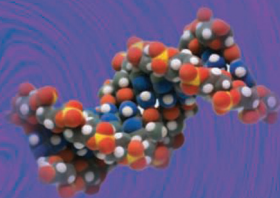


Н. А. Курчанов

ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА

с основами общей генетики

Учебное пособие



Санкт-Петербург
СпецЛит

Николай Анатольевич Курчанов
Генетика человека с основами
общей генетики. Учебное пособие

http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=11786229

Николай Анатольевич Курчанов. Генетика человека с основами общей генетики. Учебное пособие: СпецЛит; Санкт-Петербург; 2009
ISBN 978-5-299-00411-3

Аннотация

В пособии освещаются все разделы современной генетики, необходимые для понимания генетики человека и психогенетики. Показана методологическая роль генетики в современной биологии. Первые главы посвящены фундаментальным положениям общей генетики. В специальных разделах рассматриваются вопросы медицинской генетики, генной инженерии, генетики поведения, эволюции, психогенетики.

Второе издание книги значительно переработано автором с учетом новой информации, опубликованной за последние три года.

Пособие предназначено для студентов биологических, педагогических, психологических и социологических факультетов. Представляет интерес для научных работников всех специальностей, занимающихся вопросами, связанными с изучением биологической природы человека.

2-е издание, переработанное и дополненное.

Содержание

Предисловие	5
Глава 1. История и значение генетики	6
1.1. История генетики	7
Рассмотрим некоторые вехи истории генетики	7
1.2. Ключевые вопросы в истории генетики	11
1.3. Структура генетики и ее общебиологическое значение	12
Глава 2. Молекулярные основы наследственности	13
2.1. Структура нуклеиновых кислот	14
2.2. Репликация ДНК	17
Глава 3. Цитогенетика	20
3.1. Генетический материал вирусов и прокариот	21
3.2. Генетический материал эукариот	23
3.3. Структура хромосом	26
3.4. Клеточный цикл и митоз	29
3.5. Мейоз	31
Глава 4. Закономерности наследственности	34
4.1. Основные генетические понятия и символика	35
4.2. Генетический анализ	37
4.3. Взаимодействие генов	39
4.4. Взаимодействие генотипа и среды	41
4.5. Генетика пола и сцепленное с полом наследование	44
Глава 5. Изменчивость	47
5.1. Мутации	48
Конец ознакомительного фрагмента.	54

Николай Анатольевич Курчанов
Генетика человека с основами
общей генетики. Учебное пособие

© ООО «Издательство “СпецЛит”», 2005

Предисловие

Генетика как наука о закономерностях наследственности и изменчивости – основа современной биологии, ибо она определяет развитие всех других биологических дисциплин. Однако роль генетики не ограничивается сферой биологии. Поведение человека, экология, социология, психология, медицина – вот далеко не полный список научных направлений, прогресс которых зависит от уровня знаний в области генетики. С учетом «сферы влияния» генетики понятна ее методологическая роль.

Одной из характерных черт современной науки является все углубляющаяся дифференциация и специализация. Этот процесс достиг такого уровня, за которым уже ощущается реальная угроза потери взаимопонимания даже между представителями одной науки. В биологии из-за обилия специальных дисциплин центробежные тенденции проявляются особенно остро. В настоящее время именно генетика определяет единство биологических наук, благодаря универсальности законов наследственности и фундаментальной информации, систематизированной в положениях общей генетики. Методологическая роль генетики в полной мере распространяется на все науки о человеке.

В этом плане хотелось бы высказать критические замечания по поводу преподавания курса психогенетики на психологических факультетах вузов. Психогенетика является одним из наиболее сложных и наименее разработанных разделов генетики. Его изучение должно опираться на фундаментальную общебиологическую и общегенетическую подготовку. Иначе курс психогенетики становится сугубо декоративным, представляя собой скорее вариант дифференциальной психологии, а не генетики, что мы и можем наблюдать в настоящее время. Знание законов наследственности играет огромную роль в психологическом образовании. Все поведение человека в той или иной степени связано с филогенетическим наследием. Для понимания тонких механизмов этой взаимосвязи необходимы не поверхностные, а глубокие знания.

Методологическая роль генетики в образовании предопределяет особые требования к ее преподаванию, в которой должны сочетаться широта охвата, научная глубина и доступность изложения. Данное пособие на должном уровне рассматривает все разделы современной науки генетики, необходимые для понимания генетики человека и его поведения, поэтому можно надеяться, что оно будет полезным для всех студентов и научных работников, изучающих эти направления. Особенно необходимы краткие, но целостные представления базовых положений генетики на психологических факультетах.

В нашей стране издано много хороших учебников и учебных пособий по генетике российских и зарубежных авторов (Гершензон С. М., 1983; Айала Ф., Кайгер Дж., 1988; Алиханян С. С., Акифьев А. П., 1988; Инге-Вечтомов С. Г., 1989). Многие пособия ориентированы на генетику человека (Фогель Ф., Мотульски А., 1989–1990; Бочков Н. П., 2004). В последнее время, после некоторого перерыва, книги по генетике снова появляются на полках наших магазинов (Жимулев И. Ф., 2003; Тарантул В. З., 2003; Гринев В. В., 2006). Такое разнообразие литературы по данной теме может только порадовать всех, кто увлечен столь прекрасной наукой, как генетика.

Глава 1. История и значение генетики

Генетика – это сердцевина биологической науки. Лишь в рамках генетики разнообразие жизненных форм и процессов может быть осмыслено как единое целое.

Ф. Айала, американский генетик, автор учебника «Современная генетика»

Генетика изучает два неразрывных свойства живых организмов – наследственность и изменчивость. В настоящее время она является основой современной биологии.

1.1. История генетики

Хотя возраст генетики как науки немногим более 100 лет, история ее зарождения уходит в глубь веков. История генетики – это не просто история конкретной науки, а, скорее, самостоятельный раздел биологии, где переплелись биологические, психологические и философские проблемы (Гайсинович А. Е., 1988; Захаров И. П., 1999). Эта история знает моменты, полные драматизма. И в настоящее время генетика остается на острие социального дискурса, порождая бурные дискуссии вокруг проблем детерминации поведения, клонирования человека, генной инженерии. Совершенно уникальна история генетики в нашей стране, которая знает времена глобального вмешательства идеологии в науку (Сойфер В. Н., 1989; Дубинин Н. П., 1990).

Чем же обусловлена столь исключительная роль генетики в жизни общества? Генетика – это стержень современной биологии, основа для понимания таких явлений, как жизнь, эволюция, развитие, а также природа самого человека. В истории естествознания проблема наследственности рассматривается, начиная с трудов античных мыслителей. В науке нового времени она подробно обсуждается в трудах таких корифеев, как К. Линней (1707–1778), Ж. Бюффон (1707–1788), К. Ф. Вольф (1734–1794), Ж.-Б. Ламарк (1744–1829), Ч. Дарвин (1809–1882), Т. Гексли (1825–1895), А. Вейсман (1834–1914) и многих других. В те времена проблемы генетики рассматривались в русле вопросов гибридизации, развития, трансформизма (или, наоборот, постоянства) видов.

Основоположником генетики считается Г. Мендель (1822–1884), который обосновал основные закономерности наследственности. Это открытие не было по достоинству оценено современниками, в том числе и крупнейшим биологом того времени К. Нэгели (1817–1891), которому Г. Мендель послал свои работы на рецензию.

Повторное открытие законов Менделя Г. де Фризом (1848–1935), К. Корренсом (1864–1933), Э. Чермаком (1871–1962) в **1900 году** принято считать датой рождения генетики как самостоятельной науки. К тому времени научное сообщество биологов оказалось готовым к восприятию новой концепции. Уже были открыты явления митоза, мейоза, описаны хромосомы, процесс оплодотворения, сформирована ядерная теория наследственности. Идеи, навеянные «переоткрытыми» закономерностями, с поразительной быстротой распространились по научному миру, послужили мощным толчком для развития всех разделов биологии.

Интереснейшая история генетики, хронология важнейших открытий, биографии Г. Менделя и других выдающихся ученых описаны в сотнях книг. Подробно описана и трагическая история генетики в Советском Союзе. Многие книги читаются с неослабевающим интересом и представляют незаменимый материал для понимания этой науки, взаимосвязи законов генетики и проблем человеческого общества.

Рассмотрим некоторые вехи истории генетики

1901 г. – Г. де Фриз предложил первую мутационную теорию.

1903 г. – У. Саттон (1876–1916) и Т. Бовери (1862–1915) выдвинули хромосомную гипотезу, «связывая» менделевские факторы наследственности с хромосомами.

1906 г. – У. Бэтсон (1861–1926) предложил термин «генетика».

1907 г. – У. Бэтсон описал варианты взаимодействия генов («наследственных факторов») и вводит понятия «комплементарность», «эпистаз», «неполное доминирование». Им же ранее (1902 г.) были введены термины «гомозигота» и «гетерозигота».

1908 г. – Г. Нильсон-Эле (1873–1949) объяснил и ввел понятие «полимерия», обозначающее важнейшее явление в генетике количественных признаков.

Г. Харди (1877–1947) и В. Вайнберг (1862–1937) предложили формулу распределения генов в популяции, известную впоследствии как закон Харди – Вайнберга – ключевой закон генетики популяций.

1909 г. – В. Иоганнсен (1857–1927) сформулировал ряд принципиальных положений генетики и ввел основные термины: «ген», «генотип», «фенотип», «аллель». В. Волтерек ввел понятие «норма реакции», характеризующее возможный спектр проявления гена.

1910 г. – Л. Плате (1862–1937) разработал представление о множественном действии генов и ввел понятие «плейотропия».

1912 г. – Т. Морган (1866–1945) предложил теорию хромосомной локализации генов. К середине 1920-х годов Т. Морган и представители его школы – А. Стёртевант (1891–1970), К. Бриджес (1889–1938), Г. Меллер (1890–1967) сформулировали свой вариант теории гена. Проблема гена стала центральной проблемой генетики.

1920 г. – Г. Винклер ввел термин «геном». В дальнейшем разработка этого понятия стала новым этапом в развитии генетики.

Н. И. Вавилов (1887–1943) сформулировал закон гомологичных рядов наследственной изменчивости.

1921 г. – Л. Н. Делоне (1891–1969) предложил термин «кариотип» для обозначения совокупности хромосом организма. Предложенный ранее С. Г. Навашиным (1857–1930) термин «идиограмма» в дальнейшем стал применяться для стандартизированных кариотипов.

1926 г. – Н. В. Тимофеев-Ресовский (1900–1981) разработал проблему влияния генотипа на проявление признака и сформулировал понятия «пенетрантность» и «экспрессивность».

1927 г. – Г. Меллер получает мутации искусственным путем под действием радиоактивного облучения. За доказательства мутационного эффекта радиации он получил Нобелевскую премию 1946 г.

1929 г. – А. С. Серебровский (1892–1948) впервые продемонстрировал сложную природу гена и показал, что ген не является единицей мутации. Он же сформулировал понятие «генофонд».

1930–1931 гг. – Д. Д. Ромашов (1899–1963), Н. П. Дубинин (1907–1998), С. Райт (1889–1988), Р. Фишер (1890–1962), Дж. Холдейн (1860–1936) разработали теоретические направления популяционной генетики и выдвинули положение о дрейфе генов.

1937 г. – Ф. Г. Добжанский (1900–1975) опубликовал книгу «Генетика и происхождение видов», с которой ведет отсчет синтетическая теория эволюции.

1941 г. – Дж. Бидл (1903–1989) и Э. Тейтум (1909–1975) формулируют фундаментальное положение: «один ген – один фермент» (Нобелевская премия 1958 г.).

1944 г. – О. Эвери (1877–1955), К. Мак-Леод (1909–1972), М. Мак-Карти доказали генетическую роль ДНК в экспериментах по трансформации микроорганизмов. Это открытие символизировало начало нового этапа – рождение молекулярной генетики.

1946 г. – Дж. Ледерберг, Э. Тейтум, М. Дельбрюк (1906–1981) описали генетическую рекомбинацию у бактерий и вирусов.

1947 г. – Б. Мак-Клинток (1902–1992) впервые описал мигрирующие генетические элементы (это выдающееся открытие было отмечено Нобелевской премией только в 1983 г.).

1950 г. – Э. Чаргафф показал соответствие пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов в молекуле ДНК (правило Чаргаффа) и ее видовую специфичность.

1951 г. – Дж. Ледерберг с сотрудниками открыл явление трансдукции, в дальнейшем сыгравшее ключевую роль в становлении генной инженерии.

1952 г. – А. Херши (1908–1997) и М. Чейз показали определяющую роль дезоксирибонуклеиновой кислоты в вирусной инфекции, что явилось окончательным подтверждением генетического значения ДНК.

1953 г. – Дж. Уотсон и Ф. Крик предложили структурную модель ДНК. Эта дата считается **началом эры современной биологии**.

1955 г. – С. Очоа (1905–1993) выделил фермент *РНК-полимеразу* и впервые осуществил синтез РНК *in vitro*.

1956 г. – А. Корнберг выделил фермент *ДНК-полимеразу* и осуществил процесс репликации ДНК в лабораторных условиях.

1957 г. – М. Мезельсон и Ф. Сталь доказали полуконсервативный механизм репликации ДНК. В лаборатории М. Хогланда открыли т-РНК.

1958 г. – Ф. Крик сформулировал «центральную догму молекулярной биологии».

1960 г. – М. Ниренберг, Дж. Маттей, Г. Корана начали исследования по расшифровке генетического кода. Работа (с участием нескольких исследовательских групп) была завершена в 1966 г. Составление кодового словаря явилось одним из крупнейших достижений науки за всю историю человечества.

1961 г. – Ф. Жакоб и Ж. Моно (1910–1976) сформулировали теорию оперона – теорию генетической регуляции синтеза белка у бактерий.

1962 г. – Дж. Гердон впервые получил клонированных позвоночных животных.

1965 г. – Р. Холли (1922–1993) раскрыл структуру т-РНК.

1969 г. – Г. Корана впервые синтезировал ген в лабораторных условиях.

1970 г. – Г. Темин (1934–1994) и Д. Балтимор открыли явление обратной транскрипции.

1972 г. – П. Берг получил первую рекомбинантную молекулу ДНК. Эта дата считается датой рождения генной инженерии.

1974 г. – Р. Корнберг, А. Олинс, Д. Олинс сформулировали теорию нуклеосомной организации хроматина.

1975 г. – По инициативе группы ученых во главе с П. Бергом («комитет Берга») в Асиломаре (США) проведена Международная конференция по этическим проблемам генной инженерии, на которой провозглашен временный мораторий на ряд исследований.

Мораторий не остановил работ по генной инженерии, и в последующие годы эта область активно развивалась, зародилось новое направление – биотехнология.

1976 г. – Д. Бишоп и Г. Вармус раскрыли природу онкогена (Нобелевская премия 1989 г.).

1977 г. – У. Гилберт, А. Максам, Ф. Сенджер разработали методы секвенирования (определения последовательности нуклеотидов нуклеиновых кислот).

