встречается, как правило, ложный гермафродитизм. Таких людей можно лечить, используя гормональные препараты или с помощью хирургического вмешательства, после обязательного выяснения генетического пола.



Гипотеза генного баланса

Чандра предложил гипотезу
дозового эффекта генов

- ❖ Женский пол имеет две **X** хромосомы (**XX**)
- ❖ Мужской пол имеет одну **X** хромосому и **Y** хромосому (**XY**)

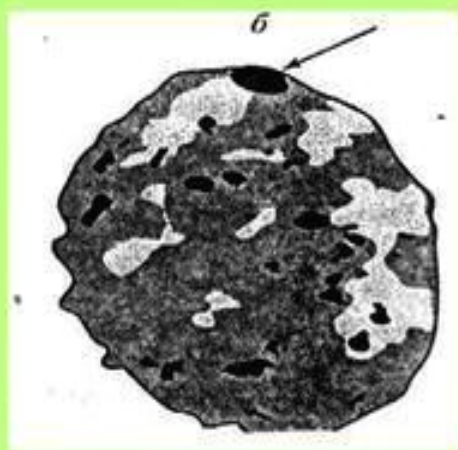
Y - хромосома имеет мало генов, определяющих соматические признаки, но в ней находятся гены для образования и функционирования **сперматозоидов**

Дозовая компенсация генов

- **В 1949 г. М. Барр** обнаружил компактные глыбки хромосомного материала в ядрах нервных клеток у кошек, у котов таких глыбок не было. Эти структуры были названы **тельцами Барра**.
- **В 1959 г. С. Оно** пришел к выводу, что тельце Барра формируется из одной **X**-хромосомы у самок млекопитающих.
- **В 1961 г. М. Лайон** сделала вывод, что дозовая компенсация генов, локализованных в **X**-хромосоме млекопитающих, осуществляется за счет **инактивации** одной из двух родительских хромосом.

Дозовая компенсация генов

Инактивации подвергается большая часть генов. Выбор X – хромосомы для инактивации случаен. Инактивированная X-хромосома выглядит как компактизированное красящее тельце – **X – хроматин** или **половой хроматин**

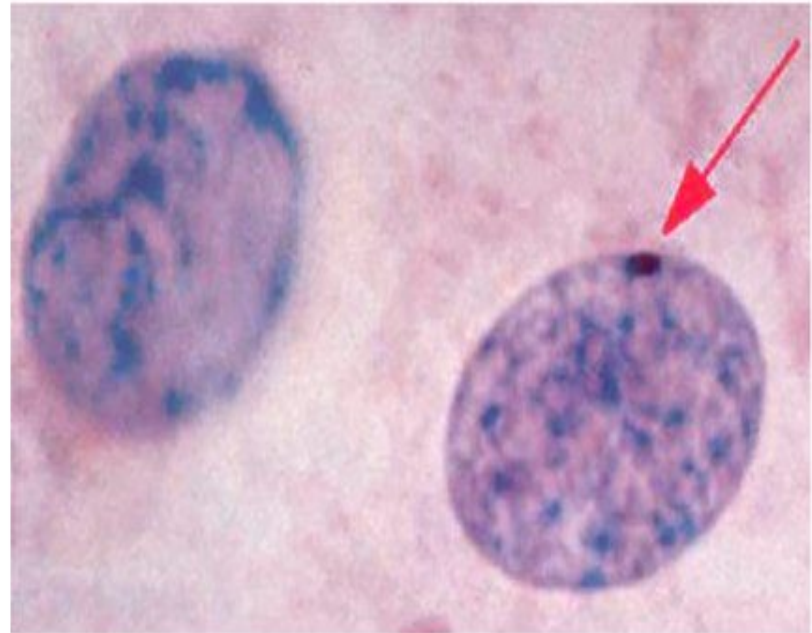


Половой хроматин

Выяснено, что у женщин наряду с инактивацией почти всей X – хромосомы наблюдается **родительский импринтинг** отдельных генов X-хромосомы

Тельца Барра

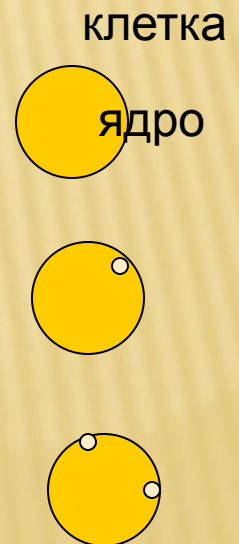
- Сильно конденсированный хроматин диаметром около 1 мкм, локализованный неподалеку от ядерной мембраны
- Сусумо Оно предложил компенсацию дозы X-сцепленных генов за счет инактивации X-хромосомы
- Количество телец Барра в клетке равно $N-1$



ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛОВОГО ХРОМАТИНА – ТЕЛЬЦА БАРРА

- У пациента берется соскоб эпителия ротовой полости
- Помещается на предметное стекло
- Окрашивается
- Рассматривается
- Дешевый экспресс метод определения числа X хромосом:



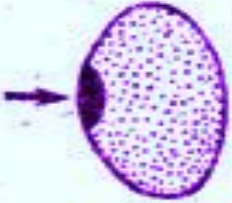

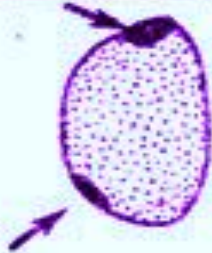

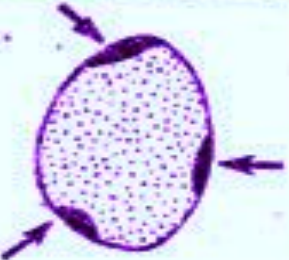

| ХО или ХУ | Нет тельца Барра |
|--------------|------------------|
| XX или ХХУ | 1 |
| XXX или ХХХУ | 2 |
| И так далее | |



I

II

III

| | | | |
|---------------------|--|---|---|
| $1X =$ хромосома | <p>Нормальный мужчина XY или больная женщина XO (синдром Шерешевского-Тернера)</p> |  |  |
| $2X =$ хромосомы | <p>Нормальная женщина XX или больной мужчина XXY (синдром Клайнфельтера)</p> |  |  |
| $3X =$ хромосомы | <p>Больная женщина XXX (трисомия X) или больной мужчина XXY (синдром Клайнфельтера)</p> |  |  |
| $4X =$ хромосомы | <p>Больная женщина XXXX (полисомия X) или больной мужчина XXXY (синдром Клайнфельтера)</p> |  |  |

18



- 285 генов
- 30 тысяч белков
- 350 заболеваний

Болезнь Паркинсона

Шизофрения

Колоректальный рак

В-клеточная лимфома

Амилоидная нейропатия

Протопорфирия

Псориаз

Болезнь Альцгеймера

Диабет

Рак поджелудочной железы

Остеосаркома

Болезнь Ниманна-Пика

Ревматоидный артрит

ФУНКЦИИ ХРОМОСОМ

A microscopic image of numerous chromosomes, appearing as dense, purple-stained structures against a dark blue background. The chromosomes are in various stages of condensation and are scattered across the frame.

- ХРАНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ
- ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭТОЙ ИНФОРМАЦИИ ДЛЯ СОЗДАНИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ КЛЕТОЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
- САМОУДВОЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА
- РЕГУЛЯЦИЯ СЧИТЫВАНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ
- ПЕРЕДАЧА ИНФОРМАЦИИ ОТ МАТЕРИНСКОЙ КЛЕТКИ ДОЧЕРНИМ

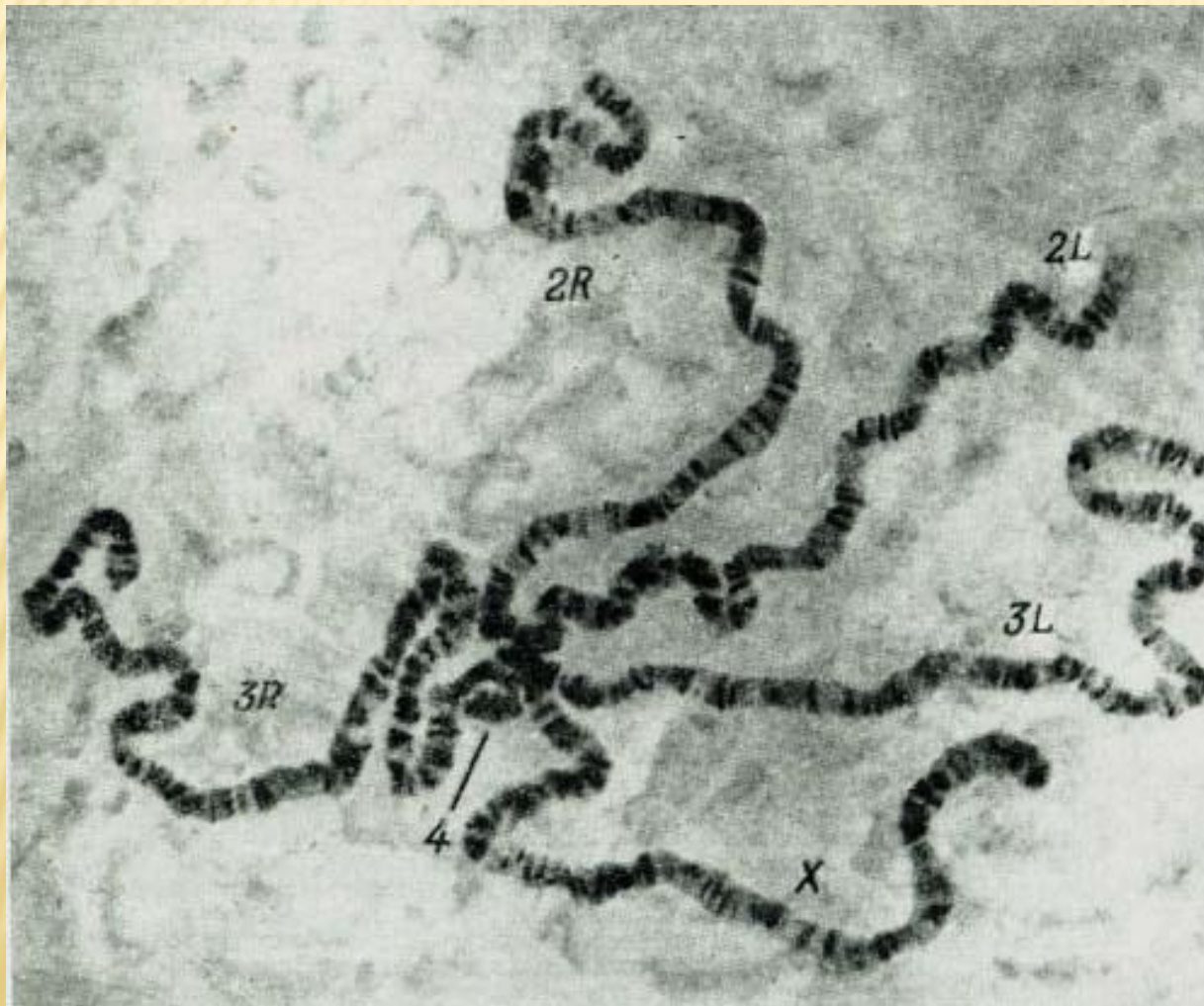
ВИДЫ ХРОМОСОМ: ГИГАНТСКИЕ ХРОМОСОМЫ

- Видны в некоторых клетках на определенных стадиях клеточного цикла.
- Например, в клетках некоторых тканей личинок двукрылых насекомых (**политенные хромосомы**) и в ооцитах различных позвоночных и беспозвоночных (**хромосомы типа ламповых щеток**).
- Именно на препаратах гигантских хромосом удалось выявить признаки активности генов.

