

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВЯТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Биологический факультет

Кафедра микробиологии

Е. А. БЕССОЛИЦЫНА

**ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ И
МИКРОБИОЛОГИЯ**
Конспект лекций
«Наследственность и изменчивость»

Учебно-методическое пособие

Киров

2011

УДК

К

Допущено к изданию методическим советом биологического факультета ФГБОУ ВПО «ВятГУ» в качестве учебно-методического пособия для студентов направления 240700.62 «Биотехнология» всех профилей подготовки, всех форм обучения

Рецензент

доцент кафедры биотехнологии ФГБОУ ВПО «ВятГУ»,

кандидат биологических наук

О. Н. Шуплецова

Бессолицына Е. А.

К

Общая биология и микробиология «Наследственность и изменчивость»: конспект лекций / Е. А. Бессолицына – Киров: ФГБОУ ВПО «ВятГУ», 2011. – 100 с.

УДК

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов направления 240700.62 «Биотехнология» всех профилей подготовки, всех форм обучения для изучения дисциплины «Общая биология и микробиология».

Тех. редактор Е. В. Кайгородцева

© ФГБОУ ВПО «ВятГУ», 2011

Наследственность и изменчивость

Законы наследственности

Одним из основных свойств живого является **наследственность** – способность организмов передавать свои признаки из поколения в поколение неизменными.

Вопросы наследственности интересовали людей всегда, почему дети похожи на родителей с одной стороны, а с другой у темноволосых родителей может родиться светловолосый ребенок, и потом выясняется, что прабабушка например отца была светловолосой. Люди самыми разнообразными методами пытались это объяснить.

Но в-первые четкое понимание наследования было получено Г. Менделем преподавателем математики, возможно именно математический подход обеспечил возможность отследить закономерности наследования.

Г. И. Мендель проводил свои опыты по скрещиванию растений в 1856...1865 гг. в монастыре г. Брюнна (ныне – г. Брно, Чехия). Несколько лет он потратил, чтобы выбрать экспериментальный объект; остановился на горохе – *Pisum sativum*. Этот объект стал удачным для исследований законов наследственности. Достоинствами данного объекта стали:

- размножается половым способом (в отличие от ястребинки и одуванчика, у которых семена могут завязываться без опыления; это – так называемый **бесполосеменной** способ размножения), поэтому Мендель избежал связанной с этим **западни**;

- имеются сорта с **контрастными** (альтернативными, взаимоисключающими) признаками;

- имеются **«чистые» линии** (сорта), которые сохраняют определенный признак на протяжении многих поколений, не давая расщепления при скрещивании с себе подобными (такие линии У. Бэтсон в 1902 г. назвал **гомозиготными**, а дающие расщепление – **гетерозиготными**);

- **особое строение цветков**, благодаря которому скрещивание легко контролировать (цветки обоеполые; тычинки и пестики закрыты лепестками (парус, лодочка, крыло), что препятствует перекрестному опылению).

После выбора этого объекта Мендель еще 2 года потратил на предварительные скрещивания различных сортов, чтобы убедиться, что – это действительно «чистые» линии. Остановился на **7 парах признаков**:

1. красные и белые, верхушечные и пазушные **цветки**;
2. гладкие и морщинистые, желтые и зеленые **семена**;
3. длинные и короткие **стебли**;
4. простые и фрагментированные, зеленые и желтые **стручки**.

Сама **техника скрещивания** заключалась в том, что у цветка гороха одного сорта удалялись тычинки до созревания его пыльца, затем на пестик этого цветка наносилась пыльца с тычинки, взятой из цветка другого родителя.

Для повышения достоверности таким образом опылялись многие десятки цветков. Затем Мендель собирал семена (сотни и тысячи), образовавшиеся после перекрестного опыления, высевал их и изучал признаки у растений – **гибридов первого поколения** (от лат. **hybridus** – помесь). При необходимости можно было провести перекрестное опыление между этими гибридами или дождаться, когда произойдет самоопыление, и собрать семена **гибридов второго поколения**.

В результате Менделем был создан **гибридологический метод** анализа наследования признаков, который успешно применяется и сейчас. **Гибридологический** – значит основанный на скрещивании; а **гибрид** - это потомок от скрещивания двух особей.

Особенностями метода являются:

- 1) обязательное использование гомозиготных особей («чистых линий»);
- 2) анализируются пары альтернативных (взаимоисключающих) признаков;
- 3) проводится точный количественный учет потомков с различными комбинациями признаков (используются математические методы);

4) наследование признаков прослеживается в ряду поколений.

В работах Менделя использовалась своя терминология, но дальнейшие исследования привели к формированию новых терминов, которые и были приняты для общего использования.

В 1909 г. датчанин **Вильгельм Иогансен** предложил термины **ген, фен, генотип, фенотип**.

Ген – элементарная единица наследственности, наследственный задаток, определяющий развитие одного признака;

фен – отдельный признак, определяемый одним геном; *признак* – свойство, отличительная особенность организма;

генотип – совокупность всех генов организма;

фенотип – совокупность всех внешних и внутренних признаков организма, которые развиваются на основе генотипа под влиянием условий окружающей среды.

Моногибридное скрещивание.

Первый и второй законы Менделя

При скрещивании двух чистых линий гороха, различающихся по одной паре альтернативных признаков, например, красные и белые цветки (это **моногибридное** скрещивание), Мендель получил семена гибридов.

После их посева в почву выросли растения только с красными цветками, т. е. один из признаков (красная окраска) подавлял развитие другого (белая окраска).

Из этого формулируется **первый закон Менделя — закон единообразия гибридов первого поколения, а также правило доминирования**.

Первый из них, **преобладающий**, Мендель назвал **доминантным** (от лат. **dominus** – господин), а второй, подавляемый – **рецессивным** (от лат. **recession** – отступление).

Мендель нашел очень удачную, алгебраическую форму записи схем

скрещивания. Единицы наследственности он называл **здатками**, или **элементами** и обозначал их латинскими буквами: маленькими – рецессивные, заглавными – доминантные. Также были приняты определенные обозначения для записи схем скрещиваний, эти обозначения представлены в таблице 1.

Таблица 1

Обозначения при скрещивании

Значение	Объяснение
P	Родительское поколение
♂	Мужская особь
♀	Женская особь
G	гаметы
F1	Гибриды первого поколения
F2	Гибриды второго поколения

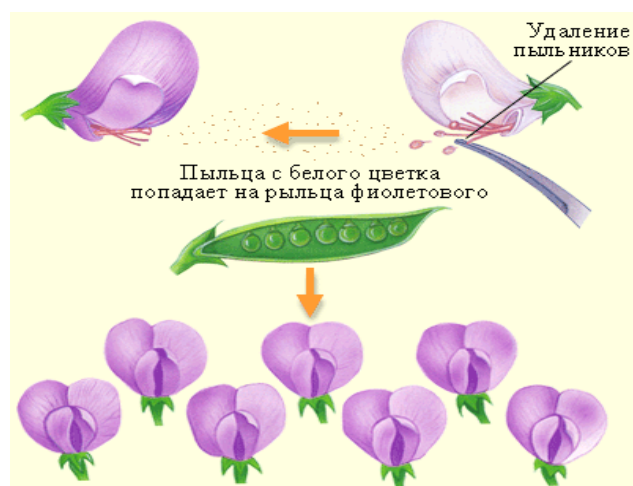


Рисунок 1: Первый закон Менделя - единообразие гибридов первого поколения

В последующих опытах Мендель дождался самоопыления гибридов I поколения, собрал несколько сотен семян, высеял их и изучил фенотип гибридов II поколения. Оказалось, что соотношение растений с доминантным и рецессивным признаками составляет **примерно 3 : 1**.

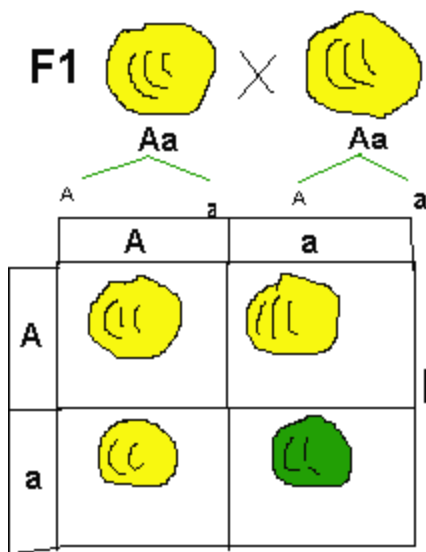
При этом анализу подвергалось от нескольких сотен до 1,5 тысяч растений в каждом случае. Такой же

результат получается и при перекрестном опылении гибридов I поколения.

Это соотношение выражает **второй закон Менделя, или закон**

расщепления.

Если обозначить задатки доминантного и альтернативного ему рецессивного признака (например, круглые и морщинистые семена) как A и a , то можно представить весь ход проделанного опыта в виде схемы. Родительские формы, обозначаемые P , были константны; каждый из них содержал задатки только одного типа, т. е. родительские формы были гомозиготными по исследуемому признаку и соответственно образовывали гаметы либо A , либо a .



Fenotipo: 3:1

Рисунок 2: 2-й закон Менделя или закон расщепления, записан с учетом решетки Паннета

Гомозиготным называется организм, произошедший от слияния гамет, несущих одинаковые наследственные задатки.

Гибриды F_1 образуются в результате слияния гамет с задатками альтернативных признаков, т. е. гибриды F_1 гетерозиготны (Aa).

Гетерозиготным называется организм, произошедший от слияния гамет, несущих различные наследственные задатки.

Понятия «гомозиготность» и «гетерозиготность» ввел в генетику У. Бэтсон (1902).

Более удобный способ записи опытов по скрещиванию предложил в начале XX века британский генетик Реджинальд Грундалл **Пеннет** (Punnett). Это так называемая **решетка Пеннета**.