Р. Робертс и Ф. Шарп показали мозаичную (интрон-экзонную) структуру гена эукариот (Нобелевская премия 1993 г.).

1978 г. – Осуществлен перенос эукариотического гена (*инсулина*) в бактериальную клетку, где на нем синтезирован белок.

1981 г. – Получены первые трансгенные животные (мыши). Определена полная нуклеотидная последовательность митохондриального генома человека.

1982 г. – Показано, что РНК может обладать каталитическими свойствами, как и белок. Этот факт в дальнейшем выдвинул РНК на роль «первомолекулы» в теориях происхождения жизни.

1985 г. – Проведено клонирование и секвенирование ДНК, выделенной из древней египетской мумии.

1988 г. – По инициативе генетиков США создан международный проект «Геном человека».

1990 г. – В. Андерсен впервые произвел введение нового гена в организм человека.

1995 г. – Расшифрован первый бактериальный геном. Становление геномики как самостоятельного раздела генетики.

1997 г. – Я. Вильмут осуществил первый успешный опыт по клонированию млекопитающих (*овца Долли*).

1998 г. – Секвенирован геном первого представителя эукариот – нематоды *Caenorhabditis elegans*.

2000 г. – Работа по секвенированию генома человека завершена.

Генетика все более входит в повседневную жизнь людей, во многом определяя будущее человечества. Все более интенсивно проводятся исследования генома человека.

Можно не сомневаться, что эксперименты по «конструированию человека» будут продолжены, несмотря на любые запреты. Все чаще обсуждаются в печати вопросы клонирования человека, воздействие на его генотип, опасность модифицированных продуктов... Как все это скажется на судьбе человечества, предсказать невозможно.

1.2. Ключевые вопросы в истории генетики

В истории генетики (и ее предыстории) можно выделить ряд ключевых тем, по их значению для научного мировоззрения и остроте дискуссий. В XVII–XVIII вв. – это была проблема «преформизм – эпигенез», причем лагерь преформистов делился на «овистов» и «анималькулистов» в зависимости от того, женский или мужской пол выступал в роли носителя «зародыша». Также активно обсуждалась проблема «постоянство – трансформизм».

Проблема наследования приобретенных признаков, многократно «окончательно» похороненная в истории генетики, столь же многократно возрождалась. В Советском Союзе дискуссии вокруг этого, казалось бы, частного научного вопроса приобрели на определенном этапе истории огромный социальный резонанс, обернувшийся многочисленными человеческими трагедиями. Этому нет аналогов в других науках. В 1958 г. Ф. Крик сформулировал «центральную догму молекулярной биологии», по которой передача наследственной информации идет в направлении от ДНК к РНК, а от РНК – к белкам. Основное положение этой схемы – невозможность кодирования от белков к нуклеиновым кислотам (хотя и допускается возможность передачи информации от РНК к ДНК). Поэтому все попытки возродить на основе новых открытий гипотезу наследования приобретенных признаков (а такие попытки есть) отвергались генетикой. В настоящее время этот вопрос вновь активно обсуждается в связи с последними открытиями.

Особый интерес в истории генетики представляла проблема носителя наследственной информации. Хромосомы далеко не сразу были признаны структурами, отвечающими за наследственность. После этого признания роль молекулярного носителя генетической информации больше склонялись отдать белкам. ДНК казалась слишком простой молекулой для такой важной функции. Поворот в понимании роли ДНК произошел в 1944 г. после экспериментов О. Эвери, К. Мак-Леода, М. Мак-Карти по трансформации признаков у пневмококков и идентификации трансформирующего агента как ДНК. Хотя это открытие символизирует рождение молекулярной генетики, необходимо сказать, что окончательное подтверждение роли ДНК было получено только в 1952 г. после работ А. Херши и М. Чейза по изучению трансдукции бактериофагами.

Знакомство с историей показывает, что развитие генетики не было строго поступательным, что блестящие открытия чередовались с долгими заблуждениями, что крупнейшие ученые часто находились в плену ложных убеждений. Основатель хромосомной теории наследственности Т. Морган сам долго сомневался в роли хромосом. Противниками хромосомной теории были У. Бэтсон и В. Иоганнсен. А. Херши, которому принадлежит заслуга окончательного доказательства генетической роли ДНК, высказывал сомнение в этой гипотезе.

Таких примеров можно привести очень много. Природа неохотно открывала свои тайны. Теоретическая мысль часто не поспевала за быстрым развитием экспериментальных исследований, непрерывным усложнением обнаруживаемых закономерностей. В интерпретации этих закономерностей также не было единодушия.

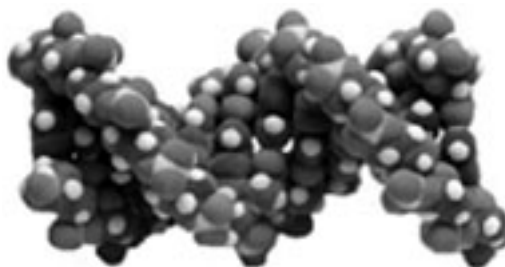
Новая эра современной генетики (и всей биологии) начинается в 1953 г., когда Дж. Уотсон и Ф. Крик опубликовали структурную модель ДНК. Но и сейчас, более чем полвека спустя, несмотря на выдающиеся открытия и достижения, генетика полна загадок. Этим она интригующе интересна.

1.3. Структура генетики и ее общебиологическое значение

Современная генетика представляет собой обширное древо производных дисциплин. Ее специализированные разделы стали рассматриваться как крупные самостоятельные науки – генетика человека, цитогенетика, молекулярная генетика, популяционная генетика, иммуногенетика, экологическая генетика, генетика развития, геномика и др.

Тенденция к дифференциации наук проявилась и в направлении генетических исследований человека: сформировались такие разделы, как клиническая генетика, биохимическая генетика человека, цитогенетика человека, нейрогенетика и др. Вместе с тем проблема «узкой специализации» в генетике не проявляется столь остро, как в других науках. Все специализированные генетические дисциплины связаны фундаментальной информацией, систематизированной в рамках общей генетики. Более того, во многом именно генетика в настоящее время определяет единство современной биологии, поэтому 16-й Всемирный генетический конгресс 1988 г. проходил под девизом «Генетика и единство биологии».

Без преувеличения можно сказать, что генетика в той или иной мере ***определяет развитие всех разделов биологии, является ее методологической базой.*** Предмет исследования генетики – наследственность и изменчивость – свойства, универсальные для всех живых существ. Поэтому законы генетики также универсальны.



Глава 2. Молекулярные основы наследственности

Представьте себе, что увеличили человека до размеров Великобритании, тогда клетка будет иметь размер фабричного здания. Внутри клетки находятся содержащие тысячи атомов молекулы, в том числе молекулы нуклеиновой кислоты. Так вот, даже при таком громадном увеличении молекулы нуклеиновой кислоты будут тоньше электрических проводов.

Дж. Кендрью, английский биохимик, лауреат Нобелевской премии 1962 г.

Эксперименты 1940–1950-х гг. убедительно доказали, что именно нуклеиновые кислоты (а не белки, как предполагали многие) являются носителями наследственной информации у всех организмов.

2.1. Структура нуклеиновых кислот

Нуклеиновые кислоты обеспечивают разнообразные процессы хранения, реализации и воспроизведения генетической информации.

Нуклеиновые кислоты – это полимеры, мономерами которых являются **нуклеотиды**. Нуклеотид включает в себя *азотистое основание*, углевод *пентозу* и остаток *фосфорной кислоты* (рис. 2.1).

Азотистые основания нуклеотидов делятся на два типа: пиримидиновые (состоят из одного 6-членного кольца) и пуриновые (состоят из двух конденсированных 5- и 6-членных колец). Каждый атом углерода колец оснований имеет свой определенный номер. Каждый атом углерода *пентозы* также имеет свой номер, но с индексом штрих ('). В нуклеотиде азотистое основание всегда присоединено к первому атому углерода *пентозы*.

Именно азотистые основания определяют уникальную структуру молекул ДНК и РНК. В нуклеиновых кислотах встречаются 5 основных видов азотистых оснований (пуриновые – *аденин* и *гуанин*, пиримидиновые – *тимин*, *цитозин*, *урацил*) и более 50 редких (нетипичных) оснований. Главные азотистые основания обозначаются их начальными буквами: **А, Г, Т, Ц, У**. Большинство нетипичных оснований специфичны для определенного типа клеток.

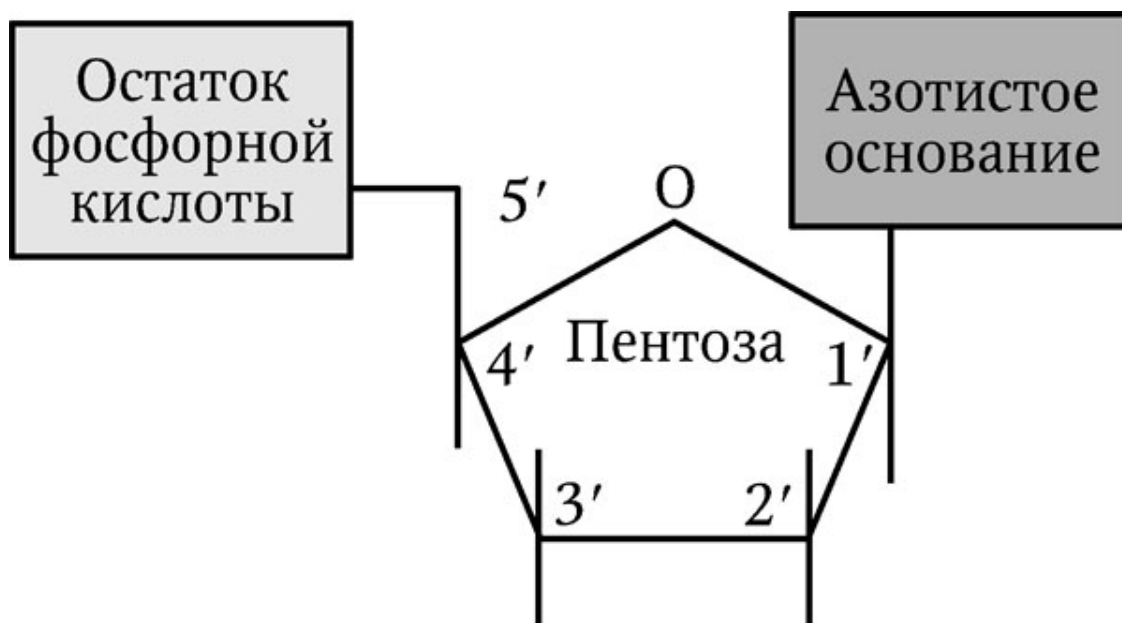


Рис. 2.1. Структура нуклеотида

Формирование линейной полинуклеотидной цепочки происходит путем образования фосфодиэфирной связи пентозы одного нуклеотида с фосфатом другого. Пентозофосфатный остов состоит из (**5' – 3'**) – связей. Концевой нуклеотид на одном конце цепочки всегда имеет свободную **5'**-группу, на другом – **3'**-группу.

В природе встречаются два вида нуклеиновых кислот: ДНК и РНК. В прокариотических и эукариотических организмах генетические функции выполняют оба типа нуклеиновых кислот. Вирусы всегда содержат лишь один вид нуклеиновой кислоты.

Дезоксирибонуклеиновая кислота является местом хранения генетической информации организмов. Можно сказать, что это «самая главная молекула». Роль ДНК стала понятна после того, как Дж. Уотсон и Ф. Крик в 1953 г. предложили модель ее структуры

и характер репликации. Согласно этой модели, молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, спирально закрученных одна относительно другой (Watson J., Crick F., 1953).

Открытие «двойной спирали» было одним из самых волнующих событий в истории биологии. Только через 5 лет были получены первые экспериментальные подтверждения модели в работах М. Мезельсона и Ф. Сталя. Началась эпоха невиданного прорыва в познании величайшей тайны природы – реализации наследственной информации. **Началась эра молекулярной биологии.** «Здесь, в Кембридже, произошло, может быть, самое выдающееся после выхода книги Ч. Дарвина событие в биологии – Уотсон и Крик раскрыли структуру гена!» – писал тогда Н. Бору (1885–1962) его ученик М. Дельбрюк.

В составе нуклеотидов ДНК встречаются 4 типа основных азотистых оснований:

А – аденин;

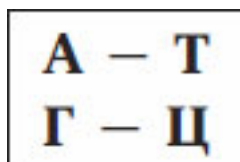
Т – тимин;

Г – гуанин;

Ц – цитозин.

Углевод нуклеотида ДНК – дезоксирибоза ($C_5H_{10}O_4$).

Две полинуклеотидные цепочки объединяются в единую молекулу ДНК при помощи водородных связей между азотистыми основаниями нуклеотидов разных цепей. Соединены азотистые основания по **принципу комплементарности**:



Принцип комплементарности – это одна из фундаментальных закономерностей природы, определяющая механизм передачи наследственной информации.

Между аденином и тимином две, а между цитозином и гуанином три водородные связи, что часто отражается при написании комплементарности взаимодействий: А=Т, Г≡Ц.

Полинуклеотидные цепочки одной молекулы являются антипараллельными, т. е. против 3'-конца одной цепочки всегда находится 5'-конец другой цепочки.

Хотя в молекуле ДНК всего 4 типа нуклеотидов, благодаря их различной последовательности и огромному количеству в полинуклеотидной цепочке, достигается невероятное разнообразие молекул ДНК. В зависимости от видовой принадлежности организма варьирует соотношение АТ/ГЦ нуклеотидов ДНК (у человека это соотношение составляет 1,52).

Столь гигантских полимеров, как ДНК, не выявлено больше ни в природе, ни среди искусственно синтезированных химических соединений. Длина молекулы ДНК первой хромосомы человека (самой крупной в наборе) достигает почти 8 см. Общая длина всех молекул ДНК клетки человека – около двух метров, а у саламандры почти в 30 раз больше.

Рибонуклеиновая кислота имеет множество разновидностей, но все ее молекулы построены по общим структурным принципам. Они состоят из одной полинуклеотидной цепочки, значительно более короткой, чем цепочка ДНК. В нуклеотидах РНК имеются 4 типа азотистых оснований: **А, Г, Ц, У** (урацил). РНК чаще, чем ДНК, содержит нетипичные нуклеотиды, которые обычно модифицируют ее функции. Углевод РНК – *рибоза* ($C_5H_{10}O_5$). Рассмотрим основные виды РНК в клетке.

Информационная (матричная) РНК – и-РНК (м-РНК). Содержит от нескольких сотен до десятков тысяч нуклеотидов. Молекула и-РНК представляет собой незамкнутую цепочку. Она переносит информацию о структуре белка с ДНК на рибосомы – место непосредственного синтеза полипептидной цепочки. У эукариот каждый белок клетки обычно кодируется

отдельной молекулой и-РНК. У прокариот все гены одного оперона переписываются на одну общую молекулу и-РНК.