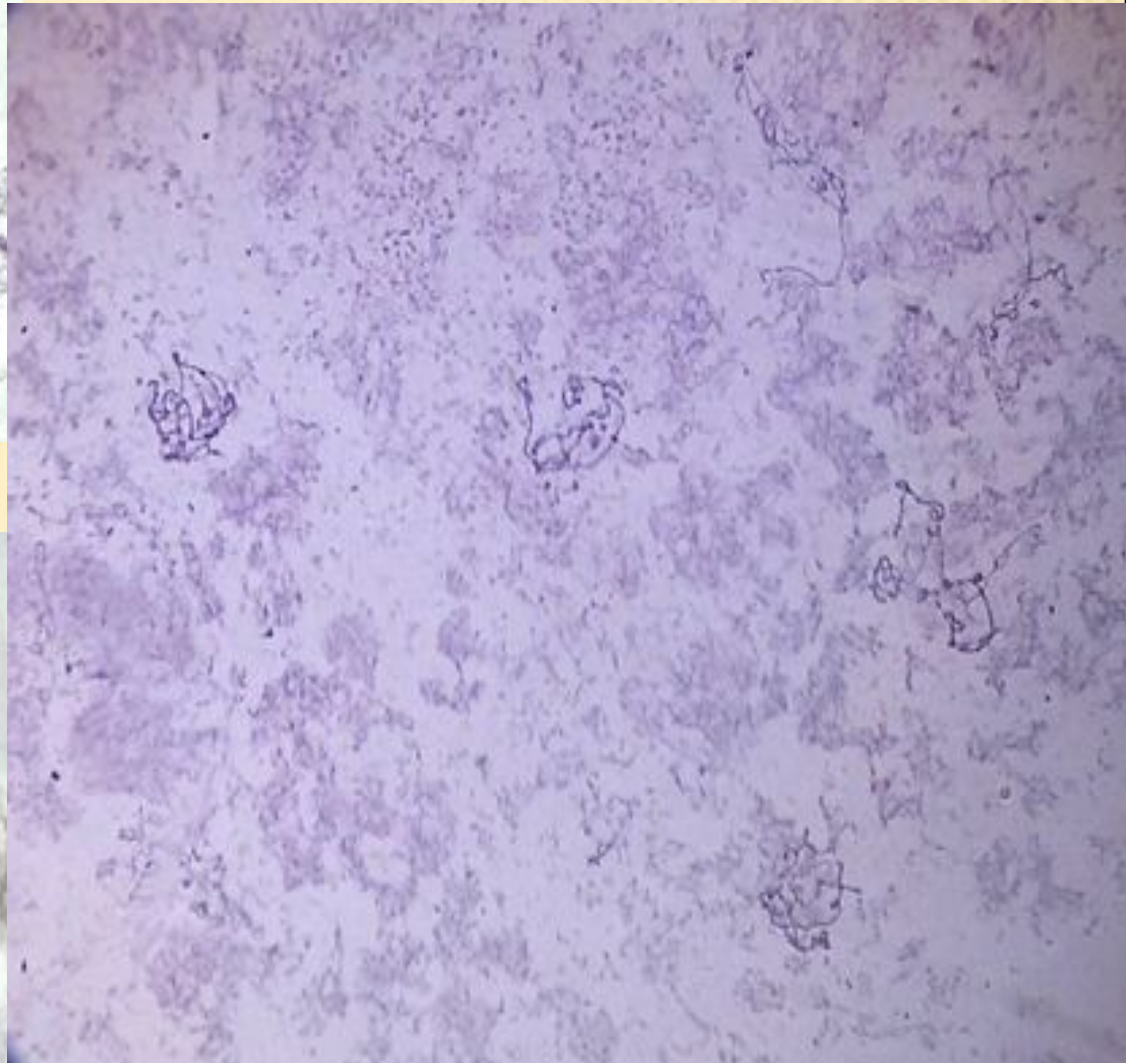
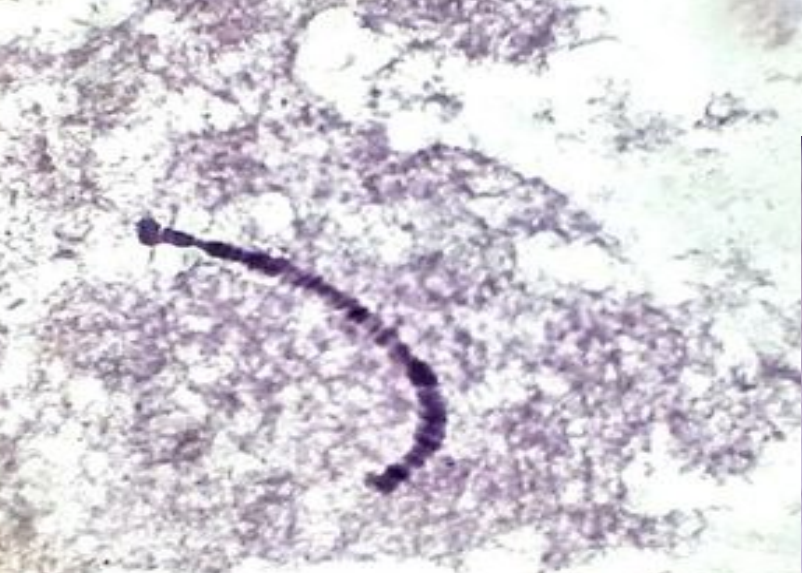
ПОЛИТЕННЫЕ ХРОМОСОМЫ

- Впервые обнаружены **Е.Г. Бальбиани** в **1881г**, однако их цитогенетическая роль была выявлена **Костовым, Пайнтером, Гейтцем и Бауером**. Содержатся в клетках слюнных желез, кишечника, трахей, жирового тела и мальпигиевых сосудов личинок двукрылых.

ВИДЫ ХРОМОСОМ: ГИГАНТСКИЕ ХРОМОСОМЫ



Гигантские
хромосомы из клеток
слюнной железы
*Drosophila
melanogaster*.
Цифрами обозначены
аутосомы, а буквами
их плечи (R - правое
плечо, L - левое
плечо), X - X-
хромосома
(Мюнтцинг А.
Генетические
исследования, 1963).



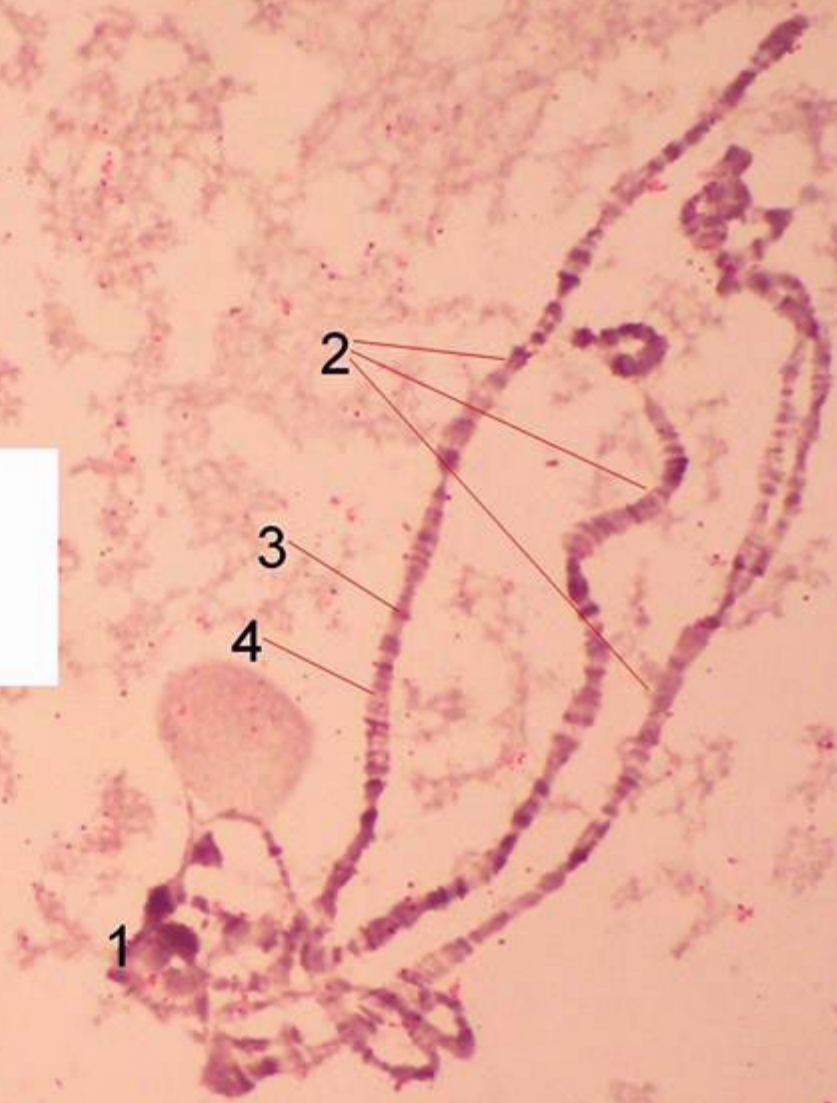
Polytene Chromosomes

1. Centromere

2. Arms

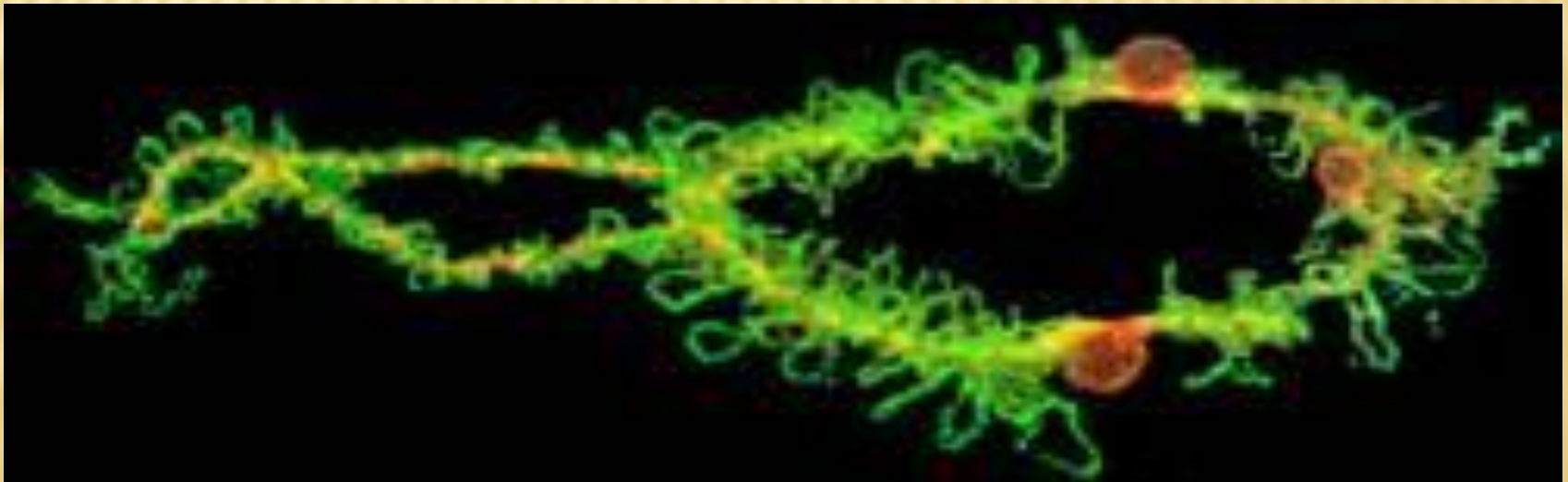
3. Heterochromatin

4. Euchromatin



ХРОМОСОМЫ ТИПА ЛАМПОВЫХ ЩЕТОК

- Обнаружены Рюккертом в 1892 году.
- По длине превышают политенные хромосомы, наблюдаются в **ооцитах на стадии первого деления мейоза**, во время которой процессы синтеза, приводящие к образованию желтка, наиболее интенсивны.
- Общая длина хромосомного набора в ооцитах некоторых хвостатых амфибий достигает 5900 мкм

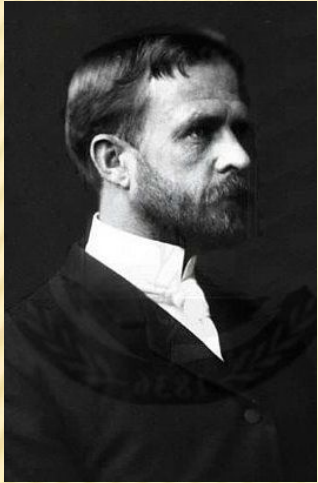




С 1911 года Томас Морган и его соратники начали публиковать серию работ, в которых экспериментально, на основе многочисленных опытов с *дрозофилами*, и была сформулирована в основных чертах **хромосомная теория наследственности**, подтвердившая и подкрепившая законы, открытые Менделем.

Нобелевская премия 1933 г.

Хромосомная теория наследственности:



Томас Морган
(1866—1945).

Современная хромосомная теория наследственности создана выдающимся американским генетиком *Томасом Морганом* (1866—1945).