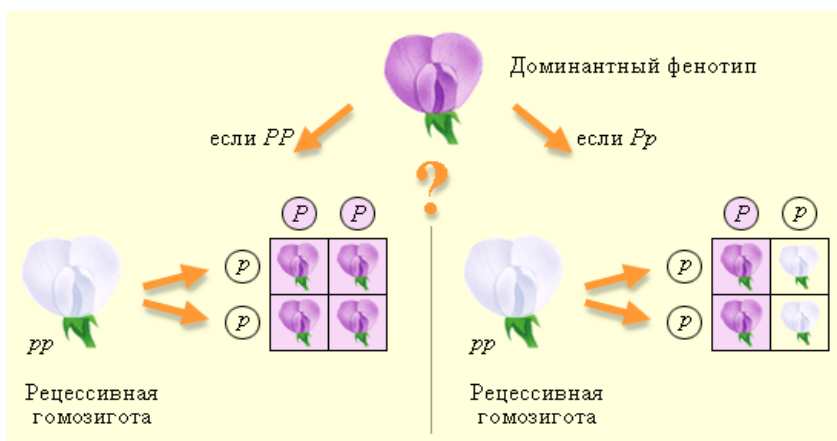


Рисунок 3: Схемы анализирующих скрещиваний, гетерозиготы и доминантной гомозиготы и полученных в результате расщеплений в F_1

Анализирующее скрещивание

Как и всякая гипотеза, соответствующая реальным механизмам, гипотеза Менделя

содержала возможность предсказания. Так, согласно логике Менделя, если действительно гетерозиготы F1 образуют с равной вероятностью гаметы, несущие доминантные и рецессивные задатки, то при возвратном скрещивании гибридов F1 (Aa) с растениями, гомозиготными по рецессивным задаткам (aa), следует ожидать совпадения в расщеплении по генотипу и фенотипу. При этом число особей с доминантным и рецессивным проявлением признака должно быть одинаковым. Действительно, при подобном скрещивании было получено именно такое соотношение классов. Например, скрещивая гибриды, гетерозиготные (Aa) по признаку окраски цветка (пурпурная/белая), с растениями, имеющими белые цветки (aa), Мендель получил соотношение очень близко к ожидаемому соотношению 1Aa: 1aa. Скрещивание формы с доминантным признаком и формыв — гомозиготного рецессива получило название **анализирующего скрещивания**. Гаметы гомозиготного рецессива как бы анализируют генотип формы, несущей доминантный признак, вскрывают соотношение типов гамет, образуемых гетерозиготой, или выявляют гомозиготность доминантной формы. На основе анализа своих скрещиваний Мендель пришел к важному выводу о том, что рецессивные задатки не исчезают в гетерозиготном организме, а остаются неизменными и вновь проявляются при встрече с такими же рецессивными задатками в последующих поколениях или в анализирующих скрещиваниях.

Позднее У. Бэтсон, исходя из этого феномена, сформулировал правило **чистоты гамет**, согласно которому явление расщепления основано на наследовании дискретных единиц — доминантных и рецессивных задатков (У. Бэтсон в 1902 г. предложил называть их аллеломорфами), не смешивающихся в гетерозиготном организме и расходящихся «чистыми» 'при образовании гамет. В настоящее время принято понятие ген, которое введено в обиход датским генетиком В. Иоганнсенем в 1909 г. взамен менделевского «зачатка». Тогда же В. Иоганнсен предложил сокращенный термин аллель вместо аллеломорф для обозначения реального состояния гена: А или а. Гены А и а, определяющие развитие альтернативных признаков, называются **аллелями** (В. Иогансен,

1926). По сути дела, аллели – это *варианты, мутантные формы* некоего исходного гена («дикого типа»). Они находятся в идентичных участках гомологичных хромосом. Тогда же он ввел понятие генотип и фенотип. Генотип — это совокупность наследственных задатков организма, фенотип — совокупность признаков организма.

Скрещивание, в котором родительские формы отличаются по аллелям одного гена, называется моногибридным.

Концепция элементарных признаков

Уже при первом знакомстве с результатами опытов Менделя на примере моногибридного скрещивания можно убедиться в том, что генетик постоянно имеет дело с признаками и определяющими их генами. Передача генов (их аллелей) из поколения в поколение прослеживается по проявлению того или иного признака, его доминантного или рецессивного состояния. При этом закономерности расщепления отражают процессы образования гамет и оплодотворения. Закономерности расщепления, сконцентрированные в правиле чистоты гамет, отражают способность гена к стабильному самовоспроизведению. В то же время стабильность фенотипа, закономерное проявление доминантного или рецессивного признака отражает другую характеристику гена — его способность фенотипически проявляться. Эти два свойства гена неотделимы друг от друга. Тем не менее закон единообразия гибридов первого поколения в большей степени касается действия гена, нежели закон расщепления. Здесь уместно подчеркнуть один важный принцип гибридологического анализа, введенный Менделем, — исследование дискретных признаков, различия по которым наследуются альтернативно. Таким образом, понятие «признак» в менделевских экспериментах — это уже специальный термин. Он конкретизируется на основании гибридологического анализа и выступает в форме элементарной составляющей фенотипа. Подобно тому как мы говорим об элементарных, дискретных единицах генотипа, или генах, следует говорить и об элементарных единицах фенотипа — элементарных признаках, или фенах, различия между которыми наследуются по

альтернативной моногибридной схеме. В опытах Менделя в качестве элементарных признаков выступали: форма горошин, которая могла быть круглой или морщинистой, окраска цветков — пурпурная или белая, рост растения и т. д.). Альтернативные выражения каждого элементарного признака детерминировались различными аллелями одного гена. Одна аллель детерминирует развитие доминантного, другая — рецессивного состояния признака. Что может выступать в качестве элементарного признака или фенотипа. Практически любой признак используется в гибридологическом анализе в качестве элементарного: форма, окраска органов или целых организмов, наличие или отсутствие органов. Иначе говоря, вся морфология организма может быть представлена как система элементарных признаков. Поведение животных или человека тоже может быть разложено на элементарные признаки. Например, известны так называемые вальсирующие мыши. При скрещивании их с нормальными мышами в P₁ наблюдают нормальное поведение, а в P₂ — расщепление в соотношении 3/4 нормальных: 1/4 вальсирующих. У дрозофилы по моногибридной схеме наследуется признак «скорость впадения в эфирный наркоз». Известно огромное количество особенностей обмена веществ, которые также представляют собой элементарные признаки. В 1902 г. А. Гаррод начал публикации о врожденных аномалиях метаболизма у человека. Одна из его работ носила название «Врожденные ошибки метаболизма» (1909). Сейчас известно более 100 видов метаболических аномалий у человека, наследующихся по менделевской моногибридной схеме, например галактоземия или фенилкетонурия. Наконец, строение отдельных белковых молекул представляет собой выражение элементарных признаков. Ярким и хорошо изученным примером этого рода служат так называемые гемоглобинопатии человека — «болезни гемоглобина». Известно несколько десятков примеров аномальных гемоглобинов, отличающихся от нормального гемоглобина одной аминокислотой в молекуле. И в каждом случае альтернативные состояния признака (нормальный — измененный гемоглобин) наследуются в соответствии с моногибридной схемой, т. е. в каждом случае структуру гемоглобина

детерминируют разные аллели одного и того же гена. Проявление элементарных признаков на уровне белков было обнаружено уже в 50-х годах нашего века и имело принципиальное значение для понимания механизмов действия гена. Очевидно, все признаки организма связаны с обменом веществ и в конечном итоге им определяются. А обмен веществ, метаболизм контролируют многочисленные белки — ферменты. Благодаря этому в большинстве случаев при детальном исследовании удается конкретизировать представление об элементарном признаке, или фене, в виде структуры какого-то одного белка. Примером служит уже рассмотренная наследственная болезнь галактоземия: в первом приближении это сложный комплекс морфологических и психических аномалий, который наследуется по моногибридной, или моногенной, схеме. Исследование метаболизма больных позволяет свести все эти нарушения к одному метаболическому дефекту — неспособности усваивать галактозу. Наконец, и эти сведения можно конкретизировать: у больных не работает один фермент — галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза. И этот дефект рецессивен по отношению к нормальному выражению признака, т. е. к нормальной работе галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы. Обобщая примеры такого рода, можно сказать, что дискретность фенотипа, выявляемая генетическим анализом в виде элементарных признаков, или фенов, соответствует молекулярной дискретности генных продуктов, которые в конечном итоге и ответственны за все процессы в клетке и организме.

Цитологический смысл законов Менделя очевиден: при мейозе в каждую гамету попадает только одна хроматида из пары гомологичных хромосом и, соответственно, один из пары генов, определяющих альтернативные признаки.

Взаимодействие аллельных генов

Взаимодействие аллельных генов называют также **внутриаллельным**.

Выделяют следующие его виды:

- **полное доминирование,**

- неполное доминирование,
- сверхдоминирование,
- кодоминирование,
- межаллельная комплементация,
- аллельное исключение.

Доминирование и другие взаимодействия аллелей Более пристальное рассмотрение элементарных признаков, т. е. признаков, альтернативные состояния которых наследуются по моногибридной схеме, позволяет подойти к проблеме доминирования, исследовать его механизм. И не только механизм доминирования, но и механизм действия и взаимодействия аллеломорфных пар вообще. Казалось бы, с точки зрения рассмотрения генетически детерминированной активности фермента (или отсутствия активности), явление доминирования не представляет проблемы. Ферментативная активность должна доминировать над ее отсутствием. У дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* есть формы, наследственно различающиеся по окраске колоний: красные и белые. Красная пигментация — рецессивный признак. Она возникает вследствие генетического блока в биосинтезе пуринов: отсутствует активность фермента фосфорибозиламиноимидазолкарбоксилазы и поэтому дрожжи для своего роста нуждаются в экзогенном аденине. Субстрат реакции (аминоимидазолриботид) накапливается в клетке и конденсируется в красный пигмент. У белых дрожжей упомянутый фермент работает нормально, пигмент не накапливается и дрожжи не нуждаются в аденине. Они синтезируют его сами. Подобные примеры можно найти в описании любого метаболического пути, генетический контроль которого хорошо изучен. Явление доминирования не исчерпывает все случаи взаимодействия аллелей.

Причины доминирования многообразны и не до конца изучены, одна из них: доминантный аллель определяет синтез полноценного фермента, а рецессивный — дефектного: вследствие мутации в гене фермент либо не синтезируется вовсе, либо дефектен (имеет меньшее сродство к субстрату, дает меньшую скорость реакции и т. д.).

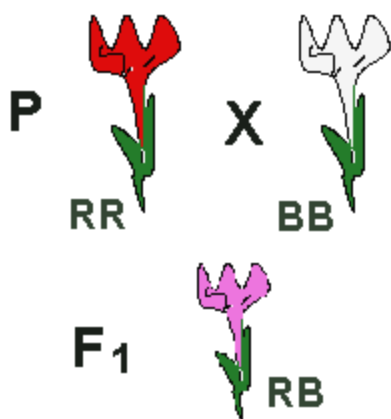


Рисунок 4: Схема

неполного доминирования

генотипу. В целом, 1^{ый} и 2^{ой} законы Менделя

При **неполном доминировании** гетерозигота имеет фенотип, **промежуточный** между фенотипами гомозигот. Например, у растения **ночная красавица** (*Mirabilis jalapa*) имеются гомозиготные линии с красными (AA) и белыми (aa) цветками. Гибриды F1 являются гетерозиготами Aa и имеют цветки **розовой окраски**. Во втором поколении наблюдается расщепление **1:2:1** как по фенотипу, так и по

Причина промежуточного проявления признака у гетерозигот: аллель A находится в геноме гетерозиготы в единственном числе, поэтому проявляется слабее, чем в геноме гомозиготы AA (двойная доза генов, а значит, и продуктов генов!). Экспрессивность снижается в ряду: AA → Aa → aa.

При **сверхдоминировании** доминантный ген в *гетерозиготном* состоянии проявляет себя сильнее, чем в *гомозиготном*. У дрозофилы, например, имеется летальный **рецессивный ген плодовитости (a)**. Мухи, гомозиготные (AA) по доминантному гену плодовитости A имеют нормальную жизнеспособность, а гетерозиготы (Aa) живут дольше и более плодовиты, чем доминантные гомозиготы.

Кодоминирование – это одновременное проявление в фенотипе обоих аллелей.