Рибосомальная РНК – р-РНК. Входит в состав рибосом. Помимо структурной функции, принимает непосредственное участие в синтезе полипептидной цепочки. Составляет 85 % всей РНК клетки. Прокариоты содержат 3 вида р-РНК, а эукариоты – 4 вида, весьма различных по размеру. Молекулы р-РНК и белков в субъединицах рибосом взаимодействуют упорядоченным образом.

Транспортная РНК – т-РНК. Переносит аминокислоты к месту синтеза белков на рибосомы. Каждая молекула т-РНК содержит немногим более 80 нуклеотидов. Специфичность т-РНК определяется структурой **антикодона**, т. е. участка соединения с определенным триплетом нуклеотидов и-РНК. Каждый антикодон определяет способность связываться с определенной аминокислотой на другом конце т-РНК. Эта способность зависит от активирующих ферментов, которые «узнают» соответствующие друг другу аминокислоты и т-РНК.

Гетерогенная ядерная РНК – гя-РНК. Является предшественником и-РНК у эукариот и превращается в и-РНК в результате сложных преобразований, которые будут рассмотрены в дальнейшем. Обычно гя-РНК значительно длиннее и-РНК.

Малая ядерная РНК – мя-РНК. Принимает участие в процессе преобразования гя-РНК.

РНК-праймер – крошечная РНК (обычно 10 нуклеотидов), участвующая в процессе репликации ДНК.

Для эволюционной биологии огромное значение имело выявление специфической каталитической активности некоторых РНК. Этот факт заставил многих ученых рассматривать РНК как «первомолекулу» в теориях происхождения жизни.

Нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) имеют характеристики первичной, вторичной и третичной структуры.

Первичная структура – последовательность нуклеотидов в полинуклеотидной цепочке.

Вторичная структура – порядок укладки полинуклеотидной нити.

Для ДНК вторичная структура – это двойная спираль нуклеотидных нитей. Существует несколько видов спиралей ДНК. Наиболее часто встречается правозакрученная спираль **В-формы**. Обнаружены участки ДНК, имеющие другую конфигурацию, как правозакрученную (**А–** и **С-формы**), так и левозакрученную (**З-форма**).

РНК формирует вторичную конфигурацию за счет комплементарного соединения отдельных участков своей цепочки. Наиболее специфическую вторичную структуру имеет т-РНК (форма «клеверного листа»). Центральная петля молекулы т-РНК содержит антикодон. Очень сложную конфигурацию имеет вторичная структура р-РНК.

Третичная структура – различные виды компактизации молекулы нуклеиновой кислоты. В структуре ДНК это явление получило название суперспирализация. Третичная структура т-РНК похожа на букву «Г». Она меняется в зависимости от рН среды и других факторов. Особый случай представляет кольцевая ДНК (у бактерий, в митохондриях, в пластидах), образованная ковалентным соединением концов молекулы ДНК.

2.2. Репликация ДНК

Расшифровка структуры молекулы ДНК помогла объяснить принцип ее репликации. **Репликацией** называется процесс удвоения молекул ДНК. Этот процесс лежит в основе воспроизведения себе подобных живыми организмами, что является главным признаком жизни.

Особая роль ДНК в живом организме определяется такой ее фундаментальной особенностью, как способность к самоудвоению.

Гигантские молекулы ДНК эукариот имеют много участков репликации – **репликонов**, тогда как относительно небольшие кольцевые молекулы ДНК прокариот представляют каждая один репликон. Полирепликативный характер огромных молекул ДНК эукариот обеспечивает возможность ее репликации без одновременной деспирализации всей молекулы. Так, хромосомы клетки человека имеют более 50 000 репликонов, которые синтезируются как самостоятельные единицы. Если бы молекула ДНК эукариот удваивалась как один репликон, то этот процесс растянулся бы на несколько месяцев. Благодаря полирепликации он сокращается до 7–12 ч. В остальном в общих чертах процессы репликации прокариот и эукариот весьма похожи.

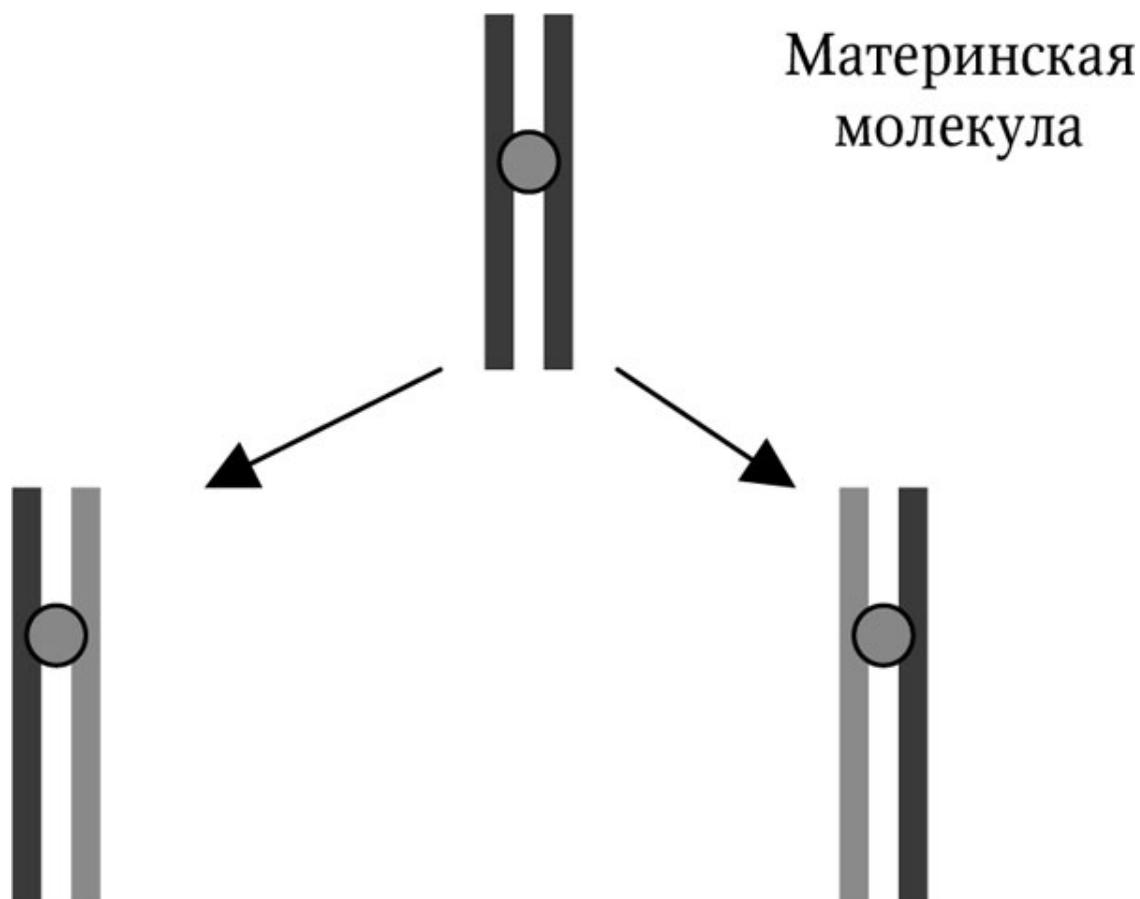


Рис. 2.2. Полуконсервативный принцип репликации ДНК

Процесс репликации ДНК в репликоне происходит в 3 этапа, в которых участвуют несколько разных ферментов.

Начинается репликация ДНК с локального участка, где двойная спираль ДНК (под действием ферментов *ДНК-геликазы*, *ДНК-топоизомеразы* и др.) раскручивается, водородные

связи разрываются и цепи расходятся. В результате образуется структура, названная репликативной вилкой.

На втором этапе происходит типичный матричный синтез. К образовавшимся свободным связям присоединяются по принципу комплементарности (А-Т, Г-Ц) свободные нуклеотиды. Этот процесс идет вдоль всей молекулы ДНК. У каждой дочерней молекулы ДНК одна нить происходит от материнской молекулы, а другая является вновь синтезированной. Такая модель репликации получила название **полуконсервативной** (рис. 2.2). Этот этап осуществляет фермент *ДНК-полимераза* (известно несколько ее разновидностей).

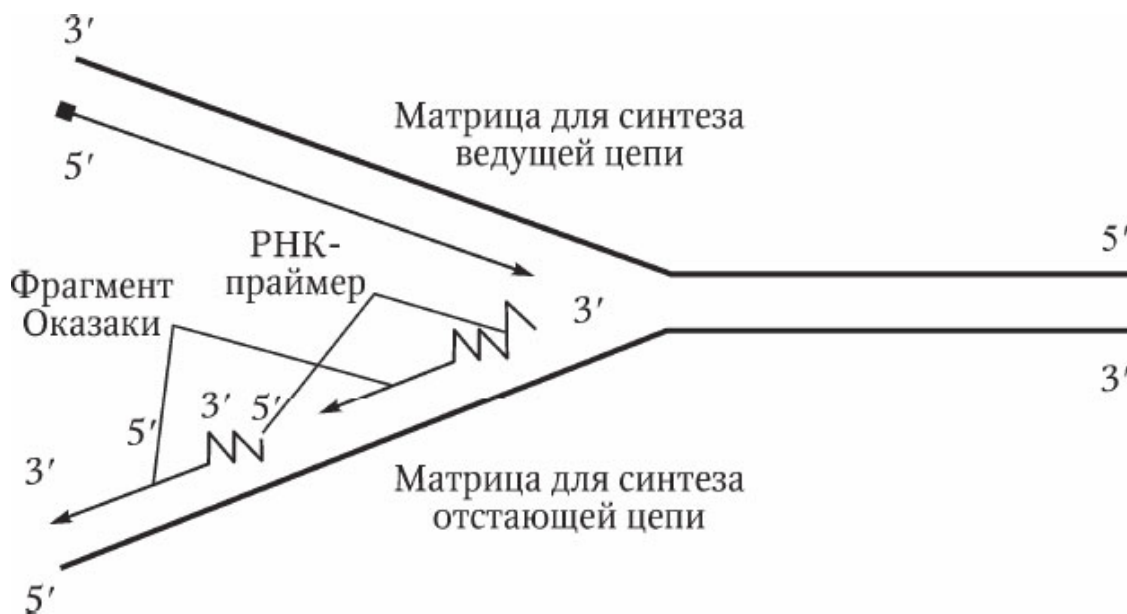


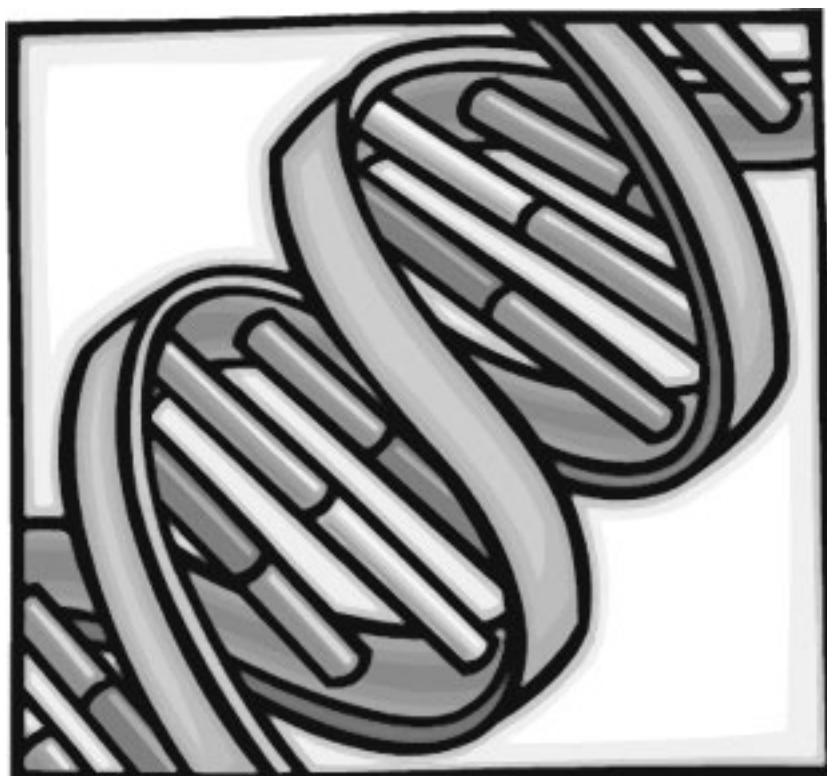
Рис. 2.3. Схема репликации ДНК

На двух материнских нитях синтез происходит неодинаково. Поскольку синтез возможен только в направлении $5' \rightarrow 3'$, на одной нити идет быстрый синтез, а на другой – медленный, короткими фрагментами (1000–2000 нуклеотидов). В честь открывшего их биохимика Р. Оказаки они называются *фрагментами Оказаки*. Свободный 3'-конец, необходимый для начала синтеза фрагмента Оказаки, обеспечивает *РНК-праймер*, синтезируемая при помощи особой РНК-полимеразы – *праймазы*. После выполнения своей функции *РНК-праймер* удаляется, а *ДНК-лигаза* соединяет фрагменты Оказаки и восстанавливает первичную структуру ДНК (рис. 2.3).

На третьем этапе происходит закручивание спирали и восстановление вторичной структуры ДНК при помощи *ДНК-гиразы*.

Большинство ферментов, участвующих в репликации ДНК, работают в мультиэнзимном комплексе, связанном с ДНК. На основании этого американский биохимик Б. Альбертс выдвинул концепцию реплисомы, однако отдельные структуры, аналогичные рибосомам, пока не выявлены. Сложенная работа ферментов позволяет осуществлять репликацию с огромной скоростью: у прокариот – около 3000 п. н. (пар нуклеотидов) в секунду, у эукариот – 100–300 п. н. в секунду. Две новые молекулы ДНК представляют собой точные копии исходной молекулы.

Механизмы репликации весьма сложны, и многие детали этого процесса, особенно у высших животных, до настоящего времени неизвестны.



Глава 3. Цитогенетика

Наука не является и никогда не будет являться законченной книгой.

А. Эйнштейн (1879–1955), физик-теоретик, лауреат Нобелевской премии 1921 г.

Цитогенетика – это раздел генетики, изучающий структурно-функциональную организацию генетического материала на уровне клетки, главным образом хромосом (Смирнов В. Н., 1990). Для всестороннего понимания организации генетического материала высших организмов (в том числе и человека) необходимы знания общих закономерностей упаковки ДНК во всех вариантах, предоставленных живой природой, – геномах вирусов, прокариот, протистов, клеточных органоидов.

3.1. Генетический материал вирусов и прокариот

Генетический материал **вирусов** представлен одной молекулой нуклеиновой кислоты (либо ДНК, либо РНК), окруженной защитной белковой оболочкой – **капсидом**. Функционирование вирусов происходит по-разному, в зависимости от их свойств и структуры, но всегда с помощью ферментативной системы клетки-хозяина. Вирусы могут существовать только как внутриклеточные паразиты. До сих пор не закончен давний научный спор, можно ли считать вирус живым: «существо или вещество».