1. Гены располагаются в хромосомах; различные хромосомы содержат неодинаковое число генов, причем набор генов каждой из негомологичных хромосом уникален;

2. Каждый ген имеет определенное место (локус) в хромосоме; в идентичных локусах гомологичных хромосом находятся аллельные гены;

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;

Хромосомная теория наследственности:

5. Сцепление генов может нарушаться в процессе кроссинговера; это приводит к образованию рекомбинантных хромосом;
6. Частота кроссинговера является функцией расстояния между генами: чем больше расстояние, тем больше величина кроссинговера (прямая зависимость);
7. *Каждый вид имеет характерный только для него набор хромосом — кариотип.*

Явление кроссинговера помогло ученым установить расположение каждого гена в хромосоме, создать *генетические карты* хромосом. Чем дальше друг от друга расположены на хромосоме два гена, тем чаще они будут расходиться в разные хромосомы в процессе кроссинговера.

Исследование кариотипа
(кариотипирование = цитогенетическое
исследование позволяет
диагностировать хромосомные и
геномные мутации

- Хромосомные мутации – изменение строения хромосом.
- Геномные мутации – изменение числа хромосом

Кариотипирование – это анализ для двоих, потому что ребенок получает половину (23 хромосомы) от мамы, и 23 хромосомы – от папы.

Исследования кариотипа пациентам проводится после медико-генетического консультирования по показаниям.

Показания для кариотипирования детей:

- наличие врожденных пороков развития
- умственная отсталость
- задержка психомоторного развития
- задержка психо- речевого развития в сочетании с микроаномалиями
- задержка или нарушение полового созревания
- аномалии пола (наружные половые органы неопределенного пола)
- задержка роста в сочетании с микроаномалиями

Показания для кариотипирования супружеских пар:

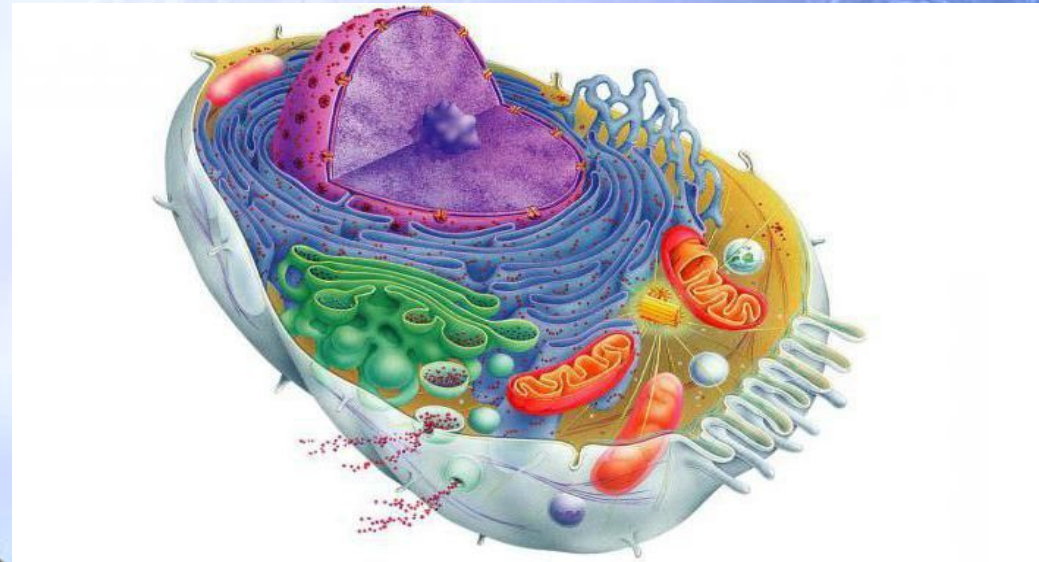
- мужское бесплодие: тяжелая олигозооспермия, необструктивная азооспермия;
- первичная аменорея;
- вторичная аменорея (преждевременная менопауза);
- привычное невынашивание беременности в I триместре (2 и более выкидышей);
- наличие выкидышей неясного генеза в анамнезе;
- наличие случаев анэмбрионии, неразвивающейся беременности, пузырного заноса;
- случаи мертворождений в анамнезе;
- случаи ранней младенческой смертности;
- планирование ЭКО;
- неудачные попытки ЭКО;
- рождение детей с врожденными пороками развития;
- рождение детей с хромосомной патологией (синдром Дауна, Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера и др.);
- прогноз здоровья для будущего потомства.

Когда перестройки в хромосомном наборе супругов выявлены вовремя, возможно специальное обследование во время беременности, которое позволит предотвратить появление проблем у плода.

ХРОМОСОМЫ и ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА -

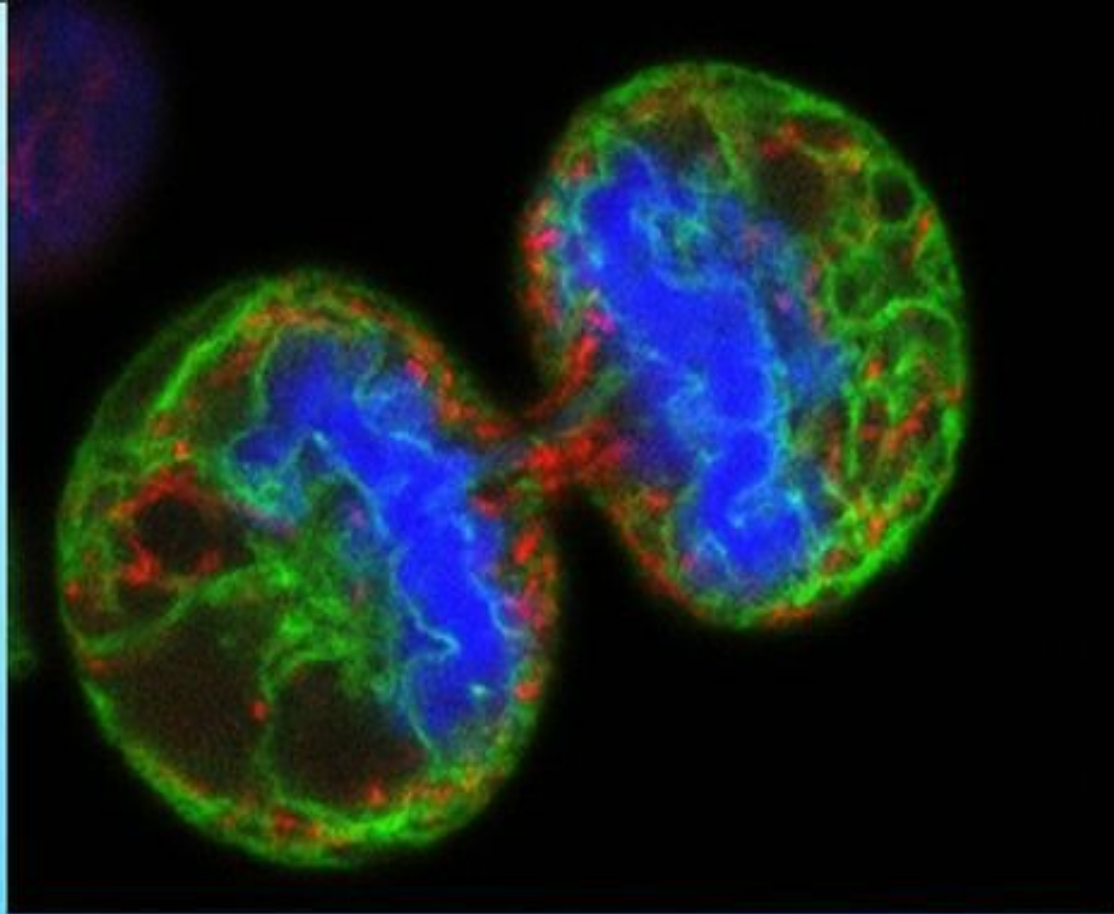
1. ОПИСАНО порядка 1000 ХРОМОСОМНЫХ СИНДРОМОВ (ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ): в ПЕРЕЧЕНЬ ВКЛЮЧЕНЫ СИНДРОМЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЕМ ЧИСЛА ОТДЕЛЬНЫХ ХРОМОСОМ –МОНОСОМИИ, ТРИСОМИИ;
2. СОГЛАСНО СОВРЕМЕННЫМ ДАННЫМ –
не менее 50% СПОНТАННЫХ (САМОПРОИЗВОЛЬНЫХ) АБОРТОВ или ВЫКИДЫШЕЙ ОБУСЛОВЛЕНО ХРОМОСОМНЫМИ МУТАЦИЯМИ;
ЧАСТОТА ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ среди
НОВОРОЖДЕННЫХ – 0,7%, среди МЕРТВОРОЖДЕННЫХ – 5%; ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ у 2-х - 4-х НЕДЕЛЬНЫХ АБОРТУСОВ – 60-70%, у АБОРТУСОВ 1-го ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ – 50%, у АБОРТУСОВ 2-го ТРИМЕСТРА – 25-30%; у ПЛОДОВ, ПОГИБШИХ после 20 НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ, – 7%;
3. ПРИЗНАКИ, УКАЗЫВАЮЩИЕ на ВОЗМОЖНОСТЬ ХРОМОСОМНОЙ АНОМАЛИИ: ОТСТАВАНИЕ РЕБЕНКА в ФИЗИЧЕСКОМ и ПСИХИЧЕСКОМ РАЗВИТИИ, КАРЛИКОВОСТЬ, ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВОЙ ДИСМОРФИЗМ, ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ;
4. ВЕРОЯТНОСТЬ РОЖДЕНИЯ РЕБЕНКА с ХРОМОСОМНОЙ АНОМАЛИЕЙ ВЫШЕ, если ВОЗРАСТ ЖЕНЩИНЫ 35 ЛЕТ и БОЛЕЕ; ХРОМОСОМНЫЕ МУТАЦИИ НАСЛЕДУЮТСЯ РЕБЕНКОМ чаще от МАТЕРИ; если в СЕМЬЕ есть РЕБЕНОК с ХРОМОСОМНОЙ МУТАЦИЕЙ, то ВЕРОЯТНОСТЬ 2-го БОЛЬНОГО РЕБЕНКА ВЫШЕ;

«Смею вас заверить, что путешествие в недра клетки так же занимательно, как полет на Луну. Но, думается мне, человек прежде достигнет Луны, нежели познает все тайны живой клетки». Р.Г.Бутенко



Клеточный цикл –

это период в жизнедеятельности клетки от момента её появления до гибели или образования дочерних клеток.



Митотический цикл – это совокупность процессов, протекающих в клетке от одного деления до другого, включая само деление.

Деление клеток

```
graph TD; A[Деление клеток] --> B[Бинарное деление]; A --> C[МИТОЗ]; A --> D[Мейоз]; C --> E[АМИТОЗ]; C --> F[Эндомицитоз]; C --> G[Попитения];
```