Например поверхностные белки эритроцитов, определяющие группы крови системы ABO у людей; различные формы ферментов с неодинаковой электрофоретической подвижностью.

Группы крови: 3 аллеля: I^0 , I^A и I^B

1^я: $I^0 I^0$

2^я: $I^A I^A$ и $I^A I^0$

3^я: $I^B I^B$ и $I^B I^0$

4^я: I^A I^B

Если же человек гетерозиготен I^A I^B, его эритроциты несут оба антигена: А и В (группа крови АВ, или IV). Это и есть случай кодоминирования. Аллели I^A и I^B работают в гетерозиготе как бы независимо друг от друга, что и определяют с помощью иммунологических методов. Знание генетического контроля групп крови имеет большое практическое значение. Дело в том, что у людей с группой О в плазме крови присутствуют гемагглютинины α и β, с группой А - гемагглютинин β, с группой В - α. У людей группы АВ в плазме нет ни α, ни β-гемагглютининов. При этом агглютинин α специфически связывает и осаждает эритроциты с антигеном А, агглютинин β - эритроциты с антигеном В. На этих взаимоотношениях основана система переливания крови. Кровь группы О можно переливать всем людям, кровь группы А — людям с группами крови А и О, группы В — людям с группами В и О, а кровь группы АВ — только людям с той же группой. Нарушение этих правил приводит к трансфузионному шоку вследствие связывания эритроцитов гемагглютинами плазмы. Знание этих закономерностей используется также в судебной медицине для идентификации пятен крови и при установлении отцовства. Пример наследования групп крови иллюстрирует и проявление множественного аллелизма: ген I может быть представлен тремя разными аллелями, которые комбинируются в зиготах только попарно.

Межаллельная (внутриаллельная) комплементация относится к достаточно редко встречаемым способам взаимодействия аллельных генов. В этом случае возможно формирование нормального признака D у организма, гетерозиготного по двум мутантным аллелям гена D(D'D''). Допустим, что ген D отвечает за синтез какого-то **белка**, который имеет **четвертичную структуру**, состоящую из **нескольких одинаковых пептидных цепей**. Мутантный аллель D' определяет синтез измененного пептида D', а мутантный аллель D'' приводит к синтезу другой, но тоже измененной структуры пептида D''. Можно представить ситуацию, когда *взаимодействие таких измененных пептидов (D'*

и D'') при формировании четвертичной структуры, как бы взаимно **компенсируя** эти изменения, обеспечивает *образование белка с нормальными свойствами*. В то же время отдельно взаимодействующие пептиды D' или D'' формируют аномальные белки. Таким образом, с определенной вероятностью у гетерозигот D'D'' в результате межallelльной комплементации может формироваться нормальный признак за счет белка с нормальными свойствами.

Оказалось, что все гены, аллели которых взаимодействуют подобным образом, контролируют структуру ферментов, построенных из одинаковых белковых субъединиц, т. е. одна и та же полипептидная цепь повторена в них несколько раз: от двух до восьми. Если исследовать гомозиготы по рецессивным аллелям), то в этом случае в белковой молекуле повторяются одинаковые и одинаково испорченные субъединицы. А вот если изучать гибриды, гетерозиготные по разным рецессивным аллелям (такие гибриды также называют компаундами): ade 2-1/ ade 2-2; ade 2-1/ade 2-3 и т. д., то в этом случае фермент будет содержать субъединицы, испорченные немного по-разному, и иногда эти субъединицы, взаимодействуя, приводят к восстановлению ферментативной активности. Как происходит это взаимодействие? Для ответа на этот вопрос необходимо обратиться к современным представлениям о структуре белков, характере складывания в них непрерывной полипептидной цепи. В каждом белке есть несколько функциональных центров: для связывания субстрата, для взаимодействия с коферментами, с регуляторными молекулами, с мембранами клетки и т. д. Каждый функциональный центр обычно представлен полуавтономным участком специфически уложенной полипептидной цепи — доменом. Разные рецессивные аллели одного и того же гена отличаются друг от друга тем, что кодируют полипептиды с повреждениями различных доменов. Если в гетерозиготе (компаунде) объединятся аллели с разными повреждениями таким образом, что в молекуле фермента, состоящей из субъединиц — продуктов одного и того же гена, соберутся все необходимые функциональные центры, то ферментативная активность будет восстановлена. Тогда становится понятным, почему только отдельные сочетания аллелей приводят к

восстановлению дикого фенотипа. Здесь имеет место явление внутримолекулярного, или локального, доминирования. Итак, рассмотрев различные типы взаимодействия аллелей, отметим, что во всех случаях, где наблюдается та или иная форма доминирования, одну аллель можно рассматривать как активную, т. е. детерминирующую проявление признака, а другую — как неактивную. Лучше всего эти взаимоотношения иллюстрируют специфические функции белков — носителей элементарных признаков, или фенов. При этом следует подчеркнуть, что свойства доминантности рецессивности относятся, строго говоря, не к самим аллелям, а к признакам. Таким образом, может быть принято рациональное зерно гипотезы «присутствия — отсутствия» У. Бэтсона, который предложил ее тогда, когда не только не было известно, как действуют гены, но и самого термина «ген» еще не существовало. По У. Бэтсону, рецессивные аллели представляют собой результат утраты доминантных аллелей. Теперь известно, что на самом деле мутации, приводящие к появлению рецессивных аллелей, далеко не всегда сопровождаются физической потерей генетического материала. Тем не менее они, как правило, возникают в результате утраты какой-либо нормальной функции. Важно также отметить, что несмотря на различные и порой сложные по своим механизмам взаимодействия аллелей, которые уже рассмотрены, все они подчиняются первому закону Менделя — закону единообразия гибридов первого поколения.

Аллельное исключение – такой вид взаимодействия аллельных генов, который связан с невозможностью присутствия в одной клетке двух активно работающих аллелей одного гена.

Пример: в клетках организма женщины случайным образом происходит инактивация одной из X – хромосом (тельце Барра).

Т. е. организм женщины **мозаичен** по функционирующей X - хромосоме со всеми ее аллелями. Поэтому любой мутантный рецессивный аллель, если он присутствует в X – хромосоме, будет проявляться в отдельных участках тела женщины, например, отсутствие потовых желез и др.

Таким образом, даже процесс формирования *элементарного признака* – синтез полипептида зависит от взаимодействия, по меньшей мере, 2^x аллельных генов, и конечный результат определяется конкретным сочетанием их в генотипе.

Множественный аллелизм

Явление множественного аллелизма широко распространено в природе.

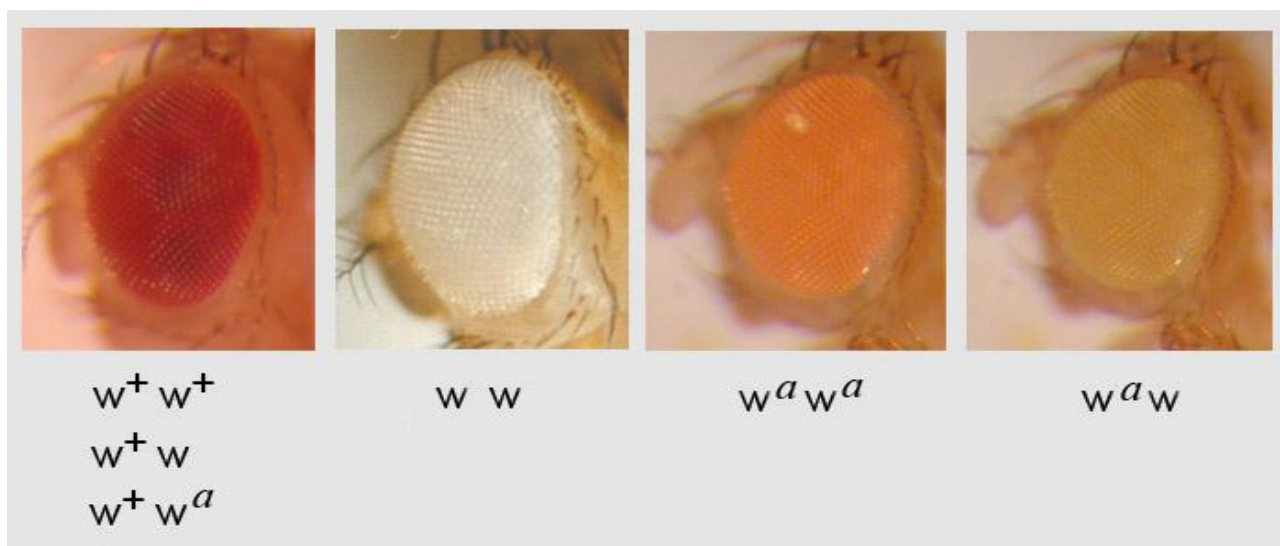


Рисунок 5: Окраска глаз мух *Drosophila melanogaster* при множественном аллелизме

Известны обширные серии множественных аллелей, определяющих тип совместимости при опылении у высших растений, при оплодотворении у грибов, детерминирующих окраску шерсти животных, глаз у дрозофилы, форму рисунка на листьях белого клевера, наконец, у растений, животных и микроорганизмов известно много примеров так называемых аллозимов или аллельных изоэнзимов — белковых молекул, различия между которыми определяются аллелями одного гена. Во многих случаях попарные взаимодействия членов серии аллелей приводят к тому, что исследуемый признак проявляется иначе, чем у гомозиготных родительских форм. В качестве примера можно привести наследование узора на листьях белого клевера. В некоторых случаях механизм взаимодействия аллелей расшифрован. Вернемся к примеру с красными и белыми дрожжами. Существует большое число красных аденинзависимых мутантов дрожжей. Большинство из них несет изменения одного и того же гена. Во всех случаях потребность в аденине и

красная окраска колоний рецессивны по отношению к белой окраске и, соответственно, к отсутствию потребности в аденине. Аллель, определяющая доминантный признак, обозначается, как это принято в генетике, прописными буквами: ADE —” сокращенное наименование признака. Такую аллель условно называют нормальной или аллелью дикого типа. Поскольку путь биосинтеза аденина состоит из многих (двенадцати) этапов, каждый ген, контролирующий отдельный этап, имеет свой номер. Интересующий нас ген — ADE 2. Для обозначения аллелей этого гена, определяющих мутантный, рецессивный признак (рецессивных аллелей), используют те же буквы, но строчные — ade, а поскольку таких аллелей много, справа приписывают номер аллели: ade 2-1, ade 2-2 и т. д. В гомозиготном состоянии (или в гомозиготе) все они определяют характерный рецессивный или мутантный фенотип — красную окраску колонии и потребность в аденине вследствие отсутствия активности фермента фосфорибозиламиноимидазолкарбоксилазы. В некоторых случаях при объединении в гибриде двух разных аллелей независимого происхождения, рецессивных по отношению к дикому типу, наблюдают восстановление нормы, т. е. признака дикого типа. При этом частично восстанавливается и ферментативная активность. Такое восстановление дикого фенотипа происходит весьма специфично — только в некоторых комбинациях аллелей.

Примерно у 50 % генов, которые исследованы таким образом, обнаружен данный тип взаимодействия, получивший название межаллельной комплементации.