Существуют вирусы, имеющие одно– и двухцепочечные РНК, и вирусы, имеющие одно– и двухцепочечные ДНК, причем обе группы ДНК-содержащих вирусов имеют представителей с линейными и кольцевыми формами. У *аденовирусов* двухцепочечная ДНК связана с терминальным белком, а у *вируса оспы* ДНК замкнута на концах ковалентной связью (Льюин Б., 1987).

РНК-содержащие вирусы более разнообразны. Так, выделяют вирусы с «*плюс-цепью*», которые сразу могут функционировать, и вирусы с «*минус-цепью*», которые вначале должны построить «*плюс-цепь*» с помощью *РНК-полимеразы* клетки-хозяина. Двухцепочечные вирусы представляют собой варианты соединенных цепей без расхождения после синтеза второй цепи. Особую группу РНК-содержащих вирусов составляют *ретровирусы*, которые будут рассмотрены ниже. Размеры РНК-содержащих вирусов обычно варьируют в пределах 3000–7000 нуклеотидов, а самый маленький из них имеет всего 1200 рибонуклеотидов и 1 структурный ген, кодирующий белок оболочки капсида.

ДНК-содержащие вирусы, особенно **фаги** (вирусы бактерий), обычно значительно крупнее РНК-содержащих. Так ДНК *фага Т4* содержит 180 000 п. н. и кодирует множество белков. Крупные молекулы ДНК вирусов компактно упакованы внутри капсида благодаря суперспирализации.

Возможны два варианта развития вируса в клетке: либо интеграция с геномом хозяина – **лизогения**, либо синтез вирусных частиц на основе генетической программы вируса, но с помощью метаболической системы хозяина – **лизис**. Второй вариант обычно приводит к разрушению клетки-хозяина. Факт регуляции генной активности вируса, его способности существовать в интегрированной форме, был доказан в работах нобелевского лауреата 1965 г., французского микробиолога А. Львова (1902–1994). Интегрированная форма вируса получила название **профаг**. Под действием внешних факторов (например, УФ-облучение) возможна активация профага и вновь превращение его в фаг.

Вирусы обычно обладают специфичностью в отношении клеток организма хозяина.

Геном **прокариот** представлен одной кольцевой молекулой ДНК, формирующей компактную структуру **нуклеоида** посредством суперспирализации. Весьма хорошо изучен геном кишечной палочки (*Escherichia coli*) – классического генетического объекта, у которой идентифицировано более 4200 генов. ДНК *E. coli* содержит 4,6 млн п. н. Наименьший размер генетического материала у живых организмов (не будем относить к ним вирусы) отмечен у *микоплазмы*: 600 000 п. н. и около 500 генов. Эти данные и послужили основой для теоретических расчетов, которые показали, что элементарная «машина жизни» может работать при наличии всего 350 генов.

Главная особенность организации генома прокариот – это их объединение в группы, или **кластеры**, с общей регуляцией. Группа структурных генов прокариот, находящихся под контролем одного регуляторного участка, называется **опероном** (Miller J., Reznikoff W., 1978). Организация генетического материала по типу оперона позволяет бактериям быстро переключать метаболизм с одного субстрата на другой. Бактерии не синтезируют ферменты определенного метаболического пути в отсутствие необходимого субстрата, но способны

в любой момент начать их синтез при появлении этого субстрата. Структура и функционирование оперона были показаны в работах знаменитых французских биохимиков Ж. Моно (1910–1976) и Ф. Жакоба, поделивших с А. Львовым Нобелевскую премию 1965 г. Регуляцию по типу оперона мы рассмотрим ниже.

Особый интерес представляют **плазмиды** – небольшие кольцевые молекулы ДНК внутри бактериальной клетки. Подобно вирусам, плазмиды способны либо интегрироваться с бактериальной ДНК, либо существовать обособленно от нее. Крупные плазмиды присутствуют в клетке в количестве 1–3 копий, мелкие могут быть представлены десятками копий. Хорошо изучена самая первая из обнаруженных плазмид, крупная *плазида F* бактерии *E. coli*. Она представляет собой кольцевую молекулу ДНК величиной в 100 тыс. п. н. и содержит более 60 генов. *Плазида F* обеспечивает содержащим ее бактериальным клеткам возможность взаимодействовать с бесплазмидными бактериями и передавать им свою генетическую информацию.

Многие авторы считают, что плазмиды являются одной из разновидностей вирусов и между ними нет принципиальных различий (Жданов В. М., 1988; Кусакин О. Г., Дроздов А. Л., 1994).

3.2. Генетический материал эукариот

Генетический материал эукариот сконцентрирован в ядре и представлен **хромосомами**, в которых молекула ДНК образует сложный комплекс с различными белками.

Каждая клетка любого организма содержит определенный набор хромосом. Совокупность хромосом клетки называется **кариотипом** (рис. 3.1). Количество хромосом в клетке не зависит от уровня организации живых организмов – некоторые протисты имеют их более тысячи. У человека в кариотипе 46 хромосом, у *шимпанзе* – 48, у *крысы* – 42, у *собаки* – 78, у *коровы* – 60, у *дрозофилы* – 8, у *тутового шелкопряда* – 56, у *картофеля* – 48, у *рака-отшельника* – 254 и т. д.

В кариотипе соматических клеток выделяются пары одинаковых (по форме и генному составу) хромосом – так называемые **гомологичные** хромосомы (1-я – материнская, 2-я – отцовская). Набор хромосом, содержащий пары гомологов, называется **диплоидным** (обозначается **2n**). Половые клетки – **гаметы**, содержат половину диплоидного набора, по одной хромосоме из каждой пары гомологов. Такой набор называется **гаплоидным** (обозначается **n**).



Рис. 3.1. Кариотип человека

Исследуется кариотип обычно на стадии метафазы митоза, когда каждая хромосома состоит из двух идентичных **хроматид** и максимально спирализована. Соединяются хроматиды в области **центромеры** (первичной перетяжки). В этой области при делении клетки на

каждой сестринской хроматиде образуется фибриллярное тельце – **кинетохор**, к которому присоединяются нити веретена деления.

Концевые участки хромосом получили название **теломеры**. Они препятствуют слипанию хромосом, т. е. ответственны за их «индивидуальность». Теломеры имеют специфический состав ДНК, связанной со специфическим комплексом белков. Состав теломерной ДНК весьма «консервативен» у разных видов. В последние годы теломеры привлекают к себе внимание в связи с проблемой старения клеток и долголетия. Дело в том, что у взрослого организма с каждым новым делением клетки теряется участок теломеры. Потеря всей теломеры приводит к смерти клетки. Понимание генетического контроля этого явления поможет решить многие проблемы медицины.

Участок хроматиды между центромерой и теломерой называется **плечом**. Плечи имеют свои обозначения: короткое – **p** и длинное – **q**. В зависимости от расположения центромеры различают следующие морфологические типы хромосом:

- метацентрические ($p = q$);
- субметацентрические ($q > p$);
- акроцентрические (одноплечие – q).

Такое морфологическое разнообразие характерно для большинства организмов. К нему добавляется разнообразие хромосом по размерам. Не совсем понятен биологический смысл этого явления. Известно, что хромосомы – это не просто «кладовые» генетической информации, а активно функционирующие структуры. Их основная биологическая роль заключается в обеспечении равномерности распределения генетического материала при делении клетки и рекомбинации при мейозе. Возможно, морфологическое разнообразие способствует более успешному выполнению этой роли (Гринев В. В., 2006). Хотя можно отметить, что у одних животных хромосомы морфологически удивительно однообразны, хотя и различаются по размерам (лошадь, корова), у других – разнообразны (человек).

Некоторые хромосомы кариотипа имеют вторичную перетяжку, где обычно располагается **ядрышковый организатор** – область формирования **ядрышка**. В ядрышке происходит синтез р-РНК и образование субъединиц рибосом. В ядрах разных организмов количество ядрышек варьирует, у некоторых их нет совсем. Часто несколько ядрышковых организаторов участвуют в формировании одного ядрышка.

Для цитогенетического анализа все хромосомы, входящие в кариотип, должны быть идентифицированы. Основной метод идентификации хромосом на цитологических препаратах – это различные способы **дифференциальной окраски** (**Q**-, **G**-, **R**-, **C**- и др.), которые базируются на применении определенных красителей, специфически связывающихся с участками ДНК разного строения. Методы дифференциальной окраски, разработанные в конце 1960 – начале 1970-х гг., открыли новую страницу в цитогенетике (Захаров А. Ф., 1977). Каждая дифференциально окрашенная хромосома имеет специфический рисунок исчерченности, что позволяет ее идентифицировать. Интересно, что механизм дифференциальной окраски до сих пор не раскрыт.

Кариотип в цитогенетике принято представлять в виде схемы, в которой хромосомы располагают в определенном порядке, по группам, объединяющим хромосомы одного морфологического типа. Внутри группы хромосомы обычно располагают по размеру в убывающем порядке. Такая схема называется **идиограммой**. Каждая хромосома идиограммы имеет свой постоянный номер. Гомологичные хромосомы имеют одинаковый номер, но изображается на идиограмме только одна из них.

Кариотипы наиболее важных генетических объектов, таких как человек, лабораторные и сельскохозяйственные животные, стандартизированы (Paris Conference, 1971; Reading Conference, 1976). Стандарты предполагают закрепление определенного номера, группы и схемы дифференциальной исчерченности для всех хромосом объекта. Схемы исчерченности

разрабатываются для каждого метода окраски и уровня спирализации. Разработаны принципы нумерации каждой полосы хромосомы, изменение исчерченности в зависимости от уровня спирализации, обозначение различных хромосомных перестроек. С этими принципами мы ознакомимся при изучении кариотипа человека.

Несмотря на ведущую роль хромосом в наследственности, не все эукариотические гены находятся в ядре. Существуют клеточные структуры, обладающие собственной генетической информацией.

Митохондрии имеют кольцевые мт-ДНК в количестве 2–10 копий. Количество митохондрий в клетке может достигать 1000. Размер митохондриального генома различен у разных эукариот. У млекопитающих он мал, у грибов и растений значительно больше. Например, мт-ДНК человека содержит всего 16 569 п. н., а мт-ДНК дрожжей – 78 520 п. н. В какой-то степени наблюдается закономерность: уменьшение доли генетической информации митохондрий с повышением уровня организации. Это наводит на мысль, что генетическая организация митохондрий разных организмов должна иметь определенные различия.

Хлоропласты также имеют собственную кольцевую ДНК, но значительно большего размера (до 200 000 п. н.), что позволяет ей кодировать 100–130 белков. Число копий ДНК в хлоропласте может быть весьма значительным.

Митохондрии и хлоропласты имеют собственные системы синтеза белка и синтезируют ряд белков, поэтому их относят к так называемым полуавтономным структурам. Однако следует заметить, что более 95 % митохондриальных белков кодируются в ядре.

Некоторые структуры митохондрий и хлоропластов (ДНК, рибосомы, организация генома и др.) весьма похожи на аналогичные структуры прокариот. Это явилось причиной выдвижения симбиотической теории происхождения эукариотической клетки, согласно которой полуавтономные органеллы эволюционировали от бактерий-симбионтов (Маргелис Л., 1983). У этой теории есть многочисленные приверженцы, но есть и противники.

3.3. Структура хромосом

Каждая хроматида содержит одну молекулу ДНК, связанную с *белками-гистонами и негистоновыми белками*. В настоящее время принята нуклеосомная модель организации хроматина эукариот (Kornberg R., 1974; Olins A., Olins D., 1974).

Согласно этой модели, *белки-гистоны* (они практически одинаковы у всех эукариот) формируют особые глобулы из 8 молекул в каждой глобуле (по две молекулы гистонов *H2a*, *H2b*, *H3*, *H4*). Нить ДНК делает по два витка вокруг каждой глобулы. Структура, состоящая из гистонового октамера, обвитого участком ДНК (размером 140–160 п. н.), называется **нуклеосомой**. Такая укладка ДНК сокращает ее длину в 7 раз. Нуклеосомная модель получила название «бусинки на нитке». Положительно заряженные *гистоны* и отрицательно заряженная ДНК образуют относительно прочный ДНК-гистоновый комплекс.

Участок ДНК между нуклеосомами содержит *гистон H1*. Он играет важную роль в спирализации нуклеосомной нити и образовании второго уровня организации хромосом – винтообразной структуры соленоида. Последующая многоступенчатая укладка ДНК-гистоновой нити во многом остается областью, благодатной для различных гипотез. Один из вариантов изображен на рис. 3.2. Компактная упаковка генетического материала в хромосоме получила название процесса **компактизации хроматина**. Всего выделяют 4–5 уровней упаковки, начиная с нуклеосомного.

Степень компактизации хроматина различается в разных участках хромосом и зависит от периода клеточного цикла. Важную роль в этом процессе играют разнообразные *негистоновые белки*. Благодаря процессу компактизации, гигантские молекулы ДНК упакованы в клетке в небольшом объеме. Например, ДНК хромосом человека общей длиной около 1,8 м упакована в ядре диаметром менее 1 микрометра.

Необходимо отметить, что **хроматин** (вещество хромосом) у эукариот упакован неодинаково. Различают два типа хроматина: **эухроматин** (упакован менее плотно) и **гетерохроматин** (упакован более плотно). В свою очередь, гетерохроматин разделяют на два класса: структурный (или конститутивный) гетерохроматин (постоянно выявляемые участки) и факультативный гетерохроматин (участки обратимой компактизации эухроматиновых районов). Структурный гетерохроматин локализован в прицентромерных областях и некоторых других районах хромосом, он хорошо выявляется С-окраской. В интерфазе участки структурного гетерохроматина часто агрегируют друг с другом и образуют **хромоцентры**.

Считается, что гетерохроматин генетически неактивен в связи с высокой степенью конденсации, а эухроматин – активен. Но, с другой стороны, нахождение в эухроматине является недостаточным условием для экспрессии генов. Еще больше вопросов возникает при изучении функционирования гетерохроматина. Несмотря на многолетнюю историю интенсивного изучения структурно-функциональных особенностей разных видов хроматина, в этой проблеме остается много неясного.