Бинарное деление

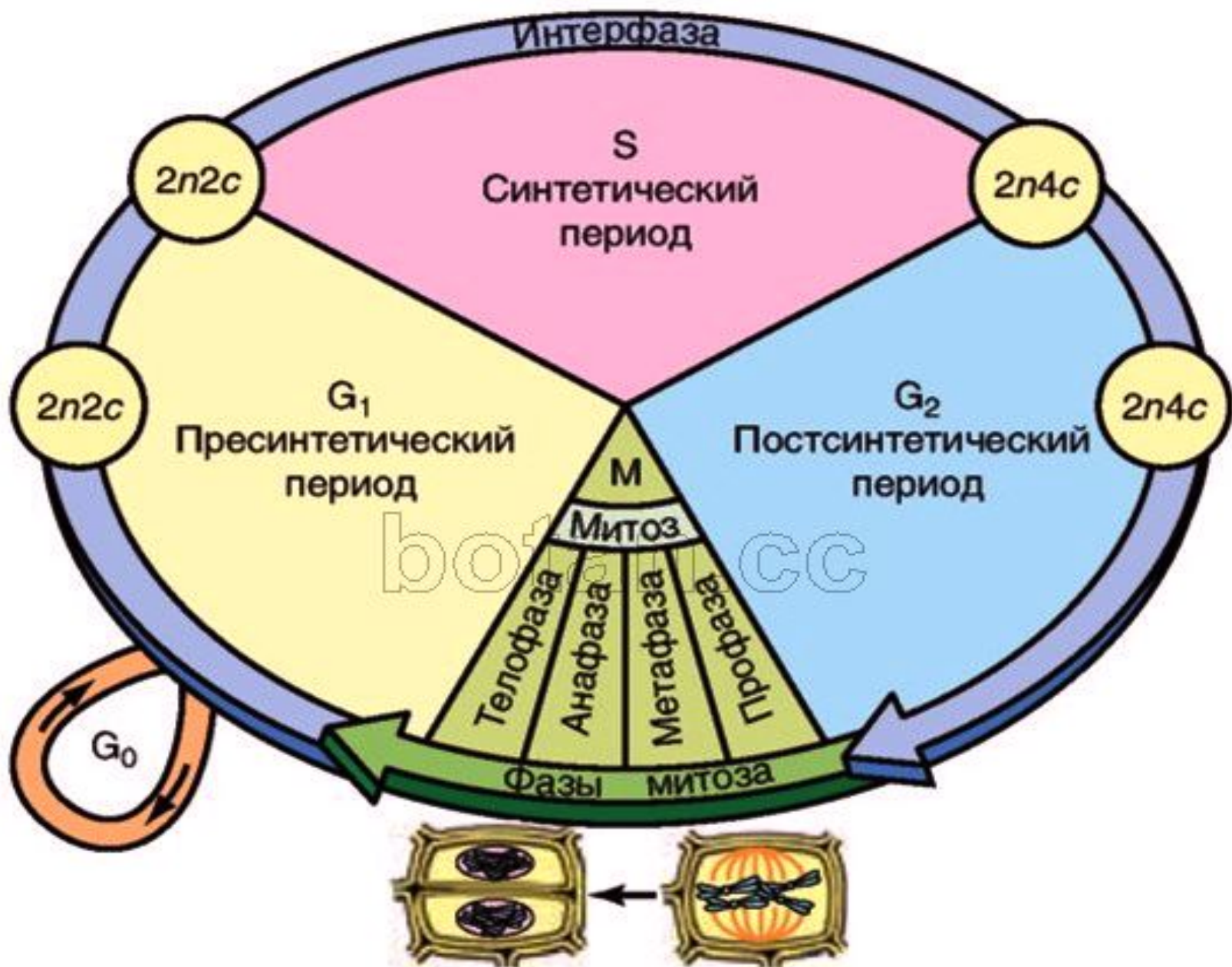
МИТОЗ

Мейоз

АМИТОЗ

Эндомицитоз

Попитения



Интерфаза.

Пресинтетический период G_1 .

подготовка к построению 2-ой хроматиды каждой хромосомы:

- синтез белков-ферментов, всех видов РНК, АТФ, нуклеотидов;
- образование всех одномембранных органелл;
- рост клетки.

Синтетический период S .

построение 2-ой хроматиды:

- удвоение (редупликация ДНК);
- синтез белков-гистонов;
- сборка 2-ой хроматиды из ДНК и белков – гистонов.

Постсинтетический период G_2 .

подготовка клетки к делению

- синтез белков, РНК, АТФ;
- удвоение массы цитоплазмы;
- резкое увеличение объема ядра.

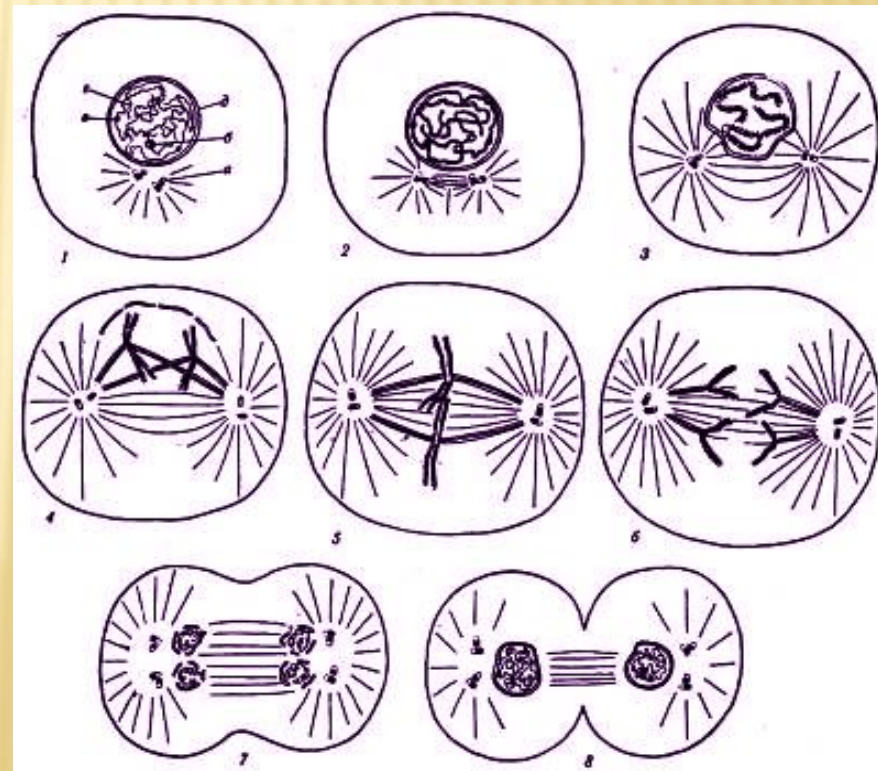


Митоз – непрямое деление

Митоз (лат. Mitos – нить) – такое деление клеточного ядра, при котором образуется два дочерних ядра с набором хромосом, идентичных родительской клетки.

**Митоз = деление ядра + деление цитоплазмы
(кариокинез) (цитокинез)**

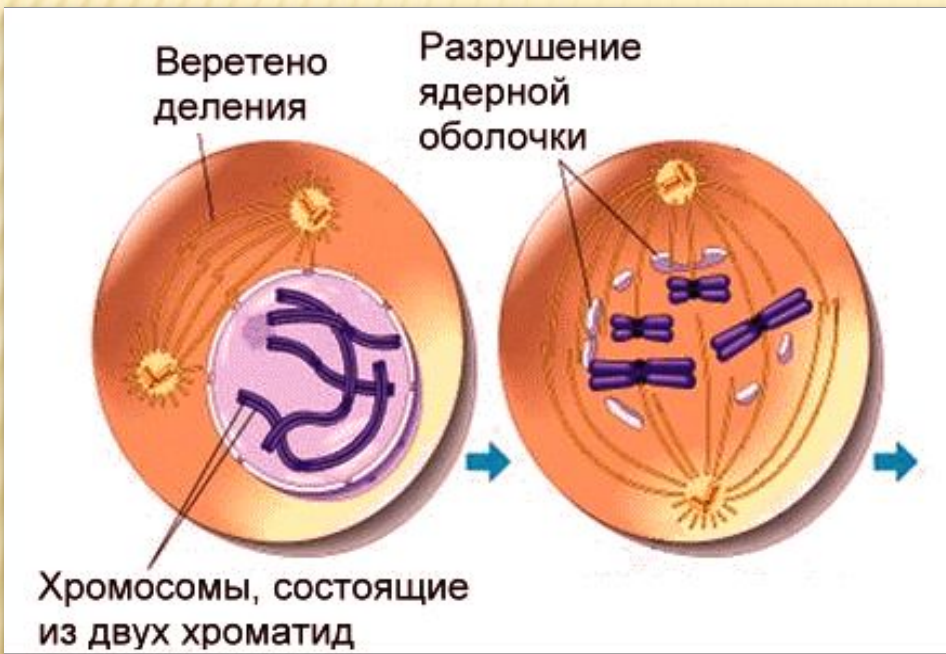
Впервые митоз у растений наблюдал И. Д. Чистяков в 1874 г., а детально процесс был описан нем. ботаником Э. Страсбургером (1877г.) и нем. зоологом В.Флемингом (1882г.)



Профаза

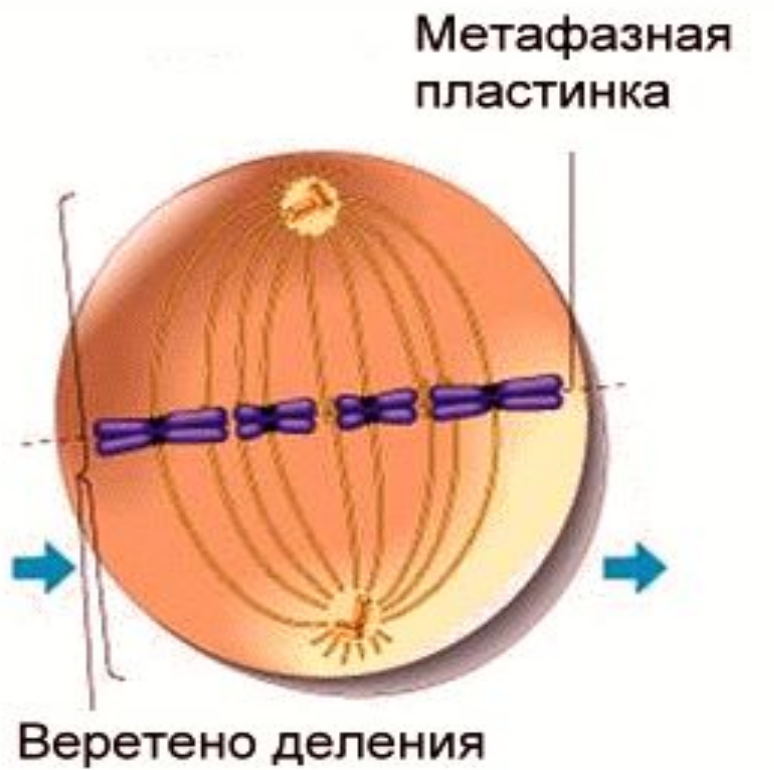
□ **В профазе** происходит укорочение и утолщение хромосом вследствие их спирализации. В это время хромосомы двойные состоят из **двух сестринских хроматид**, связанных между собой. Одновременно со спирализацией хромосом исчезает ядрышко и фрагментируется (распадается на отдельные цистерны) ядерная оболочка. После распада ядерной оболочки хромосомы свободно и беспорядочно лежат в цитоплазме.

□ Центриоли (в тех клетках, где они есть) расходятся к полюсам клетки. В конце профазы начинает образовываться веретено деления, которое формируется из микротрубочек путем полимеризации белковых субъединиц.



Метафаза

- **В метафазе** завершается образование веретена деления. Каждая двойная хромосома прикрепляется к микротрубочкам веретена деления. Хромосомы как бы выталкиваются микротрубочками в область экватора клетки, то есть располагаются на равном расстоянии от полюсов. Они лежат в одной плоскости и образуют так называемую **экваториальную, или метафазную пластинку**. В метафазе видно двойное строение хромосом, соединенных только в области **центромеры**. В этот период легко подсчитывать число хромосом, изучать их морфологические особенности.



Анафаза

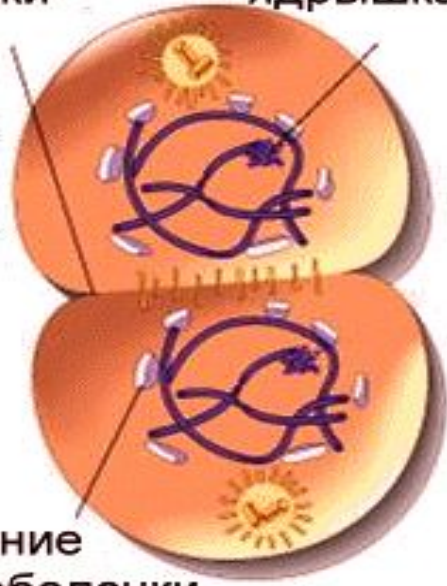


- **В анафазе** дочерние хромосомы с помощью микротрубочек веретена деления перемещаются к полюсам клетки. Во время движения дочерние хромосомы изгибаются наподобие шпильки, концы которой повернуты в сторону экватора клетки. Таким образом, в анафазе хроматиды, удвоенные в интерфазе, расходятся к полюсам клетки. В этот момент в клетке находятся два диплоидных набора хромосом. Главную роль в этом передвижении играет веретено деления, хромосомы же пассивно двигаются следом за нитями веретена.