Закон независимого наследования признаков (Полигибридные скрещивания)

Существование дискретных наследственных факторов, или генов, следует из анализа моногибридного скрещивания, рассмотренного в предыдущей главе.

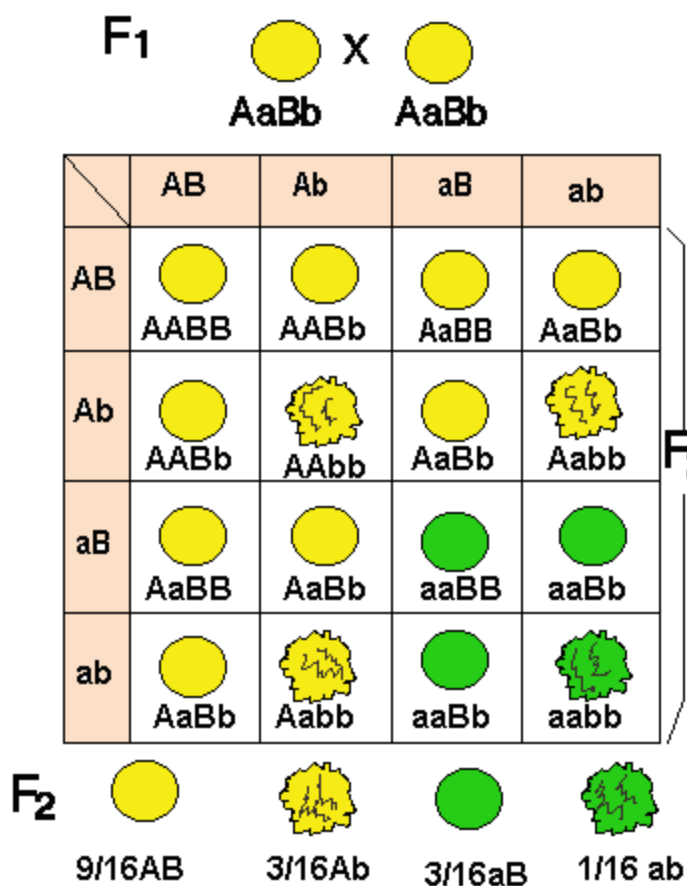


Рисунок 6: Схема расщеплений закона независимого наследования генов (3-й закон Менделя)

Родительские формы, взятые в скрещивание, могут различаться по нескольким фенам и соответственно по нескольким генам. Такие случаи также были рассмотрены в работе Менделя. Скрещивание, при котором родительские формы различаются по аллелям двух генов, носит название дигибридного. Гибриды, гетерозиготные по двум генам (в данном случае гибриды F₁), называют дигетерозиготными. Точно так же рассматривают три-, тетра- и в общем случае полигибридные скрещивания и соответственно три-, тетра- и полигетерозиготы. Классический

пример анализа дигибридного скрещивания дал Г. Мендель, скрестивший две формы гороха, различающиеся одновременно по форме и по окраске семян (семядолей). Материнское растение образовывало круглые желтые семена, а отцовское – морщинистые зеленые семена. Согласно правилу доминирования и закону единообразия гибридов первого поколения все гибридные семена были круглыми желтыми. Растения, выращенные из этих семян, подвергались самоопылению и в результате получены гибридные семена второго поколения. В соответствии с законом расщепления вновь появились морщинистые, а также зеленые семена. При этом наблюдались все возможные сочетания исследуемых признаков. Этот феномен отражает сущность третьего закона **Менделя** —

закона независимого наследования признаков, или, говоря более строго, независимого комбинирования генов.

При рассмотрении этого закона необходимо учесть, что речь идет об анализе расщепления по двум элементарным признакам, или фенам. Кроме того, следует учесть, что Мендель в своей работе не всегда терминологически различал наследование признаков и их задатков. Тем не менее весь смысл его работы основывался на представлении о существовании наследственных задатков (а не самих признаков), передаваемых из поколения в поколение. Таким образом, в строгом смысле третий закон Менделя — это закон о независимом наследовании аллелей разных генов. В рассматриваемом дигибридном скрещивании гибридные семена второго поколения (гибриды F1) расщепились в соотношении: очень близко к **9 3: 3: 1**. Именно этого соотношения фенотипов и следует ожидать, если дигибридное расщепление представляет собой результат наложения двух моногибридных расщеплений:

$$(3A —: 1aa) \times (3B —: 1bb) = 9A — B —: 3A — bb: 3aaB —: 1aabb$$

Аналогично можно представить и расщепление в F2 дигибридного скрещивания по генотипу:

$$(1AA: 2Aa: 1aa) \times (1BB: 2Bb: 1bb) = 1 AABV: 2 AABb: 1AAbb: 2 AaBV: 4 AaBb: 2Aabb: 1 aaBV: 2aaBb: 1aabb$$

Различные генотипические классы, составляющие единый класс расщепления по фенотипу, подчеркнуты одинаково. Таким образом, легко видеть, что выведенный здесь характер расщепления по генотипу и фенотипу соответствует друг другу и согласуется с реальными соотношениями, полученными Менделем в F2 дигибридного скрещивания. Те же результаты можно получить исходя из независимого комбинирования аллелей разных генов при образовании гамет гибридами F1.

Воспользовавшись решеткой Пеннета, легко получить уже знакомое соотношение генотипических классов в F2. Такой подход основан на предположении о том, что все четыре типа гамет образуются у дигетерозиготных гибридов F1 с равной вероятностью. Проверить это

предположение можно при анализирующем скрещивании, в котором соотношение фенотипических классов должно отражать соотношение типов гамет F1:

$$\begin{array}{c} AaBb \times aabb \\ \downarrow \\ 1AaBb : 1Aabb : 1aaBb : 1aabb \end{array}$$

Рассуждая аналогично, можно представить расщепление при тригибридном скрещивании, т. е. когда родители различаются по аллелям трех генов, а в F_2 образуются тригетерозиготы, при тетрагибридном скрещивании и так далее в любом полигибридном скрещивании. Соотношения генотипических и фенотипических классов в F_2 полигибридных скрещиваний, а также число типов гамет у гибридов F_1 определяются простыми формулами. Исходя из этих формул легко представить, какое разнообразие таит в себе простая комбинаторика генов (аллелей) в естественных условиях. Каждый организм гетерозиготен по многим генам. Если предположить, что человек гетерозиготен хотя бы по 20 генам (в действительности эта цифра значительно больше), то число типов гамет, которое может образовывать такая полигетерозигота, составит: $2^{20} = 1\,048\,576$. Эта цифра дает некоторое представление о потенциальных возможностях комбинативной изменчивости.

Неаллельное взаимодействие генов

Закон независимого наследования генов еще раз демонстрирует дискретный характер генетического материала. Это проявляется в независимом комбинировании аллелей разных генов и в их независимом действии — фенотипическом выражении. Однако в ряде случаев идентификация фенов сопряжена с некоторыми трудностями. Существует несколько типов неаллельного взаимодействия генов.

Комплементарность

У популярного генетического объекта плодовой мушки *Drosophila melanogaster* имеется большое число форм, наследственно различающихся по

окраске глаз. У мух так называемого дикого типа или типа, распространенного в природе, глаза темно-красные. Существуют формы с ярко-красными глазами. Этот признак рецессивен по отношению к дикому типу. Он наследуется по моногибридной схеме при скрещивании нормальных мух и мух с ярко-красными глазами. Соответствующий ген обозначается: *st* (scarlet) — рецессив; *st*⁺ — доминант. Существуют также мухи с коричневыми глазами. Это тоже рецессивный признак, наследующийся по моногибридной схеме при скрещивании диких мух и мух с коричневыми глазами. Соответствующий ген обозначается *bw* (brown) — рецессив; *bw*⁺ — доминант. Если скрестить мух с ярко-красными глазами и мух с коричневыми глазами, то получаются следующие результаты. В F₁ все мухи имеют темно-красные глаза (дикий тип), а при скрещивании гибридов первого поколения в F₂ появляются четыре класса расщепления: мухи с темно-красными, ярко-красными, коричневыми и белыми глазами в соотношении 9: 3: 3: 1. Для объяснения этого результата обратимся к логике генетического анализа. Результаты, получившиеся в F₁ показывают, что существует некоторый тип взаимодействия. Можно предположить, что это взаимодействие аллелей одного гена при моногибридном скрещивании. Однако в F₂ появляются четыре класса (а не три, как в случае взаимодействия аллелей; в соотношении, характерном для дигибридного скрещивания при полном доминировании по обоим признакам, и среди них формируется самый малочисленный класс — мухи с белыми глазами.

Такой тип взаимодействия носит название **комплементарности** или

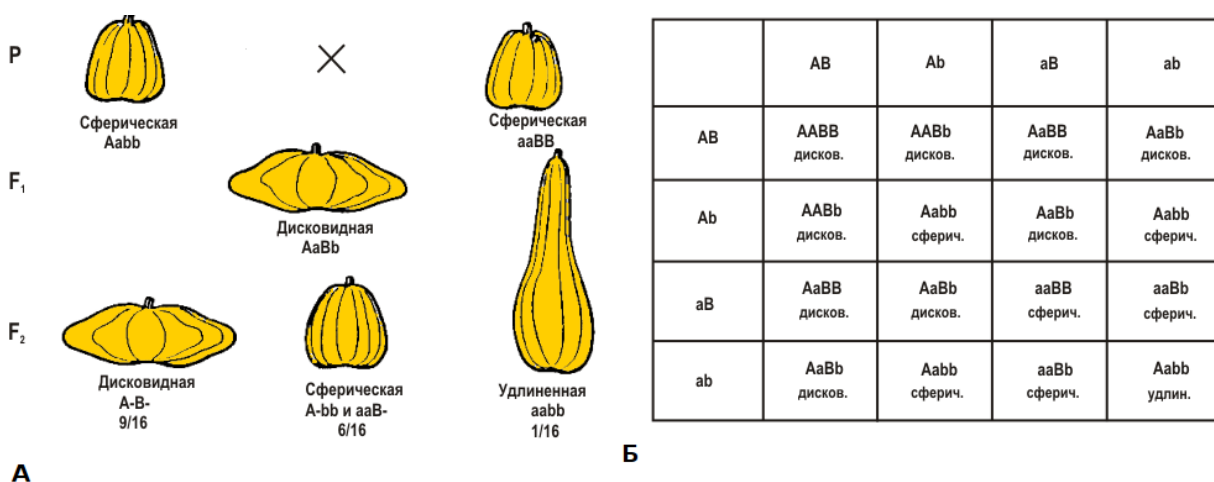


Рисунок 7: Комплементарное взаимодействие генов на примере наследования формы плодов тыквы. А - схема скрещиваний; Б - решетка Паннета

комплементарного (взаимно дополнительного) действия, когда доминантные аллели обоих генов обусловили нормальный (или дикий) фенотип (под комплементарностью обычно подразумевают именно этот тип взаимодействия генов). По типу комплементарности взаимодействуют гены, контролирующие разные этапы одного и того же метаболического пути. Однако для многих морфологических признаков неизвестен биохимический механизм их реализации, поэтому приходится ограничиваться констатацией формально-генетической схемы их наследования. Так, по типу комплементарности взаимодействуют гены, определяющие форму гребня кур, форму плода у тыквы и др.