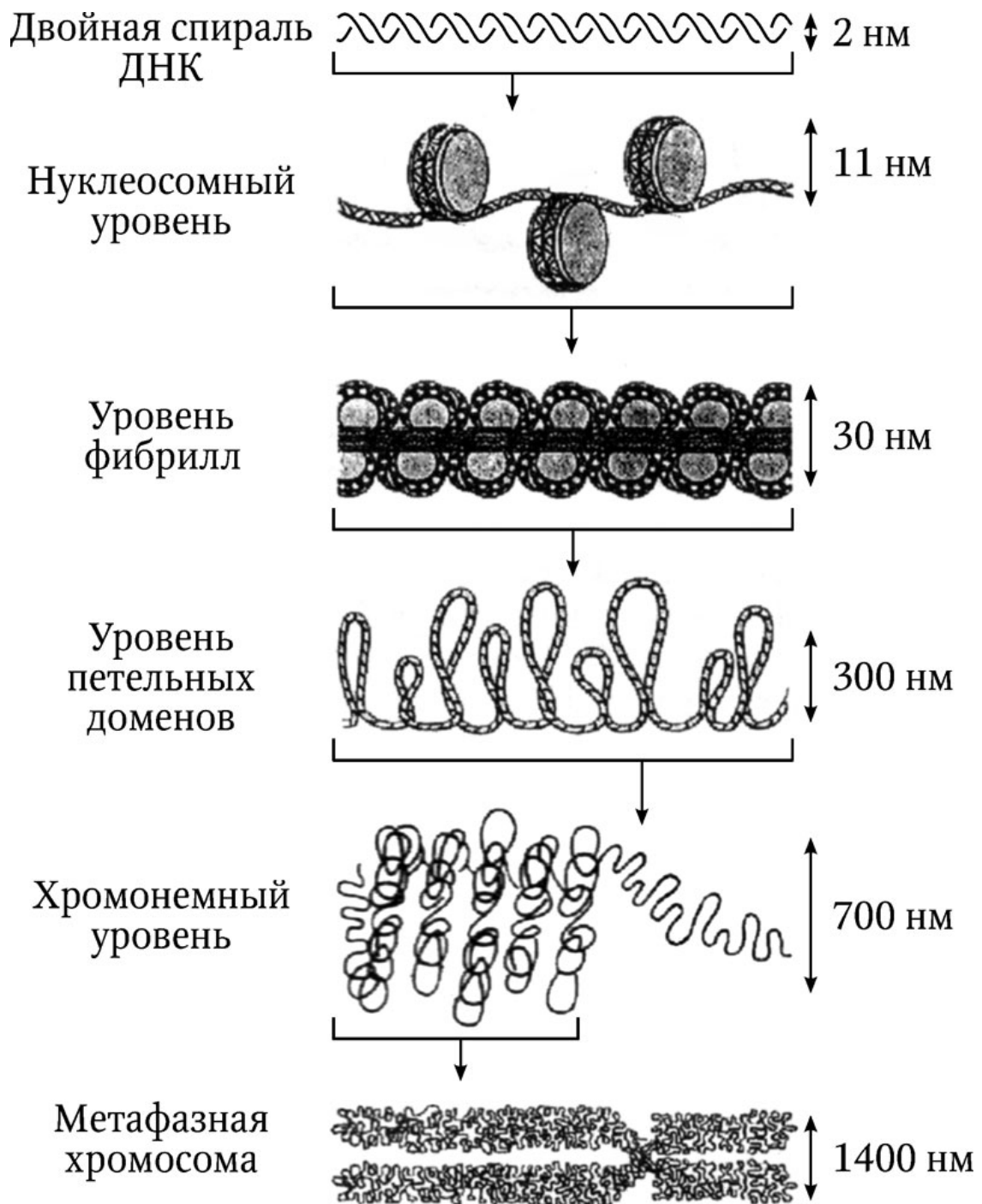


Рис. 3.2. Уровни организации хроматина эукариот

У некоторых организмов, наряду с постоянными хромосомами, в ядрах обнаружены дополнительные хромосомы – так называемые **В-хромосомы**. Часто они целиком состоят из гетерохроматина. Функции их до конца не понятны.

В природе наблюдаются случаи нетипичной структуры хромосом. Поскольку такие нетипичные хромосомы имеют крупные размеры, они служат удобной моделью для изучения генома.

Хромосомы типа «ламповых щеток» представляют собой растянутый и раскрученный вариант обычных хромосом ооцитов во время длительного мейоза. Лучше всего они изучены у амфибий, в связи с их особо крупными размерами. Длина таких хромосом в 30 раз превышает их длину в обычном состоянии. Хромосомы типа «ламповых щеток» полу-

чили свое название из-за наличия петель. Петли – это участки хромосомной нити, выступающие из более компактного материала и являющиеся местом активной транскрипции. В конце мейоза хромосомы типа «ламповых щеток» возвращаются к обычному состоянию.

Политенные хромосомы образуются в некоторых клетках в результате максимальной деспирализации и многократной репликации без последующего расхождения хромосом. Это явление называется **эндомитозом**. Перед эндомитозом гомологичные хромосомы соединяются попарно – конъюгируют. Такая конъюгация не характерна для других соматических клеток. Все политенные хромосомы кариотипа объединяются центромерами в общий хромоцентр. Лучше всего политенные хромосомы изучены у двукрылых насекомых (в том числе у классического объекта – дрозофилы), хотя встречаются и у некоторых других организмов.

Поскольку политенные хромосомы содержат более 1000 нитей, они в 1000 раз толще обычных хромосом и у них хорошо видны участки более плотной спирализации – диски. В геноме дрозофилы выявлено около 5000 дисков – все они пронумерованы и формируют цитологические карты хромосом. Каждый диск представляет собой самостоятельную функциональную единицу, содержащую от одного до нескольких генов. Во время экспрессии активные диски «вздуваются» и образуют **пuffy**, которые появляются и исчезают в определенной последовательности, в зависимости от активности генов на разной стадии онтогенеза.

Цитологический анализ хромосом этих двух типов заложил основы представлений о хромомерном принципе организации хромосом. **Хромомеры** – это участки временно конденсированной неактивной ДНК. Расположение хромомеров для каждой хромосомы относительно постоянно. Хромомеры могут деконденсироваться и переходить в активное состояние, формируя петли, на которых происходит синтез РНК.

3.4. Клеточный цикл и митоз

В основе индивидуального развития всех организмов лежит клеточное деление. Время существования клетки от деления до деления называется **клеточным (митотическим) циклом**. Величина его может сильно различаться для разных организмов и для разных стадий развития. Типичный митотический цикл эукариотической клетки состоит из 4 периодов (рис. 3.3).

Пресинтетический период (**G₁**) – наиболее длительный период клеточного цикла. Он характеризуется ростом клетки, накоплением РНК, АТФ, белков, необходимых для образования клеточных структур, подготовкой клетки к синтезу ДНК.

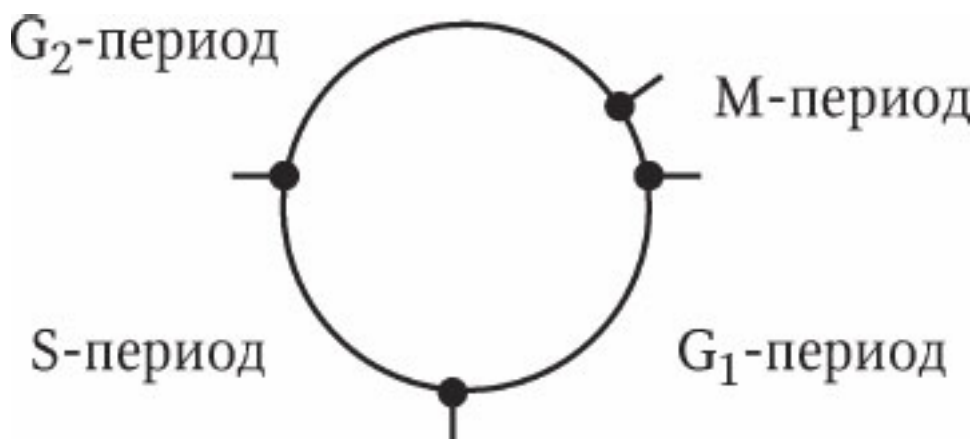


Рис. 3.3. Клеточный (митотический) цикл

Синтетический период (**S**) – период синтеза ДНК и репликации хромосом. В этот период происходит также интенсивный синтез гистонов, их перемещение в ядро, где они связываются с реплицированной ДНК. К концу периода каждая хромосома состоит из двух хроматид, имеющих идентичные копии молекулы ДНК. Таким образом, именно во время S-периода генетический материал клетки удваивается.

Постсинтетический период (**G₂**) – период формирования структур, необходимых для процесса деления клетки. Продолжается синтез РНК и белков. Запасается энергия в виде АТФ.

Периоды G₁, S, G₂ иногда объединяют под названием интерфаза, однако надо заметить, что термин этот несколько устаревший, возникший в далекие времена, когда механизм клеточного деления был не изучен.

Период митоза (**M**) – период деления генетического материала и образования двух новых клеток. Этот период занимает менее 10 % времени клеточного цикла.

Последовательность периодов клеточного цикла можно представить следующим образом:

$$G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow M.$$

Митоз – основной способ деления эукариотической клетки. В нем выделяют 4 следующие друг за другом фазы:

1. Профаза. Идет процесс прогрессивной спирализации хромосом. Исчезают ядрышки, разрушается ядерная мембрана. Образуется веретено деления, состоящее из микротрубочек. К концу про-фазы центриоли клеточного центра расходятся к полюсам клетки.

2. Метафаза. Хромосомы выстраиваются в экваториальной плоскости. В области центромеры они прикреплены к нитям веретена деления, но некоторые нити веретена проходят от полюса до полюса, не прикрепляясь к хромосомам.

3. Анафаза. Центромера делится пополам, и хроматиды начинают синхронно расходиться к полюсам клетки. С этого момента они становятся самостоятельными дочерними хромосомами. Большой теоретический интерес представляет механизм распределения хромосом, случайность или предопределенность этого процесса. Не совсем понятна роль веретена деления и центриолей. В конце анафазы на полюсах клетки группируются два идентичных хромосомных набора.

4. Телофаза. Завершается обособление двух кариотипов. Вокруг них образуются ядерные мембраны. Происходит деспирализация хромосом, формируются ядрышки. Распадается митотическое веретено деления. Завершает телофазу процесс разделения цитоплазмы – **цитокинез**, в котором главную роль играют структуры цито-скелета.

Данная схема митоза характерна для всех высших эукариот. Некоторые протисты и грибы имеют ряд особенностей процесса, не затрагивающих его сущность.

Основное биологическое значение митоза заключается в точном распределении генетического материала между дочерними клетками.

3.5. Мейоз

Современные представления о цитологических основах наследственности сформировались только после выяснения генетического смысла процесса мейотического деления клеток.

Мейоз – это процесс образования гаплоидных клеток, т. е. клеток, имеющих половинный набор хромосом. Его можно рассматривать как второй тип деления клеток. Мейоз также можно рассматривать и как специфичный вариант клеточной дифференцировки. Таким способом образуются половые клетки (гаметы) и споры.

Гамета – это клетка, способная сливаться с другой гаметой с образованием диплоидной клетки (зиготы), дающей новый организм.

Спора – это клетка, способная самостоятельно развиваться в новый организм.

В результате процесса мейоза из одной диплоидной клетки образуется 4 гаплоидных (гаметы или споры). У большинства организмов мейоз протекает принципиально сходно. Он состоит из двух последовательных делений: редукционное деление (мейоз-1) и эквационное деление (мейоз-2). В каждом из них различают 4 фазы: профазу, метафазу, анафазу и телофазу. Таким образом, весь процесс мейоза условно можно разбить на 8 этапов, плавно переходящих один в другой. Если другие пути на специализацию начинаются после М-периода клеточного цикла, то мейоз начинается после S-периода, т. е. после репликации хромосом.

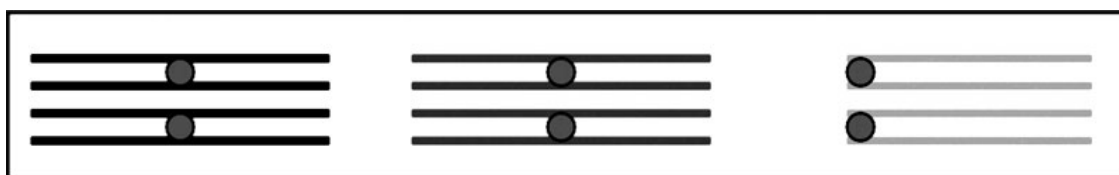


Рис. 3.4. Синапсис гомологичных хромосом с образованием бивалентов в профазе мейоза

Профаза-1. Наиболее сложная, длительная и важная стадия мейоза. Помимо процессов, аналогичных процессам профазы митоза (спирализация хромосом, разрушение ядерной мембраны, исчезновение ядрышка, образование веретена деления), определяющее значение для всего последующего процесса имеет конъюгация гомологичных хромосом – **синапсис**. Соединенные пары гомологов называются **бивалентами** (рис. 3.4).

Гомологичные хромосомы связывает особая структура, образованная из белков карิโอплазмы – **синаптонемный комплекс (СК)**. В бивалентах гомологичные хромосомы могут обмениваться гомологичными участками. Такой процесс называется **кроссинговером**. Механизм кроссинговера довольно сложен. Кроссинговер вносит большой вклад в повышение генетического разнообразия, играет важную эволюционную роль и активно изучается на протяжении всей истории генетики. Однако до сих пор он сохраняет свои загадки.

В связи с длительностью и многообразием процессов профазы-1 ее обычно подразделяют на 5 подстадий.

Лептотена – начало спирализации и уплотнения хромосом.

Зиготена – начало (с отдельных участков) и завершение синапсиса гомологичных хромосом. Происходит формирование СК.

Пахитена – укорочение и утолщение бивалентов (стадия толстых нитей).

Диплотена – гомологичные хромосомы бивалентов начинают расходиться (разрушается СК), но они связаны в нескольких зонах контакта – **хиазмах**. Число хиазм в биваленте

может быть различным (обычно 2–3), в длинных хромосомах больше, чем в коротких. Хиазмы часто показывают, что между хроматидами происходит кроссинговер.

Диакинез – хромосомы достигают максимальной спирализации. Исчезают хиазмы, и к концу диакинеза хромосомы остаются связанными только в теломерных участках.

В конце профазы-1 центриоли расходятся к полюсам клетки.

Метафаза-1. Завершается формирование веретена деления. Биваленты концентрируются в экваториальной плоскости клетки.

Анафаза-1. Гомологичные хромосомы расходятся к полюсам клетки. Каждая хромосома состоит из двух хроматид, соединенных общей центромерой.

Телофаза-1. Обычно очень короткая. У полюсов клетки группируются гаплоидные наборы хромосом, в которых представлен только один из пары гомологов. Восстанавливаются структура ядра и ядерная мембрана. Происходит частичная деспирализация хромосом. В конце телофазы-1 наступает цитокинез и образуются две клетки с гаплоидным набором хромосом.

После телофазы-1 вновь образованные клетки сразу вступают в мейоз-2, который проходит по типу обычного митоза.

Профаза-2. Частично деспирализованные хромосомы хорошо различимы. Начинается процесс обратной спирализации хромосом. Разрушается ядерная мембрана, формируется веретено деления, центриоли начинают расходиться к полюсам клетки.