Телофаза

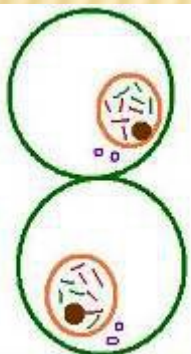
Образование
перетяжки

Образование
ядрышка

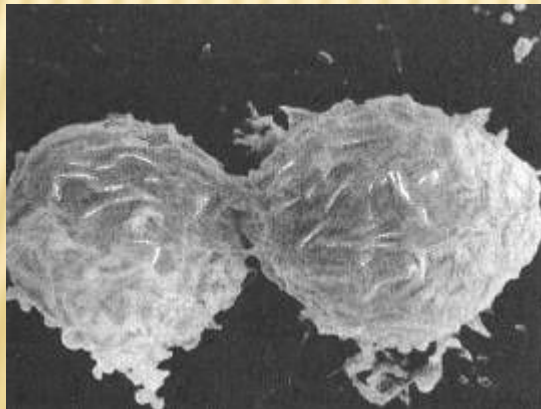


Образование
ядерной оболочки

- **В телофазе** происходят процессы, обратные тем, которые наблюдаются в профазе: начинается деспирализация (раскручивание) хромосом, они утончаются и становятся плохо видимыми под микроскопом. Вокруг хромосом у каждого полюса из мембранных структур цитоплазмы формируется ядерная оболочка, в ядрах возникают ядрышки. Разрушается веретено деления.
- На стадии телофазы происходит разделение цитоплазмы с образованием двух клеток. В клетках животных плазматическая мембрана начинает впячиваться внутрь области, где располагался экватор. У растительных клеток формируется перегородка из остатков веретена деления – фрагмопласт.



ЦИТОКИНЕЗ



Значение митоза

1. Приводит к увеличению числа клеток и обеспечивают рост многоклеточного организма.
2. Обеспечивает замещение изношенных или поврежденных тканей.
3. Сохраняет набор хромосом во всех соматических клетках.
4. Служит механизмом бесполого размножения, при котором создается потомство, генетически идентичное родителям.
5. Позволяет изучить кариотип организма (в метафазе).

ПРАВИЛЬНОЕ ТЕЧЕНИЕ МИТОЗА МОЖЕТ БЫТЬ НАРУШЕНО РАЗЛИЧНЫМИ ВНЕШНИМИ ВОЗДЕЙСТВИЯМИ.

НАРУШЕНИЯ МИТОЗА

```
graph TD; A[НАРУШЕНИЯ МИТОЗА] --> B[Повреждение хромосом:]; A --> C[Повреждение митотического аппарата:]; A --> D[Нарушение цитотомии:];
```

Повреждение хромосом:

- Набухание
- Склеивание
- Повреждение центромеры
- Отставание хромосом при движении
- Нарушение спирализации хромосом
- Раннее разъединение хроматид

Повреждение митотического аппарата:

- многополюсный митоз
- асимметричный митоз
- колхициновый митоз (нарушается расхождение центриолей, не разъединяются хроматиды)

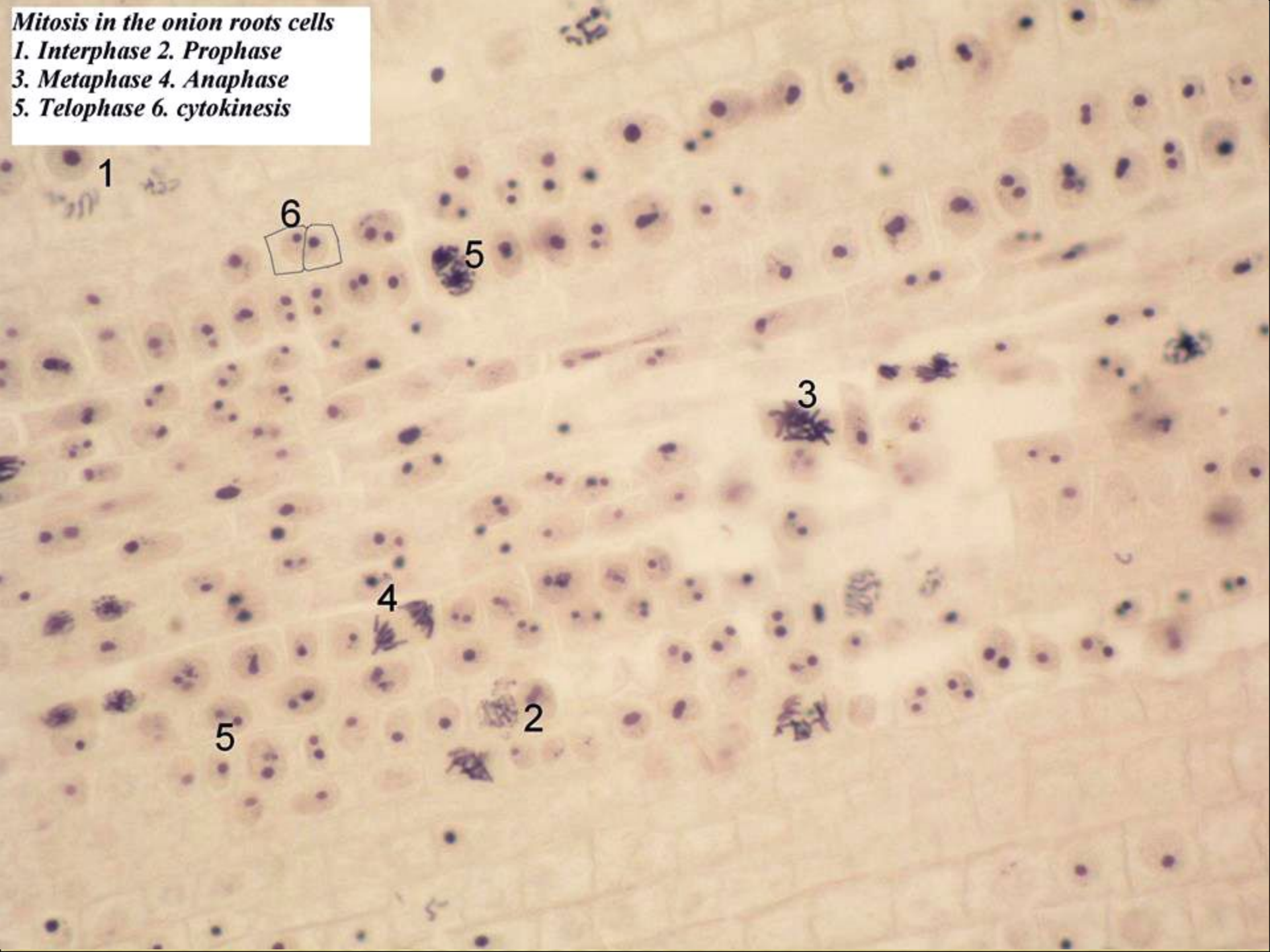
Нарушение цитотомии:

после воздействия ядов, токсинов, экстремальных факторов, при вирусной инфекции и в опухоли.

| | | | |
|----------------------|---|---|---------------------------------------|
| Хромосомные аномалии | Ошибки митоза – причины хромосомных аномалий | Жизнеспособные хромосомные аномалии | Летальные хромосомные аномалии |
| Трисомии (47,+?) | Хроматидное нерахождение | 47,XXX 47,XXY 47,XYY 47,XX(XY),+21 47,XX(XY),+13 47,XX(XY)+18 47,XX(XY),+8 | Все остальные аутосомные трисомии |
| Моносомии (45,-?) | Хроматидное нерахождение Анафазное отставание | 45,X | Все аутосомные моносомии |
| i(?p) | Поперечное расщепление центромеры | 46,X,i(xp) 46,X,i(Yp) | Все остальные аномалии 46,XX(XY),i(p) |
| i(?q) | 46,X,i(Xq) 46,Xi(Yq) 46,XX(XY),i(Dq) 46,XX(XY),i(Gq) | Все остальные аномалии 46,XX(XY),i(q) | |

Mitosis in the onion roots cells

- 1. Interphase**
- 2. Prophase**
- 3. Metaphase**
- 4. Anaphase**
- 5. Telophase**
- 6. cytokinesis**





Mitosis in the Ascaris uterus
1. Interphase 2. Prophase
3. Metaphase 4. Anaphase
5. Telophase

1

1

3

2

5

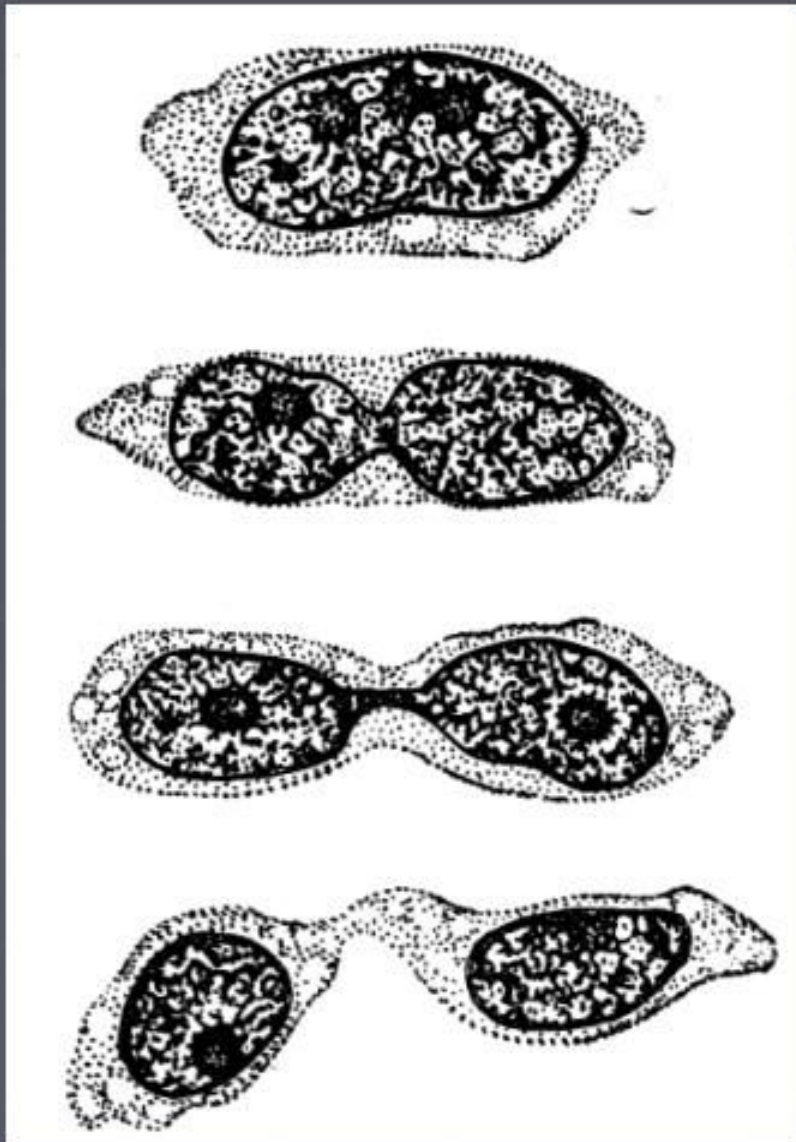
4

Нетипичные формы митоза и эндорепродукция

Амитоз — это прямое деление ядра. При этом сохраняется морфология ядра, видны ядрышко и ядерная мембрана. Хромосомы не видны, и их равномерного распределения не происходит. Ядро делится на две относительно равные части без образования митотического аппарата (системы микротрубочек, центриолей, структурированных хромосом). Если при этом деление заканчивается, возникает двухъядерная клетка. Но иногда перешнуровывается и цитоплазма.

Такой вид деления существует в некоторых дифференцированных тканях (в клетках скелетной мускулатуры, кожи, соединительной ткани), а также в патологически измененных тканях. Амитоз никогда не встречается в клетках, которые нуждаются в сохранении полноценной генетической информации, — оплодотворенных яйцеклетках, клетках нормально развивающегося эмбриона. Этот способ деления не может считаться полноценным способом размножения эукариотических клеток.