Эпистаз

Если вернуться к анализу взаимодействия генов *pr* и *st* у дрозофилы, то соотношение фенотипических классов в F₂ можно представить себе и как следствие того, что рецессивная аллель *pr* в гомозиготе препятствует проявлению доминантной аллели *st*⁺. Точно так же рецессивная аллель *st* в гомозиготе препятствует проявлению доминантной аллели *pr*⁺. Действительно, то, что известно о генетическом контроле синтеза бурого глазного пигмента у дрозофилы, вполне соответствует предложенному здесь объяснению. Такой тип взаимодействия носит название **эпистатического, или эпистаза**, и условно изображается: *pr* > *st*⁺ и *st* > *pr*⁺. В данном случае рецессивная аллель *pr* эпистатична по отношению к доминантной аллели *st*⁺, а *st* эпистатична по отношению к *pr*⁺. Данный случай взаимодействия генов называют также **двойным рецессивным эпистазом**. По изменению числа и соотношения классов дигибридного расщепления в F₂ рассматривают несколько типов эпистатических взаимодействий:

простой рецессивный эпистаз ($a > B$; $a > b$ или $b > A$; $b > a$), который выражается в расщеплении 9:3:4;

простой доминантный эпистаз ($A > B$; $A > b$ или $B > A$; $B > a$) с расщеплением

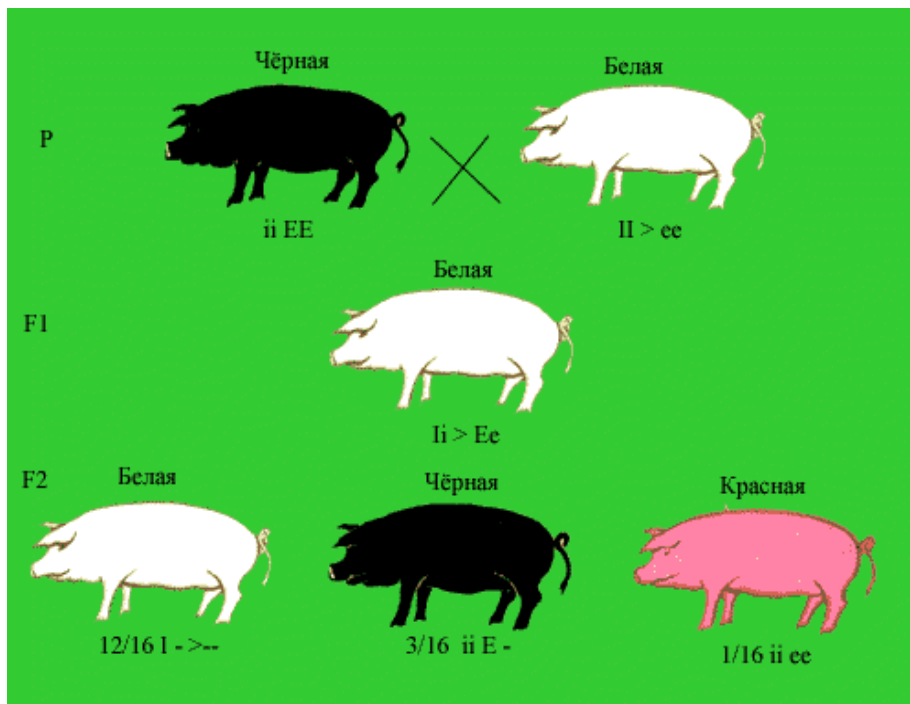


Рисунок 8: Эпистатическое взаимодействие генов на примере окраски у свиней

12:3:1 и т. д. Один ген, подавляющий действие другого, называют эпистатическим геном, ингибитором или супрессором. Подавляемый ген носит название гипостатического. Как уже показано, констатация того или иного типа

взаимодействия генов в дигибридном скрещивании условно. Тем не менее при кажущемся нарушении закона независимого наследования (Появлении неожиданных классов в расщеплении или уменьшении числа классов), связанного с взаимодействием двух генов, всегда можно свести наблюдаемые соотношения в F2 к классическому 9:3:3:1. При этом важно понять, какие классы объединились, и иногда интерпретировать тип взаимодействия. Необходимо также отметить, что само словосочетание «взаимодействие генов» условно. В действительности взаимодействуют продукты генов, а не сами гены, так что правильнее было бы говорить о взаимодействии фенов, а не о взаимодействии генов. Отсюда понятно, что судить о том, с каким скрещиванием имеет дело экспериментатор: моногибридным, дигибридным или полигибридным — можно только на основании результатов полного гибридологического анализа.

Полимерия

Наряду с комплементарным и эпистатическим принято также

рассматривать взаимодействие генов по типу полимерии. В этом случае разные гены как бы дублируют действие друг друга, и одной доминантной аллели любого из взаимодействующих генов достаточно для проявления изучаемой фенотипической характеристики. Так, при скрещивании растений пастушьей сумки с треугольными плодами (стручками) и с овальными плодами в F1 образуются растения с плодами треугольной формы. При их самоопылении в F2 наблюдается расщепление на растения с треугольными и овальными стручками в соотношении 15:1. Это объясняется тем, что существуют два гена, действующих однозначно. В этих случаях их обозначают одинаково (A1 и A2). Тогда все генотипы: A1A2-, A2-a2a2, a1a1A2- будут иметь одинаковую фенотипическую характеристику — треугольные стручки, и только растения a1a1a2a2 будут отличаться — образовывать овальные стручки. Это случай так называемой **некумулятивной полимерии**. Однозначные, или полимерные, гены могут действовать и по типу **кумулятивной полимерии**. Так, шведский генетик Г. Нильсон-Эле в 1908 г. описал серию однозначно действующих генов, которые определяют окраску эндосперма зерен пшеницы. При этом интенсивность окраски зерен оказалась пропорциональной числу доминантных аллелей разных генов в тригибридном скрещивании. Наиболее окрашенными

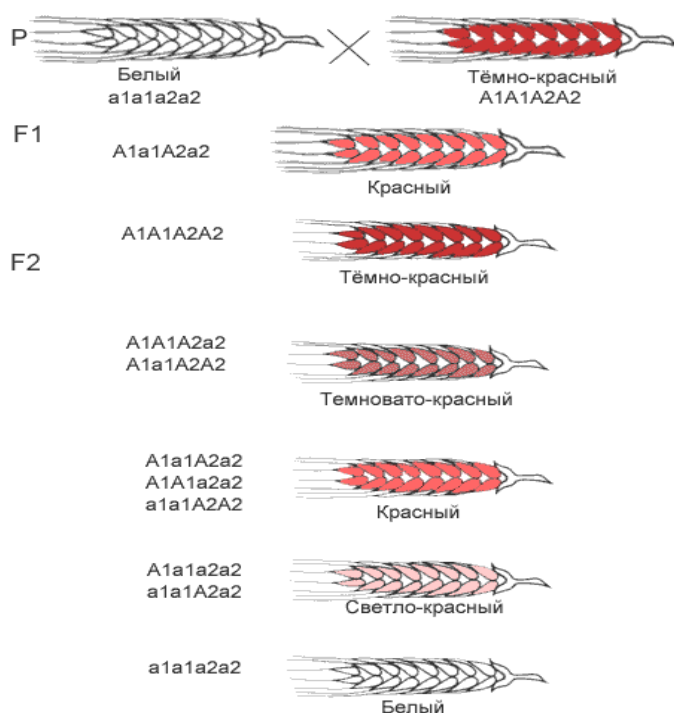


Рисунок 9: Схема неаллельного взаимодействия генов по принципу кумулятивной полимерии например окраски зерен пшеницы

были зерна A1A1A2A2, а зерна a1a1a2a2 не имели пигмента. Между этими крайними типами при расщеплении в F2 наблюдались промежуточные варианты в соотношении 1:6:15:20:15:6:1. По типу **кумулятивной полимерии** наследуются многие количественные признаки, например цвет кожи у человека; молочность,

яйценоскость, масса и другие признаки сельскохозяйственных животных; длина колоса у злаков, содержание сахара в корнеплодах сахарной свеклы и др. Изучением наследования таких признаков занимается специальный раздел генетики — генетика количественных признаков, которая важна прежде всего для селекции и разработки проблем микроэволюции.

Неаллельное взаимодействие генов связано не только с изменением фенотипических признаков, но с их изменением, в результате появилось понятие модификации и генов модификаторов.

Гены-модификаторы

Основателем генетики количественных признаков в нашей стране был Ю. А. Филипченко. Он изучал наследование размеров черепа крупного рогатого скота, длины колоса пшеницы и даже умственных способностей у человека. В одной из работ 1928 г. он опубликовал данные о наследовании длины колоса при скрещивании двух форм пшеницы. В F₂ он наблюдал распределение по длине колоса, хорошо согласующееся с гипотезой о моногенном различии по этому признаку. Однако последующий анализ показал, что наряду с «основным» геном, определяющим длину колоса, существует ряд генов-модификаторов этого признака. Подобный тип наследования встречается часто. Таким образом, фенотип, как правило, представляет собой результат сложного взаимодействия генов. Природа генов-модификаторов до сих пор вызывает споры: в частности не ясно, существуют ли специальные модификаторы, функция которых заключается в изменении действия других — «основных» генов или модифицирующее действие гена — результат его плейотропии.

Плейотропное действие генов

Учитывая данные, изложенные в этой главе, следует заключить, что не бывает однозначного соотношения между генотипом и фенотипом. Справедливость этого положения подчеркивает и тот факт, что один и тот же ген может в конечном итоге действовать на различные признаки организма. Первый пример такого множественного, или плейотропного, действия гена

содержится в работе Менделя, а именно: окраска цветков и окраска семенной кожуры зависели в его опытах от одного наследственного задатка. У высших растений гены, обуславливающие красную (антоциановую) окраску цветков, одновременно контролируют красную окраску стебля. У человека известен доминантный ген, определяющий признак «паучьи пальцы» (арахнодактилия или синдром Марфана). Одновременно он определяет аномалии хрусталика глаза и порок сердца. В Западном Пакистане обнаружены люди — носители гена, определяющего отсутствие потовых желез на отдельных участках тела. Это одновременно определяет и отсутствие некоторых зубов. Признак платиновой окраски шерсти у лисиц контролируется доминантным геном, который существует только в гетерозиготе, поскольку обладает рецессивным летальным действием. При скрещивании платиновых лис наблюдали расщепление на платиновых и серебристо-черных в соотношении 2:1. Такое