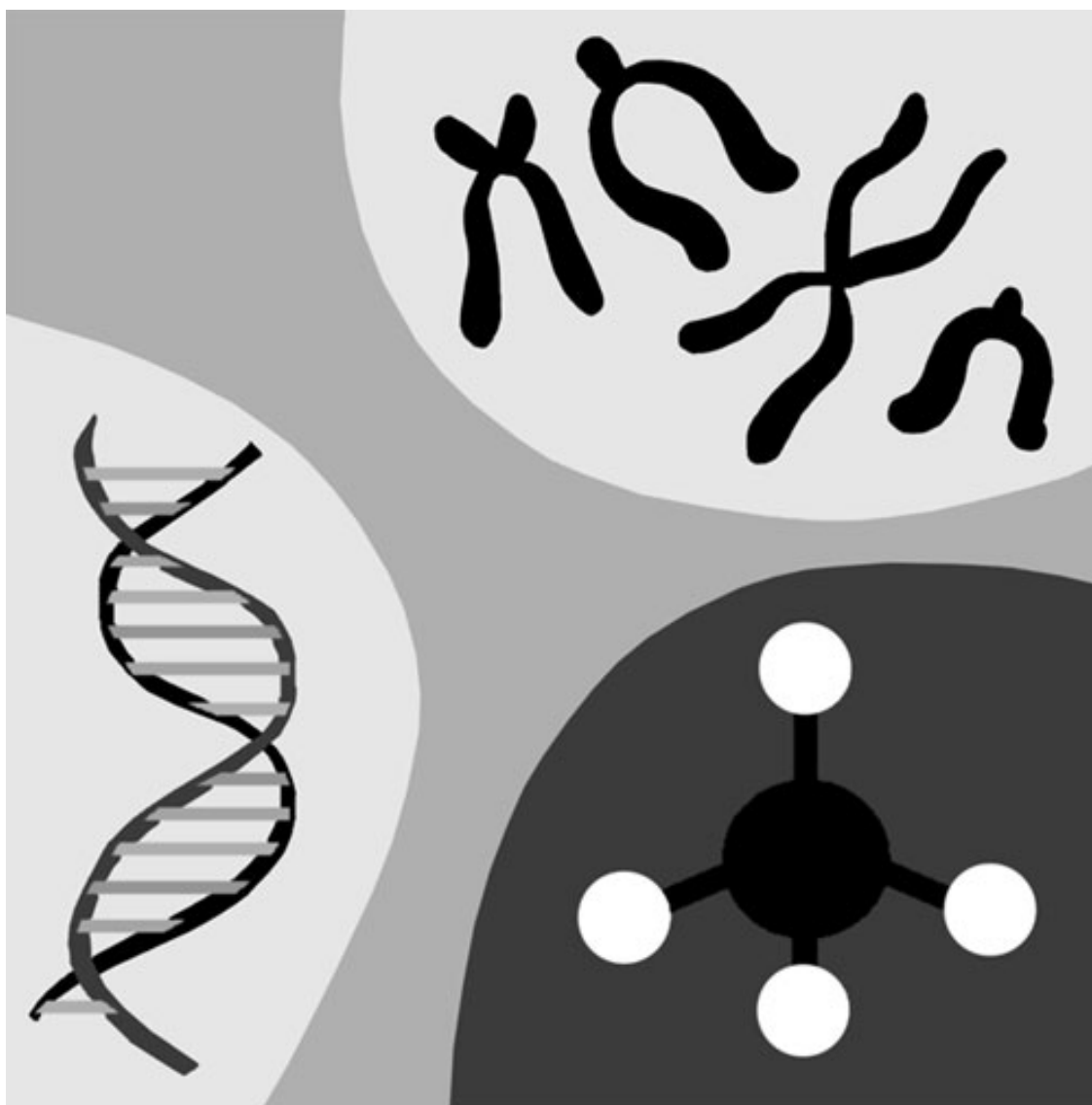
Метафаза-2. Хромосомы выстраиваются в экваториальной плоскости. Центромеры прикрепляются к микротрубочкам образованного веретена деления.

Анафаза-2. Происходит разделение центромер, и каждая хроматида становится самостоятельной хромосомой. Дочерние хромосомы направляются к полюсам клетки.

Телофаза-2. Формируются новые ядра с гаплоидным набором хромосом. Хромосомы деконденсируются. Наступает цитокинез.

Основное биологическое значение мейоза заключается в обеспечении постоянства числа хромосом на протяжении поколений при половом размножении. Важным следствием мейоза является обеспечение генетического разнообразия гамет в результате рекомбинации хромосом и кроссинговера.

Механизм распределения неядерных генетических структур (митохондрий, хлоропластов) при митозе и мейозе пока неизвестен.



Глава 4. Закономерности наследственности

Ключевой проблемой биологии, по-видимому, можно считать вопрос о том, как увековечивает свой опыт живая материя.

М. Дельбрюк (1906–1981), американский генетик, лауреат Нобелевской премии 1969 г.

Общебиологическое значение генетики обусловлено тем, что законы наследственности справедливы для всех организмов. Понятия, сформировавшиеся при изучении закономерностей наследования, являются базовыми для всех разделов генетики.

4.1. Основные генетические понятия и символика

Основы генетической терминологии были заложены еще во времена «классической» генетики, до эры молекулярной биологии. Одним из фундаментальных понятий генетики со времени ее становления было понятие единицы наследственности. Г. Мендель называл эти единицы «задатками». В 1909 г. датский генетик В. Иоганнсен предложил термин **ген**. В рамках классической генетики ген рассматривался как элементарная структура, кодирующая отдельный признак. В настоящее время понятие гена существенно расширилось и изменилось (мы вернемся к нему в разделе молекулярной генетики).

Варианты одного гена, возникающие в результате изменений (мутаций) получили название **аллелей**. Количество аллельных генов в популяции какого-либо вида может быть любым, но у конкретного организма число аллелей конкретного гена всегда равно двум – по числу гомологичных локусов гомологичных хромосом. Если в популяции количество аллелей какого-либо гена больше двух, то к такому гену применимо понятие множественного аллелизма.

Базовые понятия «ген» и «аллель» позволили дать определения другим важнейшим генетическим понятиям:

Генотип – совокупность аллелей организма.

Генофонд – совокупность аллелей популяции.

Гомозигота – организм, который имеет два одинаковых аллеля анализируемого гена.

Гетерозигота – организм, который имеет два разных аллеля анализируемого гена.

Фенотип – совокупность внешних признаков организма (т. е. таких, которые мы можем наблюдать – морфологических, физиологических, поведенческих).

Понятия «аллель», «генотип», «фенотип» были предложены В. Иоганнсенем в 1909 г. вместе с понятием «ген», а понятия «гомозигота» и «гетерозигота» были введены У. Бэтсоном в 1902 г. Следует заметить, что термины «генотип» и «фенотип» в генетическом анализе условно применяются по отношению к ограниченному числу анализируемых генов (а не только по отношению к генам и признакам целого организма), и даже по отношению к одному гену и контролируемому им признаку.

Введенный в 1920 г. немецким ученым Г. Винклером термин **геном** стал характеристикой целого вида организмов, а не конкретной особи. Это знаменовало в дальнейшем рождение нового этапа развития генетики. К 1980-м годам XX века сформировалось новое направление – **геномика**, как наука о геномах. Дать четкое определение понятию геном весьма сложно. Первоначально геном характеризовали как совокупность генных локусов гаплоидного набора. Однако сами гены занимают относительно небольшую часть генома, хотя и составляют его основу. Большую часть занимают межгенные участки, где есть области с регуляторной функцией, а также районы с пока не выясненным назначением. Регуляторные участки, неразрывно связанные с генами, являются своего рода «инструкциями», определяющими работу генов на разных этапах развития организма. Поэтому геномом в настоящее время называют всю совокупность ДНК клетки, характерную для ДНК вида. Столь подробное отступление связано с важностью этого понятия на современном этапе развития генетики (Сингер М., Берг П., 1998).

В современной генетике иногда применяют понятие об элементарных признаках – фенах (по аналогии с генами). **Фен** – это дискретный, генетически обусловленный признак организма. Фенами могут быть морфологические, биохимические, поведенческие признаки, если для них показано генетическое наследование. Однако необходимо отметить, что в определении понятия фена у генетиков нет единого мнения. Особое затруднение вызывает определение дискретности фена.

Система обозначений генетики развивалась вначале без твердых правил. В дальнейшем ее принципы стабилизировались.

Гены обозначаются буквами латинского или греческого алфавита. Доминантные аллели обычно записывают заглавными буквами, а рецессивные – строчными. Иногда символом служат несколько букв – сокращение слова, обозначающего контролируемый признак (*vg* – от *vestigial wings*, *st* – от *scarlet*).

В случае множественного аллелизма разные аллели обозначаются верхним индексом (c^1 , c^2 , c^3 ... или c^{ch} , c^a , c^h ...). Для полимерных генов применяется цифровое обозначение нижним индексом (a_1 , a_2 , a_3).

Наиболее распространенный аллель, или, как его первоначально называли, аллель дикого типа, который обычно бывает доминантным для всех остальных аллелей, обозначают либо заглавной буквой (единственный среди других аллелей), либо индексом + (B^+ , c^+ , e^+ , st^+). Изредка в природе встречаются доминантные мутации – они обычно обозначаются сочетанием букв, начиная с прописной (например, мутация *Var* доминантна по отношению к аллелю дикого типа B^+).

При рассмотрении сцепленных генов используют знак «/». При этом, если аллели двух рассматриваемых генов находятся на одной хромосоме, говорят о *цис-положении* (AB/ab), а если на разных – о *транс-положении* (Ab/aB).

Применяют и специальные символы:

P – родители;

G – гаметы;

F – поколения (F_1 , F_2 , F_3);

x – знак скрещивания;

♂ – знак мужского пола;

♀ – знак женского пола.

4.2. Генетический анализ

Совокупность методов изучения наследственности получила название «генетический анализ». Его основа – гибридологический метод, разработанный Г. Менделем. С открытия законов наследования Г. Менделем и начинается история генетики. Не меньшая заслуга в становлении этой науки принадлежит Т. Моргану и его школе. Можно считать, что эти ученые заложили фундамент генетики как науки.

Гибридологический метод, разработанный Г. Менделем, показал, что родительские черты не смешиваются в потомстве, а передаются как независимые признаки. В литературе результаты работ Г. Менделя получили названия «законов», хотя он сам не выдвигал их четких формулировок.

1-й закон – закон единообразия гибридов первого поколения или закон доминирования. *При скрещивании чистых линий все потомство первого поколения единообразно по исследуемому признаку.* Признак, который проявлялся у потомков, стали называть **доминантным**, признак, который не проявлялся, – **рецессивным**.

2-й закон – закон расщепления гибридов во втором поколении. *Во втором поколении соотношение частоты проявления доминантного и рецессивного признаков составляет 3:1.*

3-й закон – закон независимого наследования признаков. *Расщепление по каждой паре признаков идет независимо от других пар признаков.*

1-й и 2-й законы Менделя были выведены при скрещивании организмов, различающихся по одному признаку (моногибридное скрещивание), а 3-й закон – по нескольким признакам (полигибридное скрещивание).

В современном понимании законы Г. Менделя показывают случайный характер распределения аллелей в гаметы во время гаметогенеза и их объединения при оплодотворении. Биологический механизм мейоза дает объяснение открытым Г. Менделем закономерностям. Во время мейоза аллели, определяющие альтернативные признаки, расходятся в разные половые клетки, поэтому каждая гамета имеет только один аллель («правило чистоты гамет»). При оплодотворении происходит объединение гаплоидных хромосомных наборов, поэтому каждый ген в организме представлен в двух вариантах – в отцовской и материнской хромосоме.

Заслуга Г. Менделя проявилась в том, что он выдвинул математически обоснованную и проверяемую гипотезу наследования признаков. Объективно оценить, насколько полученный результат соответствует проверяемой гипотезе, позволяет статистика. В настоящее время сформировалась особая наука – биометрия, занимающаяся математической обработкой биологических данных. Современная генетика наиболее тесно из биологических наук интегрирована с биометрией.

Для проверки истинности своей гипотезы Г. Мендель применил так называемое анализирующее скрещивание доминантной и рецессивной форм. Рецессивная форма (всегда гомозигота) как бы «анализирует» по соотношению потомства генотип формы с доминантным признаком, которая может быть и гомозиготой, и гетерозиготой.

Анализ различных генотипических классов при гибридологическом анализе облегчает пользование решеткой Пеннета (рис. 4.1). Р. Пеннет (1875–1967) – известный английский генетик, впервые предложивший этот метод для гибридологического анализа. Ему же принадлежит термин «менделизм».

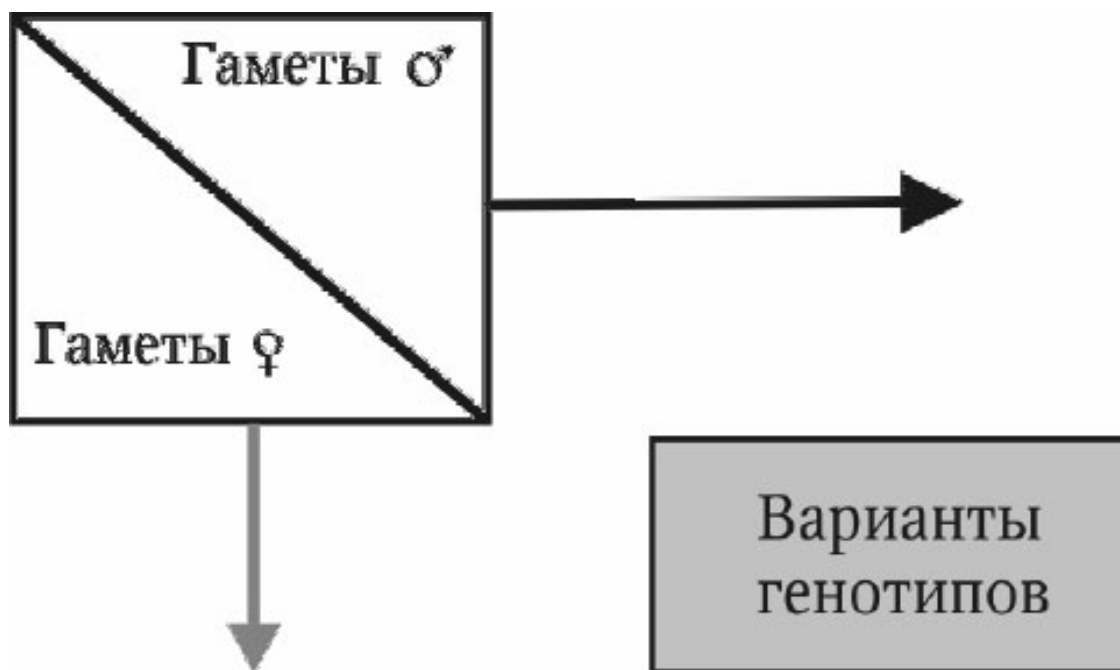


Рис. 4.1. Решетка Пеннета

Число возможных вариантов гамет, генотипов и фенотипов легко рассчитать по специальным формулам, в которых n – число гетерозиготных локусов:

- число вариантов гамет – 2^n ;
- число вариантов генотипов – 3^n ;
- число вариантов фенотипов при полном доминировании – 2^n .

В результате работ американского генетика Т. Моргана и его школы сформировалась **хромосомная теория наследственности**, суть которой состоит в следующем:

1. Гены располагаются в хромосомах в линейной последовательности.
2. Каждая хромосома представляет группу сцепленных генов.
3. Каждый ген занимает в хромосоме определенное место – локус.

Локус – это участок расположения гена на хромосоме. Хромосомы содержат последовательности генных локусов, причем у гомологичных хромосом эти последовательности одинаковые.