АМИТОЗ или прямое деление



- ▶ Амитоз – это деление интерфазного ядра путем перетяжки без образования веретена деления.
- ▶ Распространенность в природе:

Норма

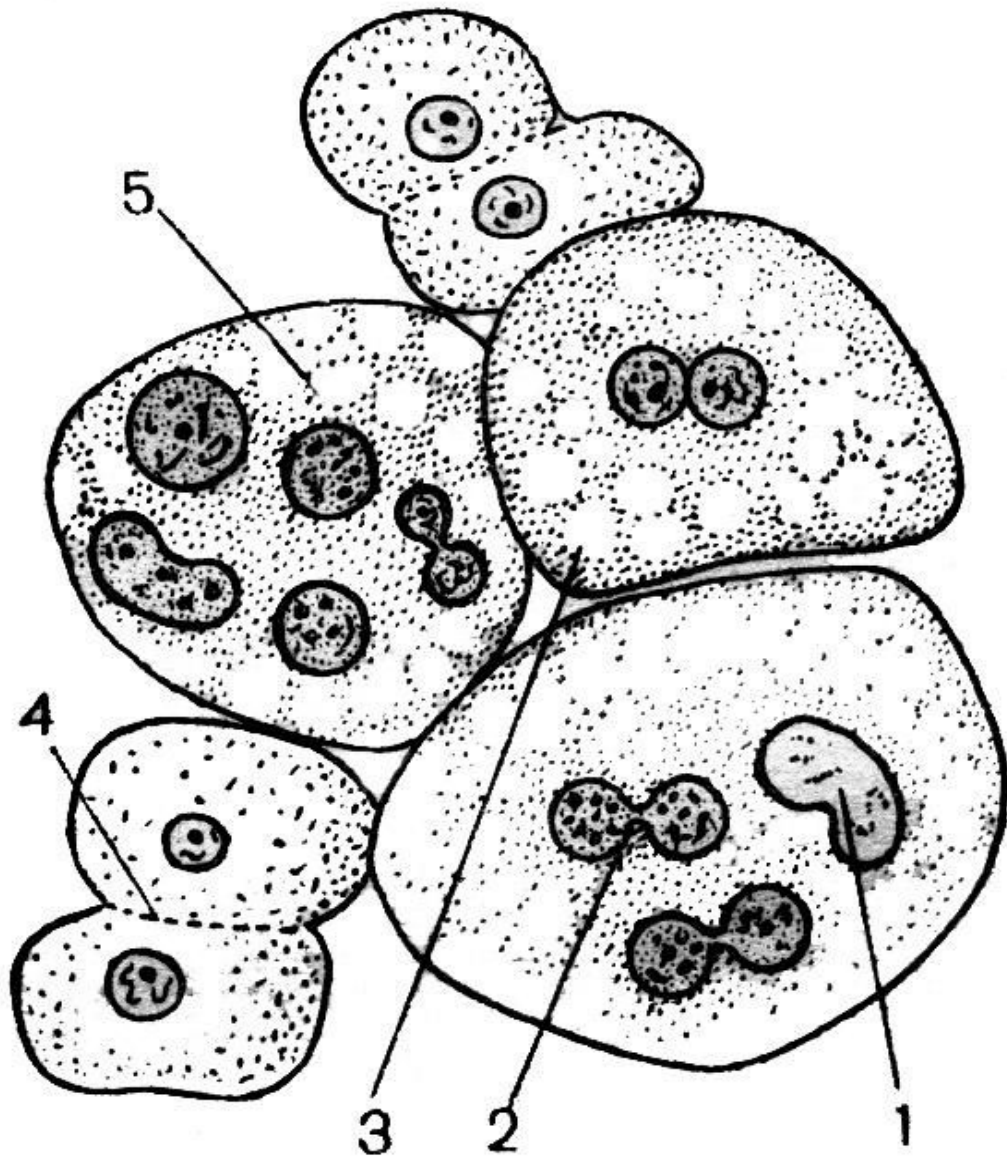
1. Амебы
2. Большое ядро инфузорий
3. Эндосперм
4. Клубень картофеля
5. Роговица глаза
6. Хрящевые и печеночные клетки

Патология

1. При воспалениях
2. Злокачественные новообразования

Значение:

экономичный (мало энергозатрат) процесс воспроизводства клеток



Амитоз в клетках эпителия:

- 1 – ядро;**
- 2 – перегородка;**
- 3 – двуядерная клетка;**
- 4 – цитокинез;**
- 5 – многоядерные
клетки.**

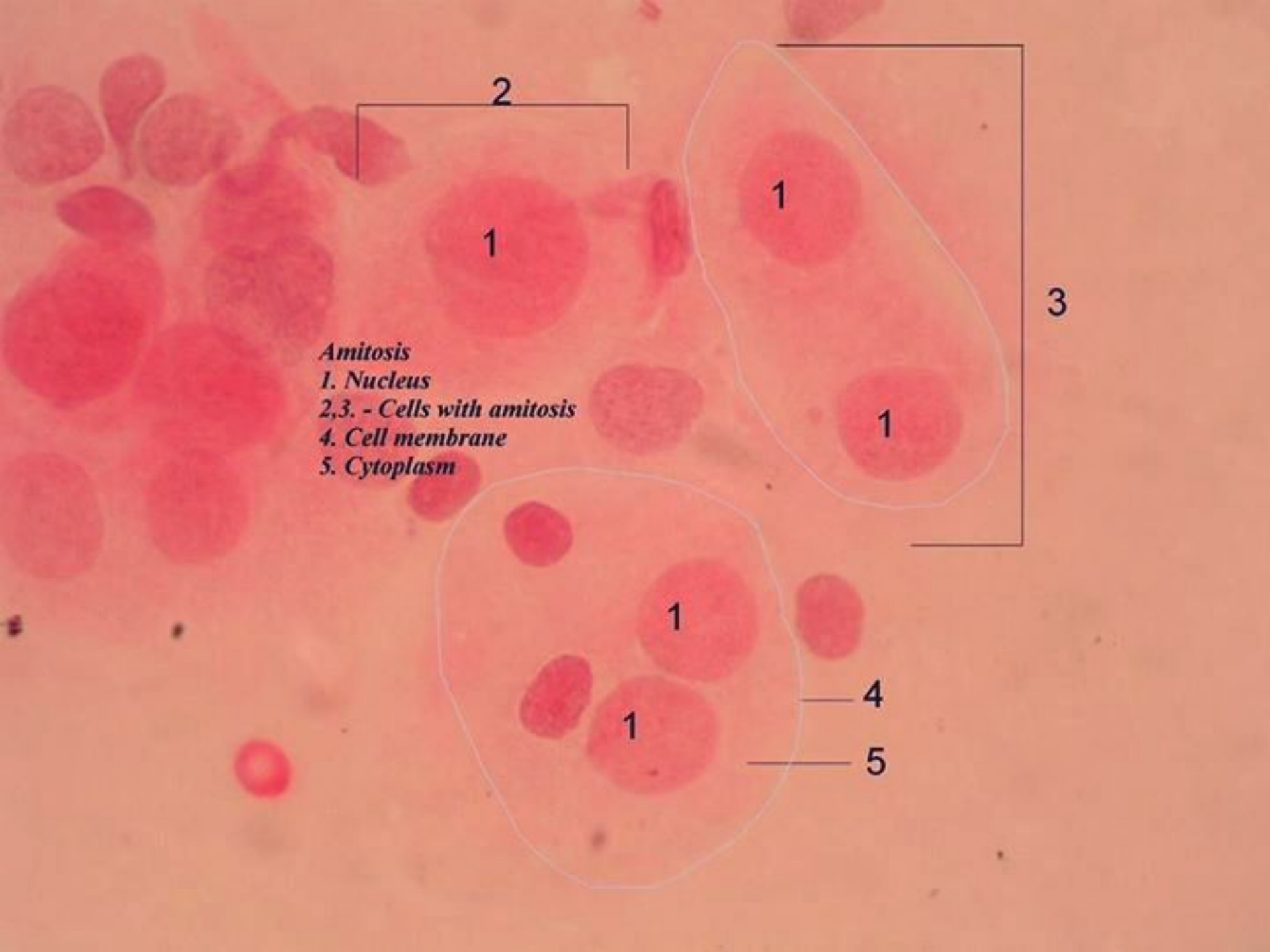
Амитоз. Значение.

АМИТОЗ чаще наблюдается в клетках внутренних органов, подвергающихся механическому воздействию (слизистая оболочка мочевого пузыря) или в клетках органов с напряженным метаболизмом (печень, поджелудочная железа).

Значение амитоза:

в двуядерных и многоядерных клетках общая площадь контакта между ядерным материалом и цитоплазмой увеличивается. Это приводит к усилению ядерно-плазматического обмена, повышению функциональной активности клетки и большей устойчивости к воздействию неблагоприятных факторов.

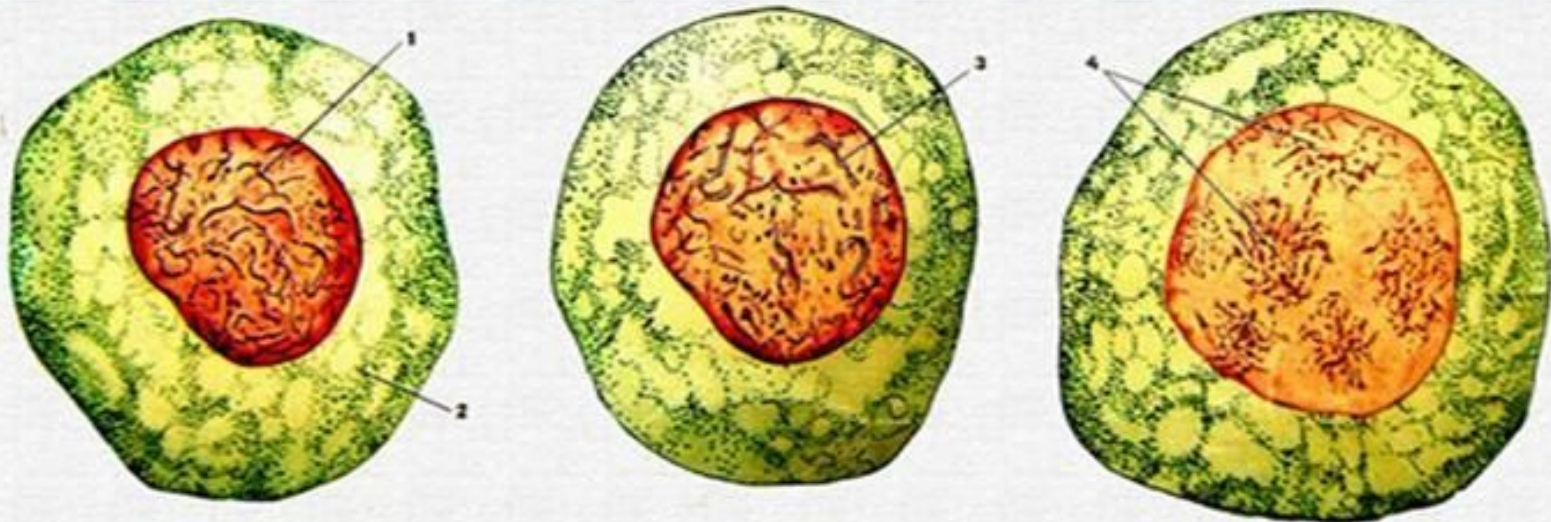
- Клетки, прошедшие через амитоз, теряют способность к митотическому делению и воспроизведению.



Amitosis
1. Nucleus
2,3. - Cells with amitosis
4. Cell membrane
5. Cytoplasm

Эндомитоз. При этом типе деления после репликации ДНК не происходит разделения хромосом на две дочерние хроматиды. Это приводит к увеличению числа хромосом в клетке иногда в десятки раз по сравнению с диплоидным набором. Так возникают полиплоидные клетки. В норме этот процесс имеет место в интенсивно функционирующих тканях, например, в печени, где полиплоидные клетки встречаются очень часто. Однако с генетической точки зрения эндомитоз представляет собой геномную соматическую мутацию.

ЭНДОМИТОЗ



Внутриядерное увеличение набора хромосом (эндомитоз)

1 - хромосомные нити в ядре; 2 - цитоплазма; 3 - удвоение хромосом в покое ядре;

4 - группирование увеличенного набора хромосом.

Эндорепродукция

Понятие «эндорепродукция» объединяет разнообразные отклонения от митоза, связанные с увеличением количества ДНК в клетке.

1. **Политения** – это многократное удвоение ДНК без деления клетки. Объем ДНК возрастает в тысячи раз (4с, 8с, 16с... 1024с и т.д.). В результате в состав одной хромосомы может входить множество нитей ДНК. Такие хромосомы называют политенными (то есть многонитчатыми). Иногда их называют гигантскими хромосомами. При политении обычно происходит соматическая конъюгация (то есть попарное объединение гомологичных хромосом). Политенные хромосомы хорошо видны в световой микроскоп.

Политения характерна для клеток слюнных желез личинок двукрылых, для клеток зародышевого мешка многих Цветковых.

2. Полиплоидизация – это увеличение числа хромосом в ядре. Является или следствием нерасхождения хромосом в анафазе, или результатом эндомитоза (закрытого митоза), протекающего внутри ядра. Вместо двух ядер образуется одно, в котором число хромосом становится в два раза большим, чем в исходном ядре. Таким образом, из диплоидной клетки ($2n$) образуется тетраплоидная ($4n$). В дальнейшем число хромосом может возрастать, и одно ядро может содержать множество хромосомных наборов ($8n...16n...32n$; и даже до $4000...6000n$, например, в макронуклеусе у инфузорий).