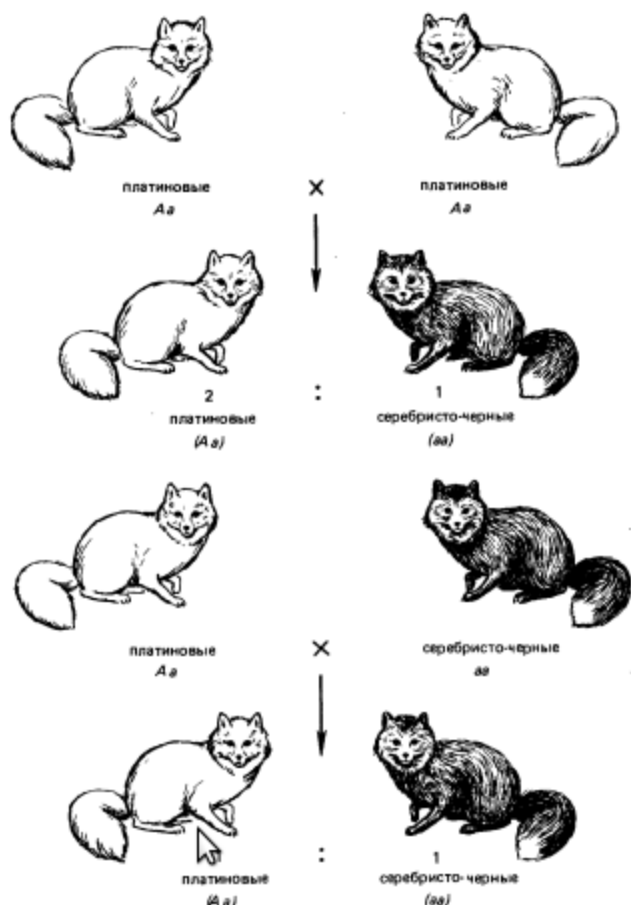


Рисунок 10: Генетический анализ наследования платиновой окраски лисиц. Ген А- доминантный, с рецессивным летальным действием; I - скрещивание платиновых лис между собой; II - анализирующее скрещивание

соотношение может получаться, если платиновые лисицы гетерозиготны (Aa), а черные гомозиготны по рецессивной аллели того же гена (aa). При этом не выживают гомозиготы по доминантной аллели (AA); Такое предположение подтверждается результатами скрещивания платиновых и серебристо-черных лис. Как и следует ожидать, при анализирующем скрещивании получается расщепление на платиновых и серебристо-черных в отношении 1:1. По этой же схеме наследуется наличие (aa) и отсутствие (Aa) чешуи у

зеркального карпа, серая (Aa) и

черная (aa) окраска каракулевых овец и т. д. Множественное или плейотропное действие генов связывают с тем, на какой стадии онтогенеза проявляются соответствующие аллели. Чем раньше проявится аллель, тем больше эффект плейотропии. Учитывая плейотропный эффект многих генов, можно предположить, что часто одни гены выступают в роли модификаторов действия других генов.

Пенетрантность, экспрессивность, норма реакции

Рассматривая действие гена, его аллелей, необходимо учитывать не только генные взаимодействия и действие генов-модификаторов, но и модифицирующее действие среды, в которой развивается организм. Известно, что у примулы окраска цветка розовая (P—) — белая (pp) наследуется по моногибридной схеме, если растения развиваются в интервале температур 15—25°C. Если же растения F₂ вырастить при температуре 30 —35°C, то все цветки у них оказываются белыми. Наконец, при выращивании растений F₂ в условиях температуры, колеблющейся около 30°C, можно получить разнообразные соотношения от

3P—:1pp до 100% растений с белыми цветками. Такое варьирующее соотношение классов при расщеплении в зависимости от условий внешней среды или от условий генотипической среды (так назвал С. С. Четвериков варьирование генотипа по генам-модификаторам) носит название **варьирующей пенетрантности**. Это понятие подразумевает возможность проявления или непроявления признака у организмов, одинаковых по исследуемым генотипическим факторам. Уже упоминался пример плейотропного действия гена — доминантная платиновая окраска лисиц с

рецессивным летальным действием. Как показал Д. К. Беляев с сотрудниками, можно добиться рождения живых щенков, гомозиготных по доминантной аллели платиновой окраски, если варьировать длину дня для беременных самок. Таким образом, пенетрантность проявления летального эффекта может быть снижена (уже не будет 100%-ной) .

Пенетрантность выражается долей особей, проявляющих исследуемый признак среди всех особей одинакового генотипа по контролируемому (изучаемому) селу. От внешней среды и генов-модификаторов может зависеть и степень выраженности признака. Например, дрозофила, гомозиготная по аллели *vgvg* (зачаточные крылья), более контрастно проявляет этот признак при понижении температуры. Другой признак дрозофилы — отсутствие глаз (*eyeu*) варьирует от 0 до 50% от числа фасеток, характерного для мух дикого типа.

Степень проявления варьирующего признака называется **экспрессивностью**. Экспрессивность обычно выражают количественно в зависимости от отклонения признака от дикого типа.

Оба понятия — пенетрантность и экспрессивность — были введены в 1925 г. Н. В. Тимофеевым-Ресовским для описания варьирующего проявления генов. Тот факт, что признак может проявиться или не проявиться у особей данного генотипа в зависимости от условий или варьировать в различных условиях среды, убеждает в том, что фенотип — это результат действия (и взаимодействия) генов в конкретных условиях существования организма. Способность генотипа так или иначе проявляться в различных условиях среды отражает норму его реакции — способность реагировать на варьирующие условия развития. Норму реакции генотипа необходимо учитывать как при экспериментах, так и при выведении новых форм хозяйственно ценных организмов. Отсутствие изменений в проявлении признака указывает на то, что используемое воздействие не влияет на данную норму реакции, а гибель организма — на то, что оно уже за пределами нормы реакции. Селекция высокопродуктивных форм растений, животных и микроорганизмов в значительной степени представляет собой отбор организмов с узкой и

специализированной нормой реакции на такие внешние воздействия, как удобрения, обильное кормление, характер выращивания и др. Искусственное сужение или сдвиг нормы реакции используют для маркирования многих жизненно важных генов. Так, были исследованы гены, контролирующие воспроизведение ДНК и синтез белка у бактерий и дрожжей, гены, контролирующие развитие дрозофилы, и др. При этом получали мутанты, нежизнеспособные при повышенной температуре культивирования, т. е. условно-летальные. Таким образом, материал, рассмотренный в этой главе, показывает, что генотип представляет собой систему взаимодействующих генов, которые проявляются фенотипически в зависимости от условий генотипической среды и условий существования. Только благодаря использованию принципов менделевского анализа можно условно разложить эту сложную систему на элементарные признаки — фены и тем самым идентифицировать отдельные, дискретные единицы генотипа — гены.

Статистическая природа генетических закономерностей

Законы Менделя носят **статистический** (т. е. случайный, вероятностный) характер. То есть нет возможности всегда получить нужные соотношения, так как каждый следующий акт появления потомков имеет вероятность и она обновляется. Отклонения (случайные) от ожидаемого расщепления при скрещивании будут тем меньше, чем больше будет потомков (закон больших чисел). Например, при скрещивании $Aa \times Aa$ все четыре потомка могут быть Aa или aa , а не по Менделю. Существуют методы математического прогнозирования отклонений изучаемой случайной величины от ожидаемого значения в зависимости от объема выборки. Для получения закономерностей необходимы большие выборки исследуемых особей.

Каковы же **источники случайности** в генетических процессах?

1. Случайный подбор родительских пар при скрещивании.
2. Случайная «встреча» гамет.
3. Случайное расхождение гомологичных хромосом в первом делении мейоза и хроматид — во втором.

4. Случайный характер обмена участками хроматид при кроссинговере.

Хромосомная теория наследственности

Параллелизм в поведении генов и хромосом, отмеченный еще У. Сэттоном и Т. Бовери в 1902 -1903 гг., послужил обоснованием хромосомной гипотезы, а в дальнейшем — теории наследственности. Согласно этой теории гены расположены в хромосомах в линейной последовательности и таким образом именно хромосомы представляют собой материальную основу наследственности, т. е. преемственности свойств организмов в ряду поколений. Основные доказательства хромосомной теории наследственности были получены в экспериментах Т. Х. Моргана и его сотрудников в начале нашего столетия. Тем самым был сделан важный шаг в развитии методологии генетического анализа. Среди прочих объектов своей лаборатории Т. Х. Морган отдавал предпочтение плодовой мушке *Drosophila melanogaster*. Она очень удобна для гибридологического анализа благодаря обилию легко учитываемых признаков, различия по которым наследуются согласно моногибридной схеме. Дрозофилу нетрудно разводить в лаборатории на искусственной среде. Одна пара особей в среднем дает около 100 потомков. При 25°C весь цикл развития мухи составляет 10 дней.

Сцепление с полом

Среди многих признаков дрозофилы Т. Х. Морган обнаружил и такие, наследование которых отклонялось от менделевской схемы. Например, при скрещивании мух с белыми глазами (w) и мух с обычными темно-красными глазами (w+) были обнаружены характерные различия результатов реципрокных скрещиваний. Два скрещивания, различающиеся по тому, кто из

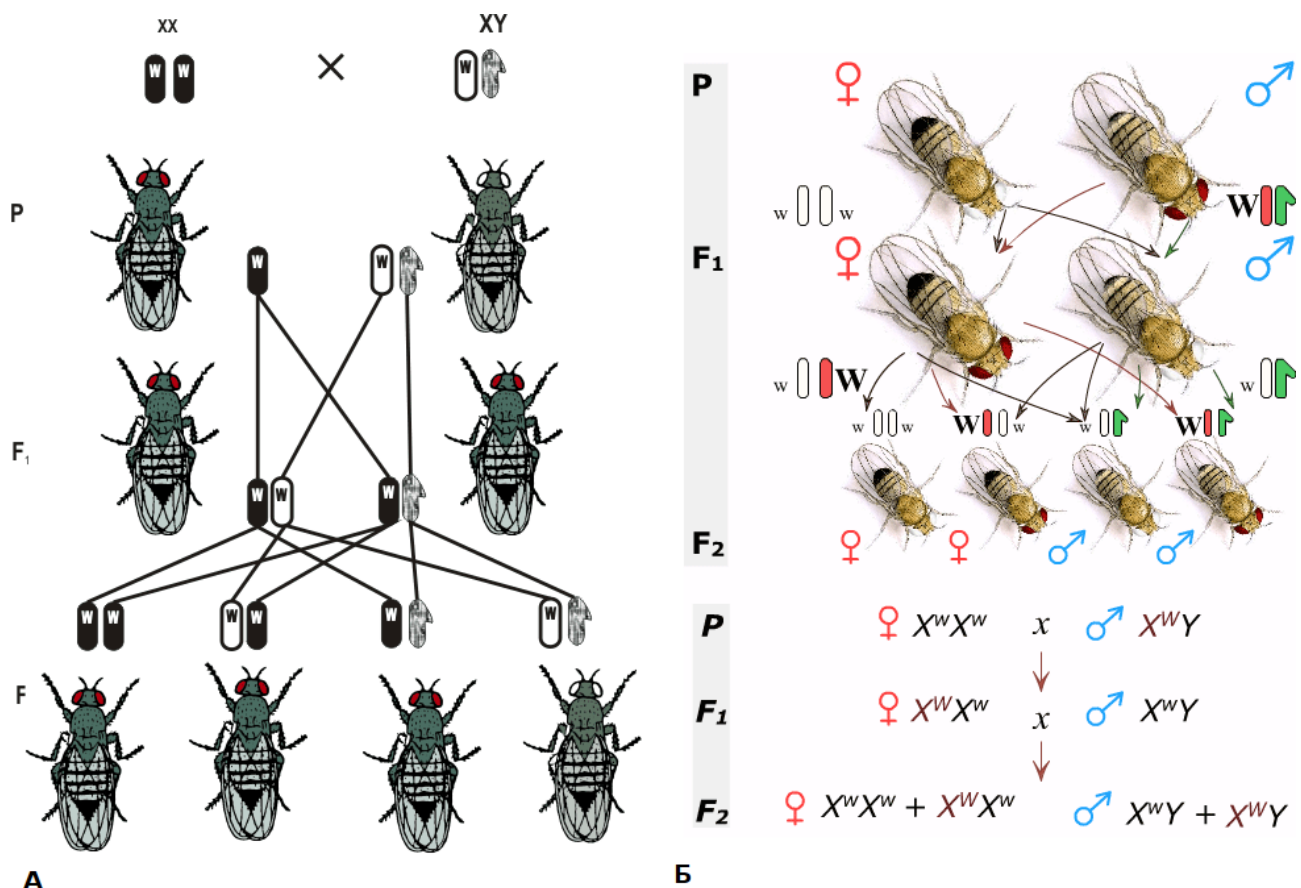


Рисунок 11: Схемы скрещиваний дрозофил для определения наследования сцепленного с полом. А - самец белоглазый; Б - самка белоглазая