Поскольку число генов в организме несоизмеримо больше числа хромосом, понятно, что каждая хромосома любого организма несет много генов. Гены, расположенные на одной хромосоме, являются **сцепленными**. Аллели сцепленных генов наследуются совместно.

Однако сцепление не является абсолютным. В результате кроссинговера сцепленные гены могут быть разъединены и при мейотическом делении они оказываются в разных гаметах. Такие гаметы называются кроссоверными. Поскольку кроссинговер является обязательным процессом и происходит в каждой паре гомологичных хромосом, А. Стертевант выдвинул гипотезу, что частота кроссинговера на участке между генами, локализованными на одной хромосоме, может служить мерой расстояния, на котором они находятся друг от друга. Это предположение подтвердилось. Чем дальше расположены друг от друга гены на хромосоме, тем выше вероятность кроссинговера между ними. Показатели частоты кроссинговера стали использовать для определения расположения генов на хромосоме и составления **генетических карт**, что стало одним из ведущих направлений генетического анализа.

4.3. Взаимодействие генов

В организме одновременно функционирует множество генов. В процессах реализации генетической информации в признак возможны многочисленные «пункты» взаимодействия разных генов на уровне биохимических реакций. Такие взаимодействия неизбежно отражаются на формировании фенотипа.

Аллельные гены определяют альтернативные признаки, так как лежат в гомологичных локусах гомологичных хромосом. Между аллелями гетерозиготы возможны определенные взаимодействия, лежащие в основе проявления признака в фенотипе. Известны три основные формы межаллельных взаимодействий.

Полное доминирование – в гетерозиготе один аллель (доминантный) подавляет проявление второго аллеля (рецессивного).

Неполное доминирование – в гетерозиготе наблюдается промежуточное проявление признаков аллелей.

Кодоминирование – независимое проявление аллелей в гетерозиготе.

В некоторых случаях механизм взаимодействия аллелей расшифрован. Лучше всего их взаимоотношения иллюстрируют белки-ферменты. Данные биохимической генетики показывают, что явление доминирования часто связано с активностью определенного фермента.

Менее понятно явление моногенного гетерозиса, когда в гетерозиготе признак проявляется сильнее, чем в гомозиготе по доминантному аллелю. **Гетерозис** – явление превосходства гибридов над обеими родительскими формами. Феномен гетерозиса интенсивно изучался в связи с его важной ролью для селекции. Это явление весьма сложное и неоднозначное. Неоднозначно понятие «превосходство», так как гетерозис проявляется на репродуктивном, соматическом и адаптивном уровнях. Проявления на разных уровнях могут быть противоположной направленности (например, «улучшение» соматических показателей может сопровождаться «ухудшением» адаптивных). Неоднозначны сами понятия «улучшение», «ухудшение», поскольку они не имеют четких критериев и их применение крайне субъективно. Существует несколько теорий, объясняющих природу гетерозиса.

Феномен моногенного гетерозиса, когда показана зависимость признака от одной аллельной пары, является только одним аспектом теории гетерозиса. По предложению Ф. Добжанского это явление получило название **сверхдоминирования**. Оно имеет большое значение для эволюционной теории, поскольку демонстрирует преимущество гетерозигот в популяциях. Однако это понятие скорее применимо к адаптивному уровню, поэтому до выяснения генетических механизмов сверхдоминирования рассматривать его как особый вид межаллельных взаимодействий преждевременно.

В живых организмах часто взаимодействуют не только аллели одного гена, но и аллели разных генов, давая самые различные варианты расщепления. Различают три основных типа взаимодействия неаллельных генов.

Комплементарность – взаимодействие разных доминантных аллелей обуславливает появление нового признака.

По типу комплементарности обычно взаимодействуют гены, контролирующие разные этапы одного и того же метаболического пути. Однако для некоторых морфологических признаков биохимический механизм реализации неизвестен.

Эпистаз – один ген подавляет проявление другого, неаллельного ему гена.

Гены, подавляющие действие других генов, называются эпистатическими (или генами-супрессорами). Возможны два варианта эпистаза: *доминантный эпистаз* – эпистатический ген является доминантным в своей аллельной паре и *рецессивный эпистаз* – эпистатический ген является рецессивным в своей аллельной паре.

Полимерия – однозначное действие неаллельных генов. Полимерия связана с контролем признака несколькими неаллельными генами. Полигенный контроль весьма широко распространен в генетике. Полимерные гены обычно обозначаются одинаковыми буквами с нижним индексом – A_1 , A_2 , A_3 и т. д.

Полимерия также встречается в двух вариантах. При *кумулятивной полимерии* интенсивность признака пропорциональна числу доминантных аллелей среди полимерных генов, а при *некумулятивной полимерии* разные полимерные гены дублируют друг друга и для проявления признака достаточно наличия одного из доминантных аллелей.

Многочисленные случаи взаимодействия генов заполняют основной объем всех задачников по генетике. В типичном случае при скрещивании дигетерозигот при взаимодействии генов образуются самые различные отношения фенотипических классов в поколениях – 9: 3: 4; 9: 7; 13: 3; 12: 3: 1; 15: 1 и другие. Генетический анализ показывает, что все они являются видоизменением классической менделевской формулы дигибридного расщепления 9: 3: 3: 1. Решение большого количества задач по генетике является необходимым этапом в подготовке студентов, изучающих генетику.

Словосочетание «взаимодействие генов» несколько условно, так как обычно взаимодействуют не сами гены, а их продукты. Однако нельзя согласиться с термином «взаимодействие фенов», который неточно отражает смысл явления. На мой взгляд, в учебной литературе лучше оставить традиционный термин «взаимодействие генов» (аллельных и неаллельных).

4.4. Взаимодействие генотипа и среды

Природа проявления действия генов намного сложнее, чем в описанных выше вариантах. Рассматривая действие генов и их аллелей, необходимо учитывать влияние внешней среды на проявление признаков, а также модифицирующее действие других генов.

Практически не встречается однозначное соответствие между геном и фенотипом. Справедливость этого положения подтверждает явление множественного действия генов – **плейотропия**, т. е. влияние гена на несколько признаков. Плейотропное действие гена часто зависит от того, на какой стадии онтогенеза он проявляется: чем раньше ген проявляется, тем более выражен его плейотропный эффект. Некоторые генетики считают, что все гены в той или иной степени являются плейотропными.

Другое явление, демонстрирующее сложность межгенных взаимодействий, – это наличие **генов-модификаторов**. Генетический анализ показал, что кроме «основных» генов, определяющих проявление признака, существуют гены-модификаторы, влияющие на его проявление. До конца не понятно, являются ли они специальной группой генов по отношению к данному конкретному признаку или их действие обусловлено плейотропным эффектом.

Одни гены почти не проявляют вариабельности в своем фенотипическом проявлении, другие характеризуются высокой степенью изменчивости. Для характеристики проявления генов в фенотипе также используются специальные термины.

Пенетрантность – проявляемость гена в фенотипе. Количественно выражается вероятностью фенотипического проявления определенного признака, кодируемого доминантным геном или рецессивным геном в гомозиготном состоянии. Если пенетрантность аллеля А равна 100 %, значит он проявляется у всех особей-носителей аллеля А.

Экспрессивность – степень выраженности признака в фенотипе. Может быть выражена количественно (но не всегда) в зависимости от отклонения признака от какой-либо стандартной величины (обычно от признака аллеля дикого типа).

Пенетрантность и экспрессивность особенно наглядно демонстрируются студентам примерами из области медицинской генетики. Различные заболевания могут проявляться и не проявляться, а в случае проявления могут быть выражены в самой разной степени: от крайне тяжелой до практически неощутимой формы.

Все вышесказанное свидетельствует о том, что генотип – это система взаимодействующих генов, а фенотип – результат взаимодействия генов в конкретных условиях внешней среды. Пределы, в которых может изменяться фенотип при неизменном генотипе, различны для разных признаков. Именно генотип определяет спектр возможных фенотипов. Эту способность генотипа определяет такая важнейшая характеристика, как норма реакции.

Норма реакции – это диапазон проявлений генотипа. Некоторые признаки имеют однозначную норму реакции или варьируют незначительно. Жесткое генетическое закрепление признаков возникает в тех случаях, когда широкая норма реакции неадаптивна (например, строение глаза). Многие признаки имеют широкую норму реакции. К их числу относятся поведенческие признаки, что имеет особое значение для психологии, этологии, генетики поведения (рис. 4.2).



Рис. 4.2. Поведенческие признаки характеризуются особо широкой нормой реакции

Непонимание этой закономерности послужило не только причиной затянувшегося спора по природе поведения человека между гуманитариями и естественниками, но и причиной абсурдных попыток «переделки» человека, трагических «революций» в истории общества, приписывания несуществующих возможностей воспитанию. Да, поведение лабильно, способно видоизменяться, но *только в пределах нормы реакции*. Развитие поведенческих наук показало, что возможности влияния значительно меньше, чем представлялось ранее, а «власть» генотипа, наоборот, значительно больше, в том числе и в поведении человека. Решающий вклад в понимание природы поведения человека внесла этология, с основными положениями которой мы познакомимся ниже.

Другим важным понятием генетики поведения является наследуемость. **Наследуемость** – это степень фенотипической изменчивости признака, обусловленная генотипом. Термин «наследуемость» ввел американский генетик Дж. Лаш в начале 1940-х гг.

В связи с широким применением этого термина в генетике человека на нем следует остановиться особо. Поскольку мерой изменчивости признака служит дисперсия, наследуемость (иногда говорят – коэффициент наследуемости) представляет собой отношение генотипической дисперсии к фенотипической дисперсии:

$$H = V_G / V_P.$$

В свою очередь, фенотипическая дисперсия вычисляется по формуле:

$$V_P = V_G + V_E,$$

где H – коэффициент наследуемости; V_P – фенотипическая дисперсия признака; V_G – генотипическая дисперсия: изменчивость признака, связанная с изменчивостью генотипа; V_E – средовая дисперсия: изменчивость признака, связанная с изменчивостью среды.

Если признак можно выразить количественно, то измерение фенотипической дисперсии через сумму квадратов отклонений от среднего значения по стандартной формуле дисперсии обычно не представляет трудностей.

Труднее определить величину генотипической дисперсии. На модельных объектах у животных приблизительную величину генотипической дисперсии определяют, сравнивая инбредную ($V_{PI} \approx V_E$) и гетерогенную популяции ($V_{P2} = V_G + V_E$). Тогда $V_G = V_{P2} - V_{PI}$. Многочисленные факторы влияют на показатели наследуемости, что обуславливает введение различных методик расчета.

Необходимо отметить, что наследуемость измеряет не степень обусловленности признака генотипом, а степень фенотипической изменчивости, обусловленную генотипической изменчивостью. Чем гомогеннее популяция, тем ниже в ней коэффициент наследуемости, а значит, менее перспективен отбор по изучаемому признаку.

Показатели наследуемости справедливы только для определенной среды, в которой они были получены, и в иных средах эти показатели будут другими. Разными будут показатели наследуемости и для разных генотипов в одной среде. Свойство генотипа определять параметры изменчивости фенотипа в различных внешних средах получило название **ГС-взаимодействие** («генотип-среда»-взаимодействие). Наглядным примером могут служить многочисленные эксперименты на животных по обучению прохождения лабиринта на скорость. Линии «умных» и «глупых» крыс, демонстрируя четкое различие показателей в обычной среде, давали почти одинаковые результаты в «хорошей» и «плохой» среде.

ГС-взаимодействия применительно к человеку будут рассмотрены далее.

4.5. Генетика пола и сцепленное с полом наследование

Генетический механизм определения пола в природе обусловлен генами, локализованными на особых **половых хромосомах**, имеющихся в кариотипе. Пол, у которого в кариотипе одинаковые половые хромосомы, называется гомогаметным, а пол, у которого в кариотипе разные половые хромосомы, – гетерогаметным. Неполовые хромосомы кариотипа называются **аутосомами**.

Морфологически различающиеся половые хромосомы представляют собой пару гомологов, поскольку имеют гомологичный участок, что позволяет им конъюгировать в мейозе. Однако гомологичный участок половых хромосом гетерогаметного пола обычно очень мал, поэтому большинство их аллелей присутствуют в генотипе в единственном числе. Наличие только одного аллеля в генотипе диплоидного организма называется **гемизиготой**.

В природе встречаются разные варианты хромосомного определения пола. Чаще гетерогаметным полом является мужской, а гомогаметным – женский, что наблюдается у млекопитающих (рис. 4.3).

У птиц (рис. 4.4) гетерогаметным полом является женский (WZ), а гомогаметным – мужской (ZZ). У некоторых насекомых самцы и самки могут различаться числом половых хромосом (либо две одинаковые, либо одна). Наконец, у пчел самки диплоидны, а самцы – гаплоидны (возникают путем партеногенеза из неоплодотворенных яйцеклеток).



Рис. 4.3. У млекопитающих гетерогаметным полом является мужской, а гомогаметным – женский

Кариотип человека включает 44 аутосомы и 2 половые хромосомы – у женщин XX, у мужчин XY. Однако половой кариотип не исчерпывает вопрос детерминации пола. Этот вопрос далее рассмотрен отдельно.

Половые хромосомы всегда несут различные гены, не связанные с формированием пола (например, цвет глаз у дрозофилы). Наследование генов, локализованных на половых

хромосомах, получило название **сцепленного с полом наследования**. Такие гены обычно обозначают в виде верхнего индекса соответствующей половой хромосомы (X^A , X^B , Y^{c+} и т. д.).



Рис. 4.4. У птиц гетерогаметным полом является женский, а гомогаметным – мужской

У млекопитающих X-хромосома имеет довольно много генов, а Y-хромосома, наоборот, мало. Так, у человека, по различным данным, X-хромосома несет более 700 генов, а Y-хромосома – около 80. У самцов рецессивные гемизиготные гены X-хромосомы могут проявлять свой фенотипический эффект. У самок также одна из двух X-хромосом подвергается гетерохроматизации в раннем эмбриогенезе и инактивируется. Биологический смысл этого явления получил объяснение в гипотезе М. Лайон через механизм «дозовой компенсации», приводящий в соответствие дозы генов X-хромосом у разных полов. Процесс гетерохроматизации X-хромосом носит случайный характер, поэтому в разных клетках женского организма инактивированы разные X-хромосомы (либо отцовская, либо материнская), а значит, могут функционировать разные аллели гомологичных генов.

В генетике пола выделяют также такое понятие, как **наследование, ограниченное полом**. Оно обусловлено генами, локализованными на аутосомах, но фенотипически проявляющимися у разных полов по-разному.

Формирование половых признаков, полового поведения – это сложный, многоступенчатый процесс, происходящий во время онтогенеза. Подробно он рассматривается в курсе биологии развития.



Глава 5. Изменчивость

*Храбреца не разыгрывай перед судьбой,
Каждый миг она может покончить с тобой.
Твой доверчивый рот, услаждая халвою,
Что ей стоит подсыпать отравы любой?*

Омар Хайям (1048–1123), персидский философ и поэт

Всем живым организмам свойственна изменчивость, под которой понимают свойство приобретать новые признаки. Изменения в генетическом материале организмов служат основой разнообразия жизни на Земле.