Причины нерасхождения хромосом многообразны. В экспериментальных условиях нерасхождение хромосом можно вызвать путем воздействия на клетки митозными ядами. К митозным ядам относятся: колхицин, винбластин, аценафтен и др. Митозные яды разрушают микротрубочки веретена деления, что делает невозможным нормальное расхождение хромосом в митозе или мейозе. Полиплоидные клетки можно получать, используя рентгеновское облучение, повышенные или пониженные температуры, некоторые химические вещества (эфир, хлороформ). В то же время, встречается и спонтанная полиплоидизация, которая происходит без видимых причин.

Полиплоидизация характерна для многих низших эукариот и растений. У высших животных и у человека полиплоидизация обычно рассматривается как аномалия.

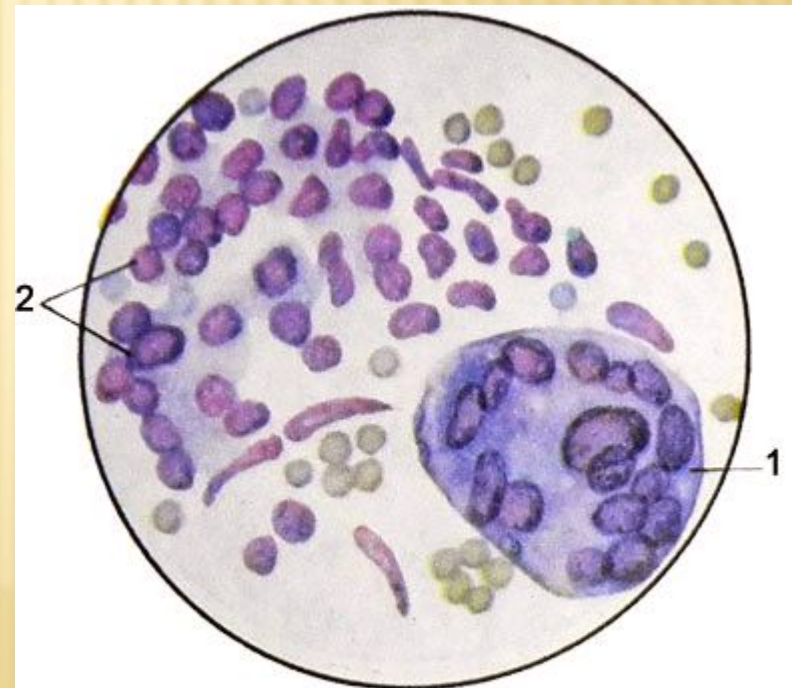
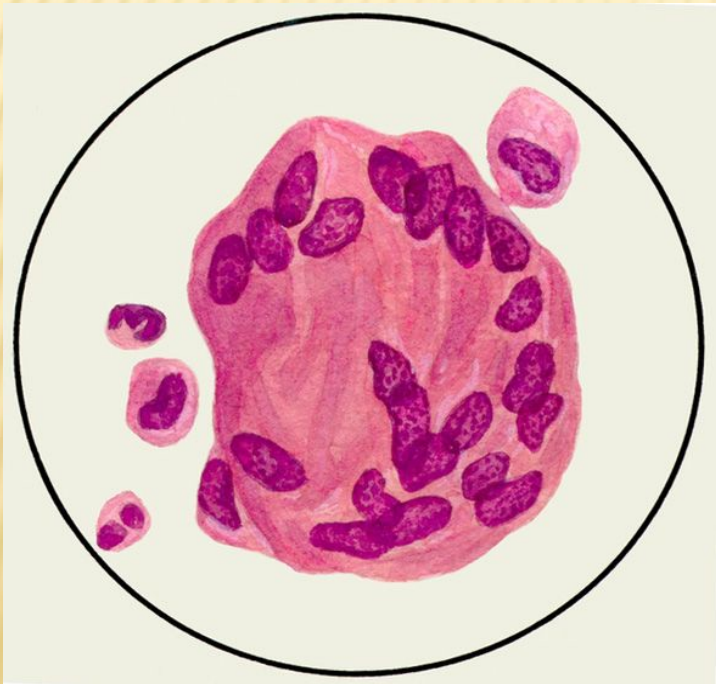
2. Полиплоидизация – это увеличение числа хромосом в ядре. Является или следствием нерасхождения хромосом в анафазе, или результатом эндомитоза (закрытого митоза), протекающего внутри ядра. Вместо двух ядер образуется одно, в котором число хромосом становится в два раза большим, чем в исходном ядре. Таким образом, из диплоидной клетки ($2n$) образуется тетраплоидная ($4n$). В дальнейшем число хромосом может возрастать, и одно ядро может содержать множество хромосомных наборов ($8n...16n...32n$; и даже до $4000...6000n$, например, в макронуклеусе у инфузорий).

Причины нерасхождения хромосом многообразны. В экспериментальных условиях нерасхождение хромосом можно вызвать путем воздействия на клетки митозными ядами. К митозным ядам относятся: колхицин, винбластин, аценафтен и др. Митозные яды разрушают микротрубочки веретена деления, что делает невозможным нормальное расхождение хромосом в митозе или мейозе. Полиплоидные клетки можно получать, используя рентгеновское облучение, повышенные или пониженные температуры, некоторые химические вещества (эфир, хлороформ). В то же время, встречается и спонтанная полиплоидизация, которая происходит без видимых причин.

Полиплоидизация характерна для многих низших эукариот и растений. У высших животных и у человека полиплоидизация обычно рассматривается как аномалия.

3. Многоядерность – это увеличение количества ядер в клетке. Обычно возникает при разобщении кариокинеза и цитокинеза: число ядер увеличивается, но клетки не делятся. В других случаях возникает вследствие слияния одноядерных клеток.

Многоядерность характерна для низших эукариот, большинства грибов, для клеток специализированных тканей животных.

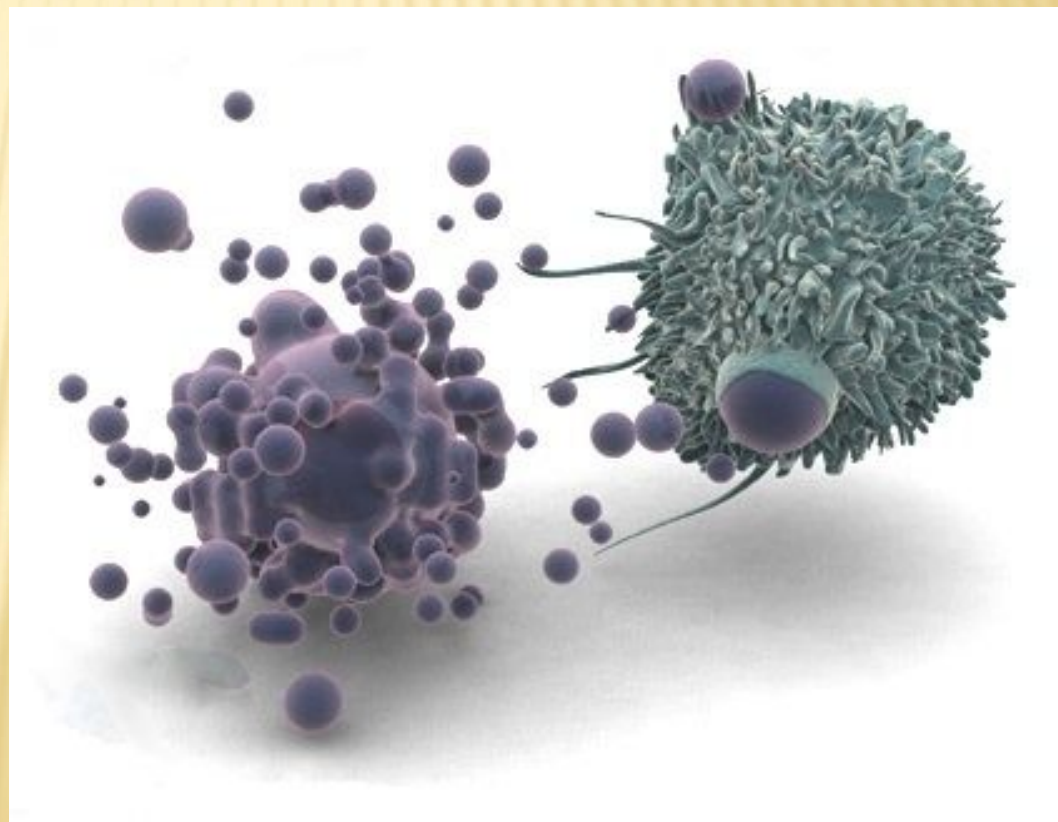


Цитологическая картина подострого тиреоидита
1 - гигантская многоядерная клетка; 2 - кубические фолликулярные клетки

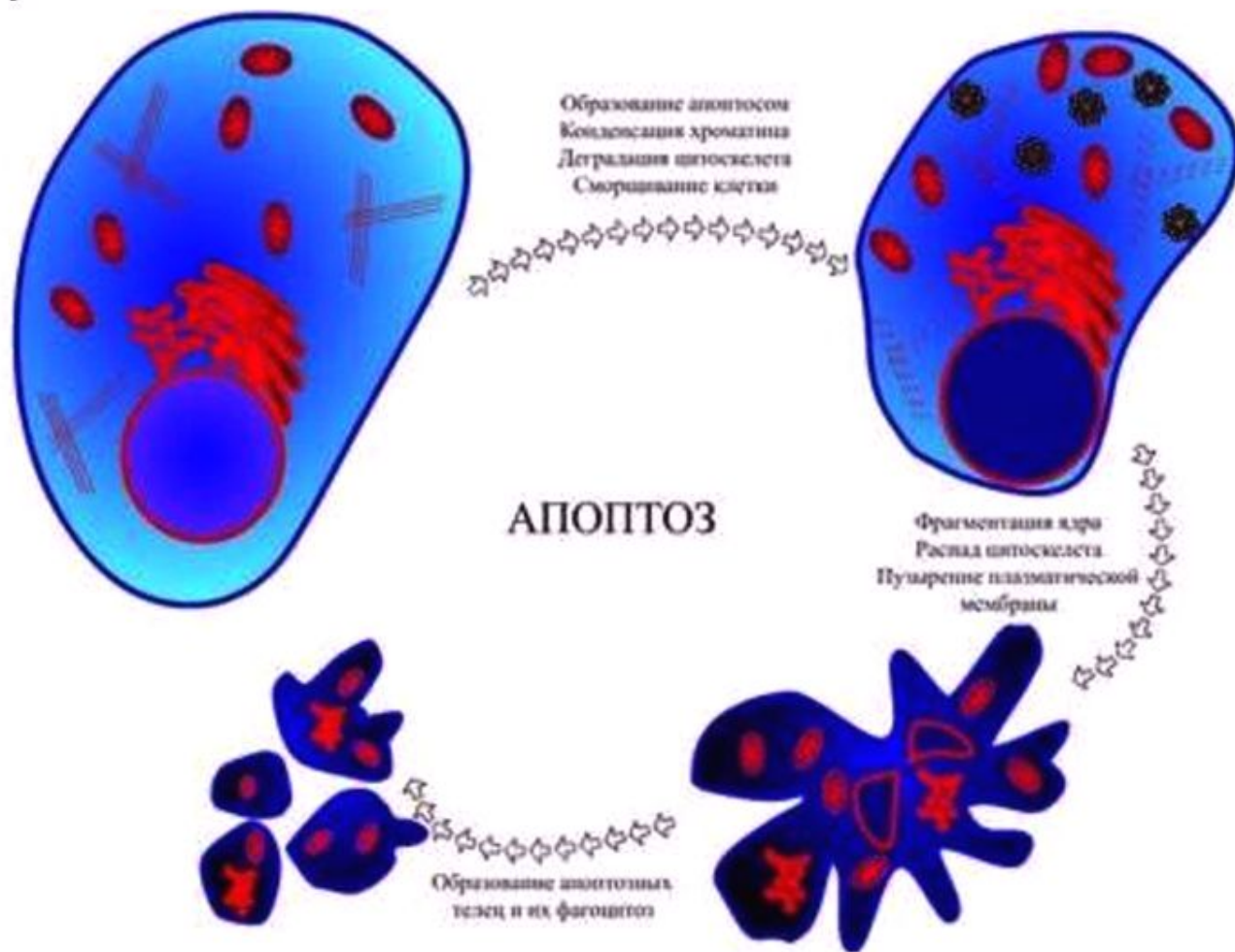
Пути клеточной гибели

Гибель отдельных клеток или целых групп постоянно встречается у многоклеточных организмов.