родителей (самец или самка) вносит в зиготу доминантную (или рецессивную) аллель, называются реципрокными. При скрещивании красноглазой самки и белоглазого самца в F1 все мухи были красноглазыми, а в F2 происходило расщепление в соотношении 3/4 красноглазых: 1/4 белоглазых. Это показывает, что признак «белые глаза» — рецессивный, а «красные глаза» — доминантный. Необычным было то, что в F2 белоглазыми были только самцы, а среди красноглазых самки и самцы встречались в соотношении 2: 1. Несмотря на то что признак «белые глаза» рецессивный и линия белоглазых мух не расщеплялась при разведении так же, как другая родительская линия с доминантным признаком «красные глаза», в F1 реципрокного скрещивания наблюдалось расщепление 1: 1. При этом все самки F1 были красноглазыми, а все самцы — белоглазыми. Такое наследование получило название крисс-кросс (или крест-накрест) наследования: сыновья наследуют признак матери, а дочери — признак отца. При таком скрещивании в F2 появляются в равном

соотношении как красноглазые самки и самцы, так и белоглазые самки и самцы. Таким образом, закон единообразия гибридов F1 в одном из реципрокных скрещиваний не соблюдается. Реципрокные скрещивания дают разные результаты. При скрещивании белоглазых самок и красноглазых самцов в F2 наблюдается расщепление 1: 1 вместо 3: 1, как ожидается по классической схеме моногибридного расщепления. Все это, казалось бы, не согласуется с правилами Г. Менделя. Сопоставление этих скрещиваний с данными кариотипа дрозофилы позволило объяснить полученные результаты. Самки и самцы имеют четыре пары хромосом: три пары хромосом одинаковы у самок и самцов, а одна пара у самок представлена одинаковыми X-хромосомами, а у самцов — одной X- и одной Y-хромосомой. Y-хромосома отличается от X-хромосомы по форме, а кроме того, в отличие от X-хромосомы она почти целиком состоит из гетерохроматина. Итак, самцы дрозофилы несут пару различных хромосом, получивших название половых (XY), а самки — пару одинаковых половых хромосом (XX). В таком случае каждое скрещивание является как бы анализирующим по признаку пола: самки образуют только один тип гамет: с X-хромосомой. Это гомогаметный пол. Самцы образуют два типа гамет: с X- и с Y- хромосомой. Это гетерогаметный пол. Случайное сочетание этих гамет самца и самки и обеспечивает статистически равное число самцов и самок в каждом поколении. Результаты, полученные при скрещивании красноглазых и белоглазых мух, Морган объяснил, предположив, что ген *w* находится в X-хромосоме, а Y-хромосома генетически инертна или по крайней мере не содержит гена *w*⁺. Действительно, такое объяснение вполне соответствует наблюдаемым расщеплениям. Этот тип наследования получил название наследования, сцепленного с полом, или сцепления с полом. Таким образом, ген *w* сцеплен с полом, т. е. находится в X-хромосоме. Гетерозиготные самки *ww*⁺, имеющие две X-хромосомы, оказываются красноглазыми, что свидетельствует о рецессивности аллели *w*, обуславливающей белоглазие. В то же время самцы, несущие аллель *w* в своей единственной X-хромосоме, всегда белоглазые, что хорошо согласуется с представлениями об инертности Y-хромосомы, т. е. об

отсутствии в ней нормальной, или доминантной, аллели w^+ . Этим-то и объясняется наследование по схеме крисс-кросс в скрещивании: где $\neg$ обозначает У-хромосому. Присутствие только одной аллели и в единичном числе у диплоидного организма называется гемизиготным состоянием или гемизиготой. Таким образом, в этих экспериментах Т. Х. Морганом был получен сильный аргумент в пользу хромосомной теории наследственности.

По-мимо признаков сцепленных с полом, это признаки, определяемые генами, закодированными в половых хромосомах и расщепление у потомков при наследовании зависит от пола, существуют признаки ограниченные и контролируемые полом.

Гены, имеющиеся в кариотипе обоих полов, но проявляющиеся преимущественно лишь у одного пола, называются ограниченные полом. Эти гены могут быть не сцеплены с половыми хромосомами и локализованы в любой аутосомной хромосоме. Вот пример строгой ограниченности полом. Если S и s представляют собой два аллеля, выражение которых ограничено полом, то три генотипа SS ; Ss ; ss оказываются неразличимыми у одного пола, но дают два или три различных фенотипа у другого пола, в зависимости от того, сходна ли гетерозигота с одной из гомозигот или отличается от обеих. Различные анатомические и физиологические черты, присущие женскому полу, такие, например как ширина таза или возраст начала менструации, контролируются генами, получаемыми от обоих родителей. Такие сугубо мужские черты, как характер роста волос на лице или количество и распределение волосяного покрова на теле также контролируются генами, общими для обоих полов. Здесь следует подчеркнуть, что ограниченность полом – не то же самое, что сцепление с полом. Последний термин касается локализации генов в половых хромосомах; первый термин – проявления генов только у одного из двух полов.

Ограниченное полом наследование представляет собой крайний пример контролируемости полом. Если генотип проявляется у обоих полов, но по-разному, принято говорить о проявлении гена, контролируемого (зависимого)

полом, или модифицируемого полом.

Контролируемая полом доминантность, по-видимому, лежит в основе характера облысения. Изучение этой черты представляет существенные трудности в связи с тем, что фенотип облысения различно проявляется. Облысение может быть слабым или полным, лысина может локализоваться по-разному, проявляться в раннем или пожилом возрасте, иногда облысение связано с нарушением функции щитовидной железы или последствиями инфекционных болезней. У большинства – наследственная этиология. Признак может проявляться у обоих полов, но чаще и выраженнее проявляться у мужчин.

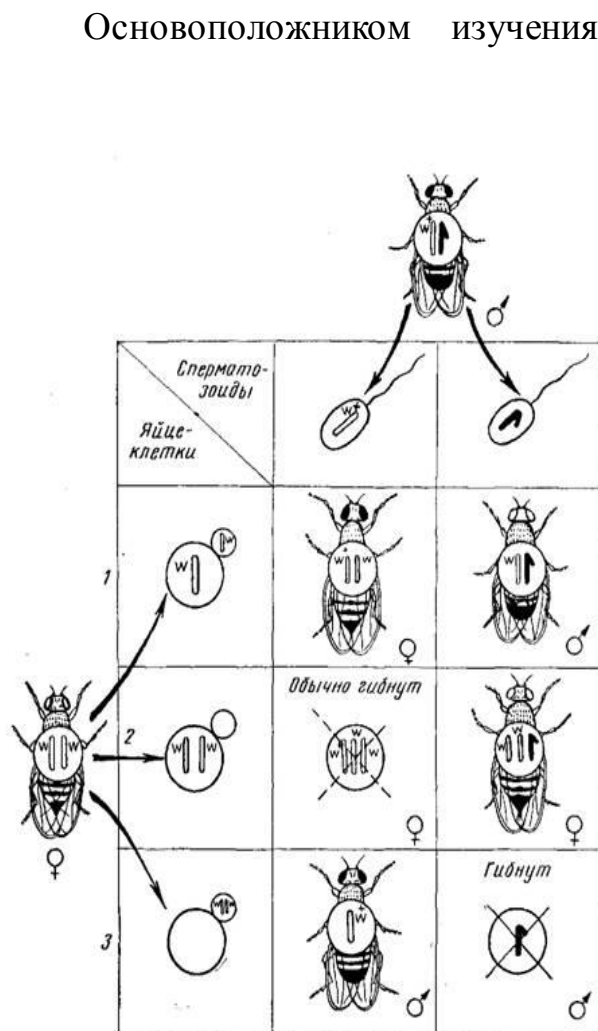


Рисунок 12: Схема образования исключительных самок (белоглазых) и самцов (красноглазых) в результате нерасхождения X-хромосом (гаметы, образующиеся в результате нерасхождения, обведены рамкой) наряду с обычными красноглазыми самками и белоглазыми

является Бернштейн, который проанализировал наследование певческих голосов у взрослых европейцев. Если вывод – шесть различных певческих голосов (бас, баритон, тенор, сопрано, меццо-сопрано и альт) контролируются одной парой аллелей. Более поздние исследования показали, что тип голоса контролируется половой конституцией, начиная с периода полового созревания, находится под влиянием половых гормонов.