В отечественной традиции принято рассматривать генотипическую (наследственную) и модификационную (ненаследственную) изменчивость в едином разделе генетики. Среди генотипической изменчивости выделяют мутационную и особую комбинативную изменчивость – процесс формирования новых комбинаций генов.

В западной литературе эти явления чаще рассматриваются в самостоятельных разделах: «мутации», «рекомбинации», «модификации». Понятие «изменчивость» употребляется обычно при анализе эволюционной теории.

5.1. Мутации

Теория мутаций составляет одну из основ генетики. Ее основные положения были разработаны голландским ученым Г. де Фризом еще в начале XX в.

Мутации – это наследственные изменения генетического материала. Они характеризуются как редкие, случайные, ненаправленные события. Большая часть мутаций приводит к различным нарушениям нормального развития, некоторые из них летальны. Однако вместе с тем именно мутации являются исходным материалом для естественного отбора и биологической эволюции.

Частота мутаций возрастает под действием определенных факторов – **мутагенов**, способных изменять материал наследственности. В зависимости от их природы мутагены делятся на физические (*ионизирующее излучение, УФ-излучение и др.*), химические (*большое число различных соединений*), биологические (*вирусы, мобильные генетические элементы, некоторые ферменты*). Весьма условно деление мутагенов на эндогенные и экзогенные. Так, ионизирующее излучение, помимо первичного повреждения ДНК, образует в клетке нестабильные ионы (*свободные радикалы*), способные вторично вызывать повреждения генетического материала. Многие физические и химические мутагены являются также **канцерогенами**, т. е. индуцируют злокачественный рост клеток.

Частота мутаций подчиняется распределению Пуассона, применяемому в биометрии, когда вероятность отдельного события очень мала, а выборка, в которой может возникнуть событие, велика. Вероятность мутаций в отдельном гене довольно низкая, однако число генов в организме велико, а в генофонде популяции – огромно.

В литературе можно встретить различные классификации мутаций: по проявлению в гетерозиготе (*доминантные, рецессивные*), по иницирующему фактору (*спонтанные, индуцированные*), по локализации (*генеративные, соматические*), по фенотипическому проявлению (*биохимические, морфологические, поведенческие, летальные и др.*). На мой взгляд, эти показатели представляют собой скорее рабочие характеристики конкретных мутаций, а не основу для классификации.

Классифицируются мутации по характеру изменений генома. По этому показателю выделяют 4 группы мутаций, каждая из которых имеет многочисленные разновидности.

Генные мутации представляют собой изменения нуклеотидного состава ДНК отдельных генов. Мутационные изменения генов могут происходить в одной точке (*односайтовые мутации*) либо в нескольких разных точках (*многосайтовые мутации*). Термин «**сайт**» в генетике подразумевает определенное место в цепи молекулы ДНК. Современные методы молекулярной генетики позволили определить два основных процесса формирования генных мутаций: замена нуклеотидов и сдвиг рамки считывания, каждый из которых имеет свои варианты (рис. 5.1).

Транзиции – при замене сохраняется месторасположение пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов ($AT \rightarrow GC, GC \rightarrow AT$ и т. п.).

Трансверсии – при замене пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды меняются местами ($AT \rightarrow CG, AT \rightarrow TA$ и т. п.).

Мутации вследствие сдвига рамки считывания встречаются более часто. Они проявляются в двух вариантах: инсерция (вставка) и делеция (утеря) одного или нескольких нуклеотидов. Необходимо отметить, что вставка сдвигает рамку считывания в одном направлении, а делеция – в противоположном.



Рис. 5.1. Генные мутации

Механизм возникновения генных мутаций наиболее детально изучен у вирусов и бактерий. Согласно концепции американского генетика Р. фон Борстела, генные мутации возникают в результате ошибок «трех Р»: репликации, репарации и рекомбинации.

В процессе репликации возможна замена нуклеотидов вследствие некоторой неоднозначности принципа комплементарности. Азотистые основания нуклеотидов ДНК могут существовать в нескольких таутомерных формах. **Таутомеризация** – это изменение положения водорода в молекуле, меняющее ее химические свойства. Некоторые таутомеры нуклеотидов меняют способность формировать водородные связи с другими нуклеотидами. У аналогов нуклеотидов таутомерия происходит значительно чаще, чем у типичных форм, что объясняет их мутагенный эффект. Примером может служить аналог *тимидина 5-бромурацил*, который способен в некоторых таутомерных формах вступать в связь с *гуанином*. Вследствие вырожденности генетического кода замены нуклеотидов могут иметь различные фенотипические проявления. Они могут не вызвать замены аминокислот или привести к появлению аминокислоты, близкой по своим свойствам, но могут привести к замене на аминокислоту с другими физико-химическими свойствами или к образованию стоп-кодона.

Большинство мутаций со сдвигом рамки считывания обнаружены в участках ДНК, состоящих из одинаковых нуклеотидов. Существует гипотеза возникновения этих мутаций вследствие диссоциации и неправильного восстановления нитей в данных участках.

Резкий рост мутаций при нарушении системы репарации и взаимосвязь мутационного и рекомбинационного процессов продемонстрированы в многочисленных исследованиях. Процессы репарации и рекомбинации мы рассмотрим ниже.

Хромосомные мутации (абберрации) – это изменения структуры хромосом: внутри-хромосомные или межхромосомные перестройки, возникающие при разрывах хромосом. Хромосомные перестройки обычно приводят к различным фенотипическим проявлениям. Выделяют следующие виды аббераций (рис. 5.2).

Дупликация – дублирование участка хромосомы.

Амплификация – многократное повторение участка хромосомы.

Повторы генетического материала не оказывают такого отрицательного влияния на организм как делеции и дефишенсы. Показана значительная роль дупликаций в эволюции генома, поскольку они создают дополнительные участки генетического материала, доступные для мутирования, изменения функций генов и естественного отбора.



Рис. 5.2. Хромосомные мутации

Явление амплификации можно наблюдать при культивировании клеток с различными повреждающими агентами, но оно встречается и в природе как закономерный процесс онтогенеза, когда необходимо резко увеличить экспрессию каких-либо генов. В последнем случае возможны два варианта: либо амплифицированная ДНК остается связанной с хромосомой, образуя многочисленные репликативные вилки (например, в фолликулярных клетках дрозофилы); либо синтезированная ДНК отделяется от материнской и многократно реплицируется (как ДНК, содержащая гены-РНК ооцитов амфибий).

Инверсия – поворот участка хромосомы на 180° . Инверсия приводит к изменению линейной последовательности генов. Она встречается в двух вариантах: *перицентрическая инверсия* (центромера входит в инвертированный участок) и *парацентрическая инверсия* (центромера не входит в инвертируемый участок). Негативный эффект инверсии зависит от локализации точек разрывов, их близости к жизненно важным генам. Необходимо отметить, что инверсии встречаются в природных популяциях чаще других хромосомных перестроек. Они представляют собой распространенный путь преобразований генетического материала в эволюции, являясь факторами изоляции и дивергенции новых форм в пределах вида. Реципрокные транслокации – обмен участками хромосом между негомологичными хромосомами. В результате такой транслокации изменяется характер сцепления генов – гены, принадлежащие к разным хромосомам, могут наследоваться как одна группа сцепления. Характер конъюгации при транслокации меняется – вместо бивалентов образуется квадριвалент в виде «фигуры креста» (рис. 5.3).

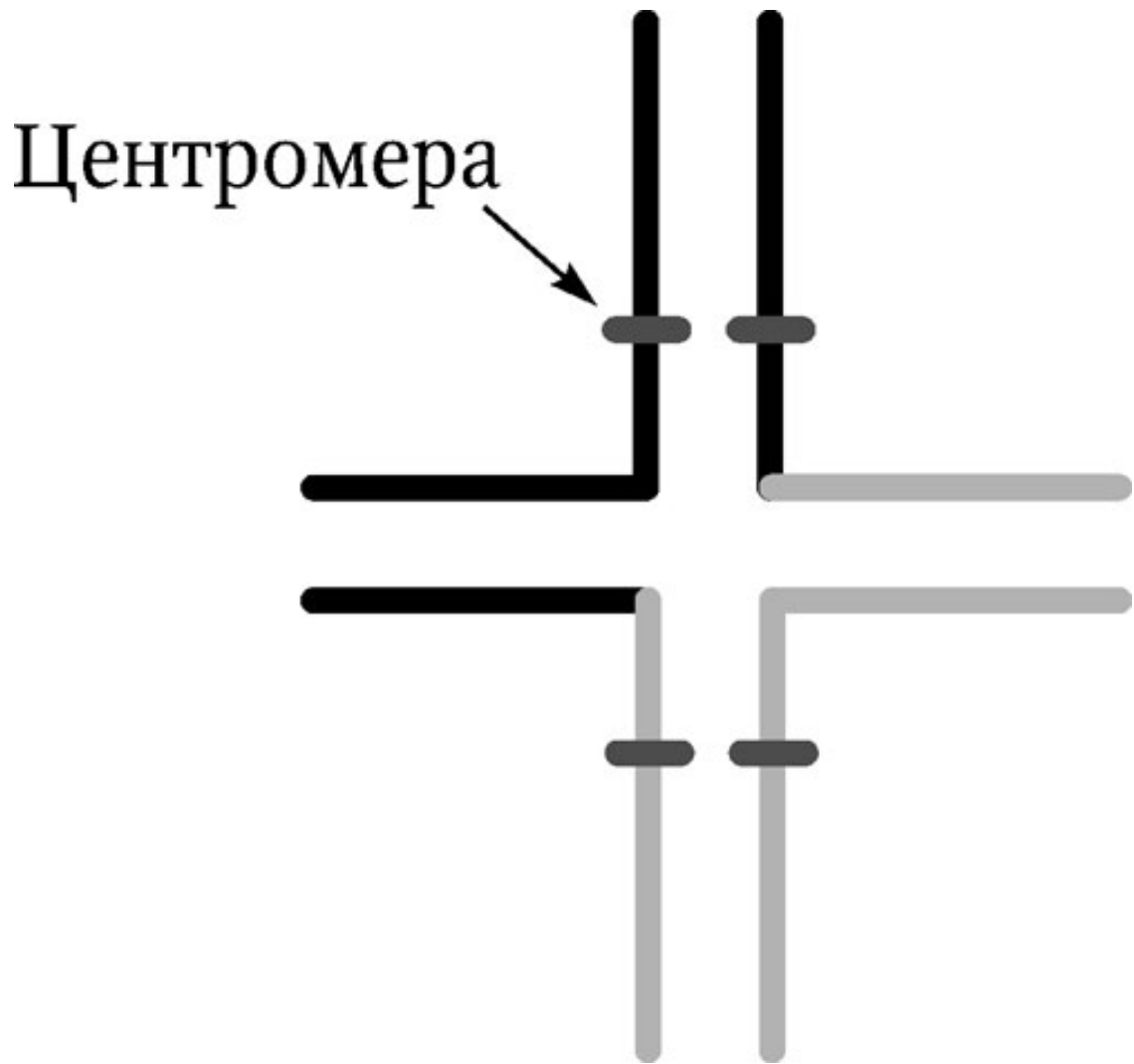


Рис. 5.3. Синапсис хромосом при реципрокной транслокации в профазе мейоза. На каждой хромосоме отмечена центромера

Гетерозиготы по реципрокным транслокациям обладают пониженной плодовитостью, так как продуцируют дефектные гаметы. Только у двух видов гамет из шести возможных при разных способах расхождения хромосом имеются полные комплекты генов. Остальные несут дупликации и нехватки и не могут дать жизнеспособного потомства. У животных реципрокные транслокации встречаются редко, обычно с негативным эффектом, но они широко распространены у растений. Благодаря специальным механизмам, транслокация обеспечивает изоляцию новых форм.

Участок хромосомы может менять свое положение и без реципрокного (взаимного) обмена, оставаясь на той же хромосоме или включаясь в другую. Такое явление называется **транспозицией**. Транспозиции будут рассматриваться ниже как важный самостоятельный раздел современной генетики.

Вероятно, все типы хромосомных перестроек имеют единый механизм и обусловлены лабильностью генома.

Причиной изменения фенотипа при различных хромосомных перестройках часто является изменение расположения гена. Этот феномен получил название эффект положения гена. Он показан для многих генов и обычно влияет на их регуляторную систему. Например, при перемещении гена из эухроматина в гетерохроматиновую область его активность утрачивается, хотя сам ген не изменяется.

Геномные мутации – это изменения числа хромосом. Среди геномных мутаций также выделяют несколько разновидностей (рис. 5.4).



Рис. 5.4. Геномные мутации

Робертсоновские перестройки – слияния и разделения хромосом в области центромеры. Названы они по имени В. Робертсона, который предложил свою гипотезу механизма таких мутаций. Центрические слияния (*робертсоновские транслокации*) представляют собой слияния двух негомологичных акроцентрических хромосом с образованием одной субметацентрической хромосомы. При разделении, наоборот, одна субметацентрическая хромосома делится на две акроцентрические хромосомы. При этом должна образоваться новая центромера, иначе хромосома без центромеры будет потеряна при митозе.

Робертсоновские перестройки приводят к изменению числа хромосом в кариотипе, не влияя на общее количество генетического материала в клетке. Оба варианта перестроек представлены в природе, но робертсоновские транслокации встречаются значительно чаще. Они являются одним из магистральных путей эволюции кариотипов.

Анеуплоидия – изменение числа хромосом, не кратное гаплоидному набору. Как правило, представляет собой добавление или потерю одной или двух хромосом диплоидного набора. У животных анеуплоидия обычно приводит к тяжелым аномалиям или летальности. Однако у растений трисомия (наличие трех гомологичных хромосом) может служить фактором генетического разнообразия. Причиной анеуплоидии является нерасхождение хромосом в мейозе и образование несбалансированных гамет.

Моноплоидия (гаплоидия) – гаплоидное состояние диплоидного организма. Эта мутация интенсивно изучается у растений, так как позволяет видеть проявление рецессивных аллелей. У животных моноплоидия обычно приводит к летальному исходу.

Автополиплоидия – наличие в клетке более двух одинаковых гаплоидных наборов. Эта разновидность мутации довольно широко представлена в природе у протистов, грибов и растений. Пloidность макронуклеуса инфузорий может достигать нескольких сотен. У животных встречается редко и обычно приводит к летальному исходу на ранних стадиях эмбриогенеза. У культурных растений сбалансированные полиплоиды (т. е. кариотипы с четным числом гаплоидных наборов – $4n$, $6n$, $8n$ и т. п.) получают искусственным путем из-за их более крупных размеров. Несбалансированные полиплоиды ($3n$, $5n$, $7n$ и т. п.) растений часто имеют пониженную фертильность вследствие нарушений мейоза. Тем не менее некоторые растения-триплоиды ($3n$) обладают большими размерами и продуктивностью по сравнению с диплоидными ($2n$) и тетраплоидными ($4n$).

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.