Причины гибели, процессы морфологического и биохимического характера развития клеточной смерти могут быть различны. Но они четко делятся на две категории: **некроз** и **апоптоз**.



Апоптоз — форма гибели клетки, проявляющаяся в уменьшении ее размера, конденсации и фрагментации хроматина, уплотнении наружной и цитоплазматических мембран без выхода содержимого клетки в окружающую среду.



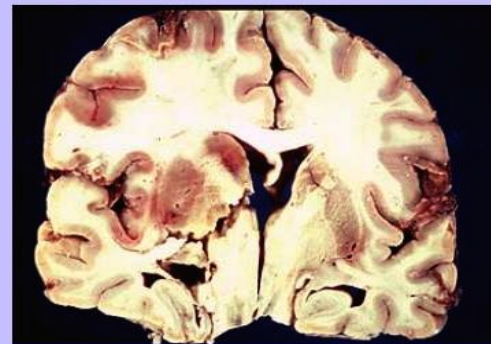
Некроз — это гибель клеток, органов и тканей в живом организме. Некротический процесс проходит ряд стадий: 1) паранекроз (сходные с некротическими, но обратимые изменения); 2) некробиоз (совокупность необратимых дистрофических изменений, ведущих к некрозу); 3) смерть клетки; 4) аутолиз (разложение мертвого субстрата под действием гидролитических ферментов).

В зависимости от причины различают травматический, токсический, трофоневротический, аллергический и сосудистый некроз, по механизму действия патогенного фактора — прямой и непрямой. Выделяют следующие клинико-морфологические формы некроза:

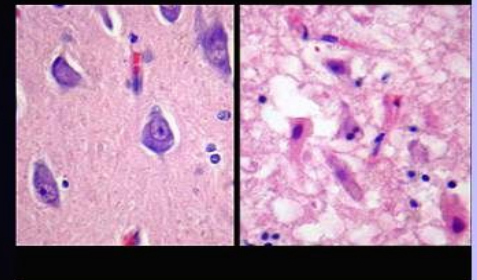
- 1) коагуляционный; 2) колликвационный; 3) гангрена; 4) секвестр;
- 5) инфаркт.



Колликвационный некроз (инфаркт мозга - размягчение)

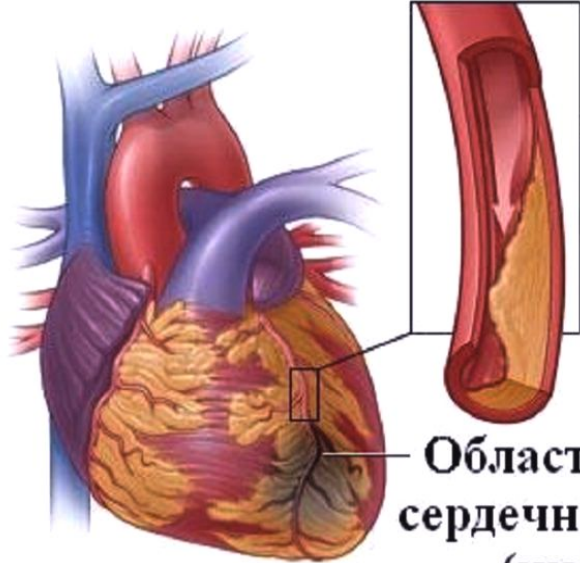


Острый инфаркт
головного мозга



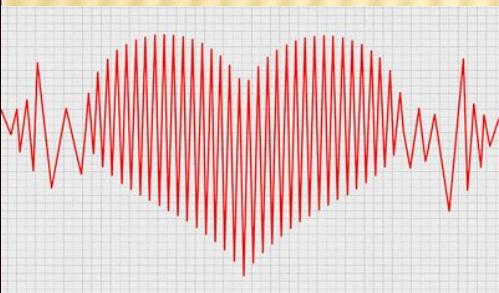
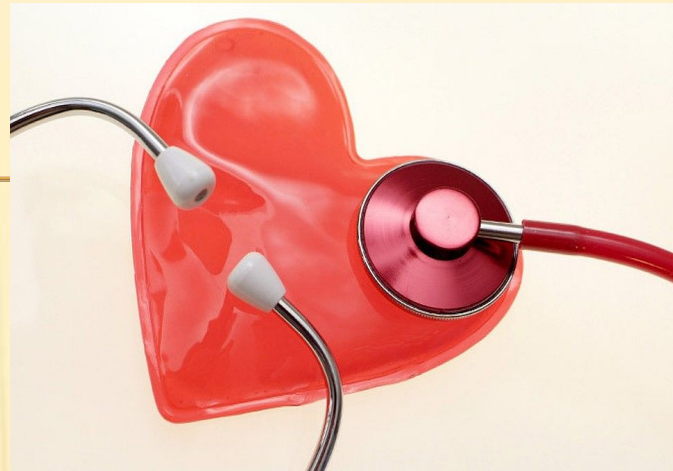
Норма

Некроз



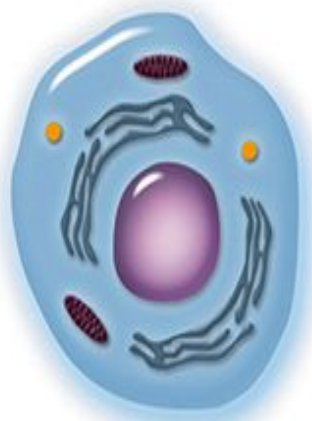
**Блок
коронарной
артерии**

**Область некроза
сердечной мышцы
(инфаркт)**



Уменьшение размеров, уплотнение хроматина

Формирование апоптотических телец



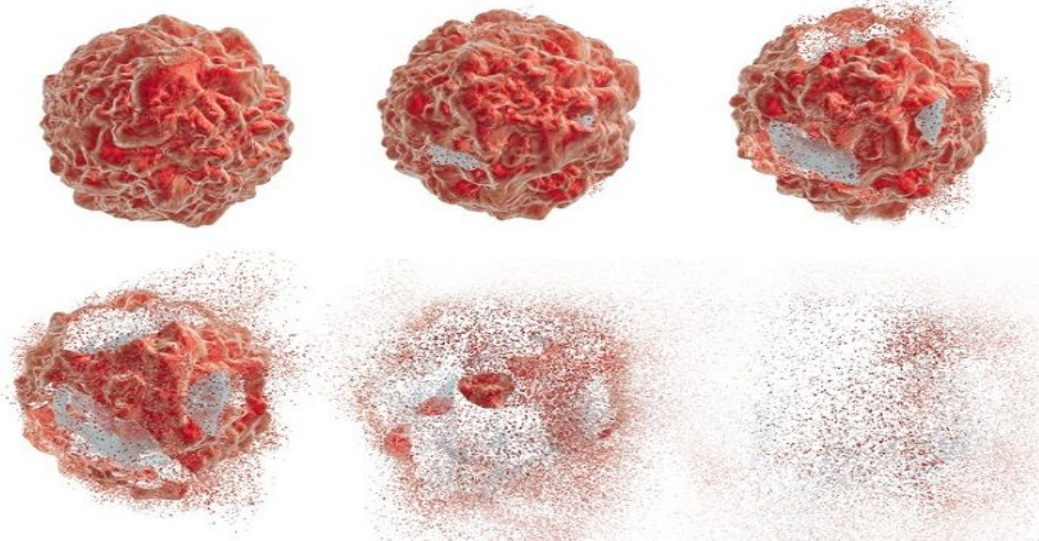
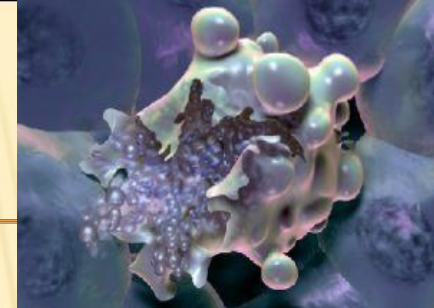
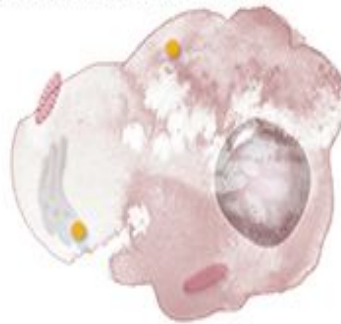
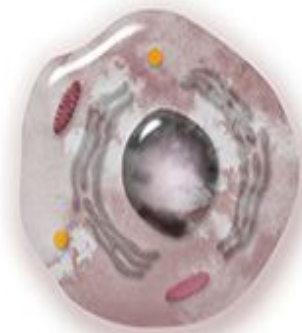
Нормальная клетка

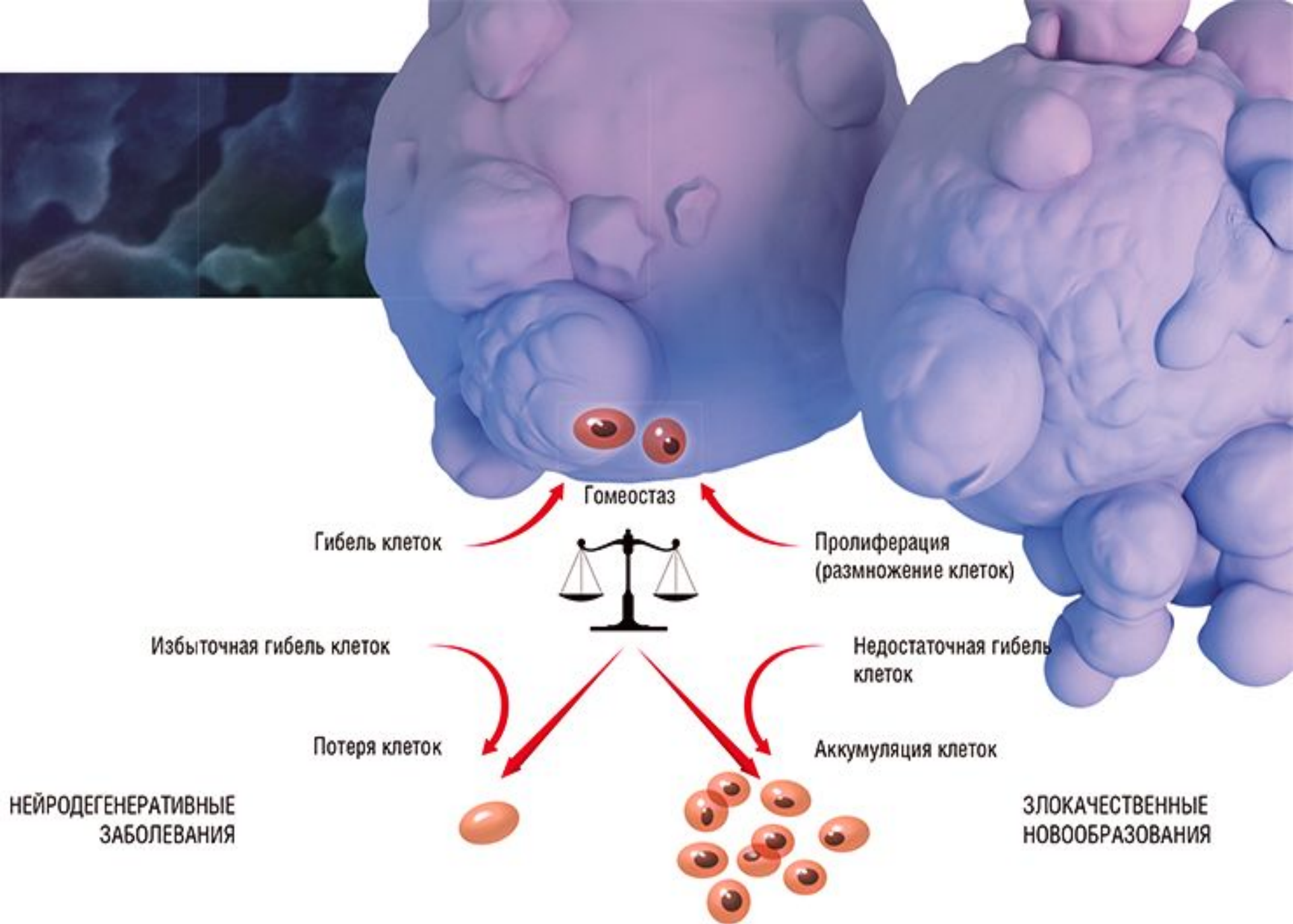
Апоптоз

Некроз



Разрыв клеточной мембраны





С
О
С
Т
А
В
Л
Я
Ю
Щ
И
Е



З
Д
О
Р
О
В
Ь
Я

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