Нерасхождение половых хромосом

Молодой сотрудник Т. Х. Моргана К. Бриджес обратил внимание на весьма знаменательное, хотя и редкое, нарушение схемы крисс-кросс наследования. С частотой 0,001 — 0,1%,

в F1 от скрещивания белоглазых самок и красноглазых самцов у дрозофилы появляются белоглазые самки и красноглазые самцы, что противоречит схеме. К. Бриджес предположил, что такая аномалия наследования связана с нарушением расхождения хромосом в мейозе. У белоглазой гомозиготной самки иногда может образовываться яйцо с двумя X-хромосомами, не разошедшимися в мейозе. В результате оплодотворения такого яйца нормальным сперматозоидом с Y-хромосомой появится исключительная самка с двумя X-хромосомами от матери (ww) и Y-хромосомой от отца. Красноглазые самцы образуются, если белоглазая самка отложит яйцо, в которое вообще не попадет материнская X-хромосома, но оно будет оплодотворено сперматозоидом с X-хромосомой отца. Тогда красноглазые самцы F1 должны содержать только одну X-хромосому (w^+) и не иметь Y-хромосомы. Эту гипотезу легко проверить экспериментально. Достаточно исследовать хромосомы таких исключительных мух. К. Бриджес это сделал и убедился в том, что белоглазые самки имеют Y-хромосому наряду с двумя X-хромосомами, а красноглазые самцы — одну X-хромосому. Тем самым было впервые доказано, что определенный ген (и) находится в конкретной хромосоме (X). Распределение хромосом может нарушаться не только в мейозе, но и в митозе. Изредка появляются мухи, у которых один глаз белый, а другой — красный. При более внимательном рассмотрении оказывается, что эти мухи симметрично представлены женской и мужской половинами тела. Таких мух называют билатеральными гинандроморфами. При этом белый глаз находится на мужской половине. Эти особи возникают в результате потери одной X-хромосомы при первом делении зиготы, которая должна дать начало самке. В этом легко убедиться, исследовав хромосомы из левой и правой частей тела такого гинандроморфа. Потери хромосом могут происходить и на более поздних стадиях развития. Тогда появляются организмы — мозаики, у которых в разных пропорциях представлены участки тела, состоящие из клеток с неодинаковыми числами хромосом. Вернемся к нерасхождению хромосом в мейозе. Самцы дрозофилы, лишенные Y-хромосомы (XO), стерильны. Исключительные самки (XXY)

фертильны. К. Бриджес скрестил таких белоглазых самок с нормальными красноглазыми самцами. В результате от такого скрещивания он получил в F1 около 4% самцов с красными глазами среди всех самцов и около 4% самок с белыми глазами среди всех самок. 96 % самок были красноглазыми, 96 % самцов — белоглазыми. Резко повышенная частота исключительных мух в потомстве этого скрещивания наблюдалась благодаря так называемому вторичному нерасхождению хромосом, как его назвал К. Бриджес, в отличие от первичного нерасхождения, в результате которого и появились исключительные самцы и самки при скрещивании белоглазых (w) и красноглазых (w^+) мух. Цитологический контроль и в этом случае подтвердил справедливость предложенного объяснения. Вторичное нерасхождение хромосом может достигать и 100%, если неразошедшиеся хромосомы окажутся физически связанными, как это показала Л. В. Морган в 1922 г. Рecessивная аллель гена u (желтая окраска тела дрозофилы) наследуется сцепленно с полом. Следовательно, ген u , так же как и i , находится в X-хромосоме. Л. В. Морган нашла исключительную — желтую самку в F1 от скрещивания: самка uuX

самец u^+Y . При скрещивании этой самки с

нормальными самцами (u^+), имевшими серую окраску тела, все самцы-потомки получили нормальную окраску тела, а все самки были желтыми. Таким образом, крисс-кросс наследования вообще не было.

Цитологический контроль показал, что у этих желтых самок-потомков исключительной мухи X-хромосомы сцеплены в районе центромеры (в X-

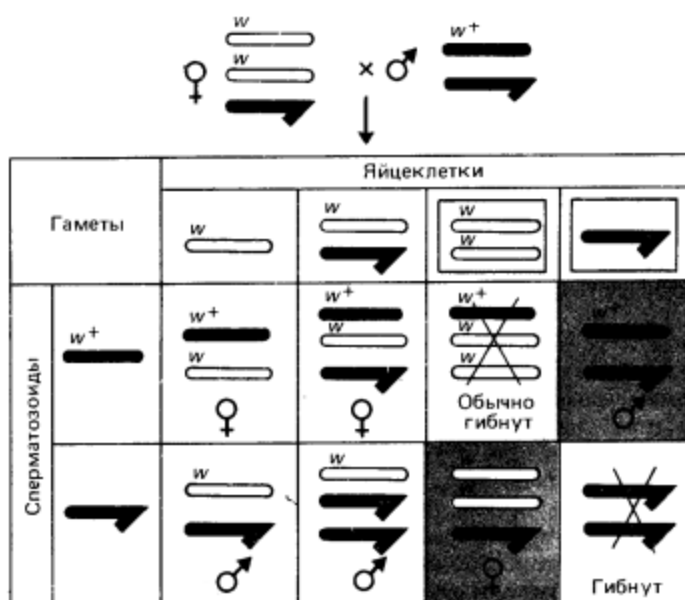


Рисунок 13: Схема вторичного нерасхождения хромосом (образующиеся при этом гаметы обведены рамкой) при скрещивании исключительной самки и нормального самца

хромосоме она на конце), а также имеется дополнительная У-хромосома. Линия, несущая сцепленные Х-хромосомы и гомозиготная по гену у, была названа double yellow (двойная желтая) . В ней самки получают две свои Х-хромосомы непосредственно от матери, а самцы свою единственную Х-хромосому — от отца.

Хромосомное определение пола

В предыдущих разделах было показано, что особи дрозофилы, имеющие структуру по половым хромосомам ХО — самцы, а по половым хромосомам ХХУ — самки. Однако было бы неправильно считать, что пол у плодовой мушки определяется числом Х-хромосом. Как показал К. Бриджес (1922), пол у дрозофилы зависит от соотношения половых (Х) хромосом и наборов всех остальных — так называемых аутосом (А). Он обнаружил самок, которые имели по три набора всех хромосом: $3X + 3A$, т. е. были триплоидными. Некоторые из них оказались плодовитыми при скрещивании с нормальными диплоидными самцами ($XU + 2A$). В потомстве от таких скрещиваний были получены мухи с различным числом Х-хромосом и аутосом. Исследовав их, К. Бриджес и пришел к заключению, что пол дрозофилы определяется соотношением числа Х-хромосом и наборов аутосом. Если это соотношение в зиготе равно 1 ($2X:2A$), из нее развивается самка, если оно равно 0,5 ($1X:2A$), — самец. При этом У-хромосома в определении пола не играет роли. При промежуточном соотношении ($2X : 3A = 0,67$) развиваются интерсексы — мухи, имеющие промежуточный фенотип — нечто среднее между самцами и самками. При соотношении $X:A > 1$ ($3X: 2A = 1,5$)

Таблица 1

Типы хромосомного определения пола у животных

самка	самец	объект
XX	XU	Человек, дрозофила
XX	ХО	кузнечик

ZW	ZZ	Птицы, бабочки
ZO	ZZ	Моль (<i>Fumea</i>)

получаются **мегасамки, или сверхсамки**, которые очень слабы и рано погибают. Если же соотношение $X:A < 0,5$ ($1X:3A = 0,33$), образуются **мегасамцы, или сверхсамцы**, тоже слабые и рано погибающие. Хромосомный механизм определения пола животных широко распространен в природе. Различают несколько типов хромосомного определения пола в зависимости от того, какой пол гетерогаметный, а какой — гомогаметный. Как было показано, у дрозофилы гомогаметный пол — самки, а гетерогаметный — самцы. У-хромосома хотя и не определяет пола, но в ней находятся гены фертильности самцов. Самцы XO (где O — отсутствие У-хромосомы) стерильны. У человека гомогаметен также женский пол (XX), а гетерогаметен — мужской (XY), однако в этом случае У-хромосома несет функцию, определяющую пол. В отсутствие У-хромосомы у человека не развиваются признаки мужского пола. У птиц и бабочек гомогаметен мужской пол. В этом случае половые хромосомы обозначают ZZ. Гетерогаметный пол — женский (ZW). Гены, находящиеся в Z-или X-хромосомах, обнаруживают характерное, сцепленное с полом наследование, которое было рассмотрено ранее на примере генов w и u для *D. melanogaster*. В X-хромосоме дрозофилы известно более 500 генов. Подавляющее большинство из них не имеет аллелей в У-хромосоме. Известное исключение — ген *bobbed* (bb), кодирующий рРНК; аллели этого гена присутствуют в X- и в У-хромосомах. Существуют также гены, находящиеся только в У-хромосоме и отсутствующие в X-хромосоме. Это гены фертильности самцов у дрозофилы. Они наследуются голандрически, т. е. передаются с У-хромосомой непосредственно от отца к сыну.

Хромосомный механизм определения пола у растений подразделяется на два типа: 1) активную роль в определении пола играет У-хромосома (мужской пол), например у *Rumex acetosella* (щавель малый), *Melandrium alba* (дрема белая); 2) пол определяется балансом аутосом и X-хромосом, при этом У-

хромосома практически инертна, как у *Rumex acetosa*. В первом случае на примере *M. alba* показано, что женские растения имеют 22A+ XX, а мужские — 22A+ XY. Активную роль Y-хромосомы в определении пола демонстрирует фенотип растений с разным соотношением X- и Y-хромосом. Так, у тетраплоидов XXXXX и XXYY пол мужской и только при наличии четырех X-хромосом (XXXXX) образуются гермафродитные растения. X- и Y-хромосомы *Melandrium* имеют общие и различающиеся участки, которые условно обозначены римскими цифрами I — V. Y-хромосома состоит из четырех сегментов. При нехватке сегмента I растения образуют гермафродитные цветки, следовательно, этот участок Y-хромосомы подавляет развитие пестика. Если теряются сегменты III — IV, возникает мужская стерильность — пыльца дегенерирует, следовательно, эти участки отвечают за развитие пыльцевых зерен. Участок II, по-видимому, контролирует развитие пыльников. Участок V', находящийся в X-хромосоме, содержит детерминанты женского пола. У некоторых растений особи YY жизнеспособны, например у *Asparagus*. В этом случае существуют два типа мужских растений: XY и YY. У других растений у особей YY снижена фертильность, например у *Mercurialis annua*, а у некоторых видов показано, что особи YY нежизнеспособны, как, например, у *Carica papaya* (дынное дерево). Таким образом, обычно у растений гетерогаметен мужской пол — по типу XY, механизм XO у них не описан. Женский пол, как правило, гомогаметен (XX), за исключением земляники (*Fragaria*) и некоторых других видов.

У части животных (пчел, муравьев, ос) существует особый тип определения пола, названный гапло-диплоидным. У этих животных нет половых хромосом. Самки развиваются из оплодотворенных яиц и диплоидны, а самцы — из неоплодотворенных яиц и гаплоидны. При сперматогенезе число хромосом не редуцируется. Существуют и другие способы определения пола в зависимости от условий развития оплодотворенных яиц, не связанные с хромосомными механизмами.

Сцепление и кроссинговер

В дальнейшем Т. Х. Морган и его сотрудники в экспериментах с *Drosophila melanogaster* обнаружили большое число примеров сцепления генов и показали, что это сцепление, как правило, неполное. Рассмотрим один из первых экспериментов Т. Х. Моргана по изучению сцепленного наследования. У дрозофилы известны мутантные формы; отличающиеся от мух дикого типа черной окраской тела. Это признак рецессивный по отношению к признаку нормальной серой окраски. Ген, контролирующий черную окраску тела, называется black и обозначается *b*. Его доминантная аллель — *b*⁺. Существует также рецессивный ген vestigial (*vg*), который в гомозиготном состоянии приводит к недоразвитию крыльев (зачаточные крылья). Его доминантная аллель (*vg*⁺) контролирует нормальное развитие крыльев. При скрещивании мух *bbvgvg* X *b⁺b⁺vg⁺vg⁺* в F1 были получены особи дигетерозигонные по этим генам. Все они были нормальными по обоим признакам в соответствии с правилом доминирования и законом единообразия F1. Далее были проведены два типа анализирующих скрещиваний. В первом брали самцов F1 и скрещивали с самками *bbvgvg*, а во втором — брали девственных самок из F1 и скрещивали с самцами *bbvgvg*. Результаты анализирующих скрещиваний оказались неодинаковыми. В Fa (потомство от анализирующего скрещивания) в первом случае были получены мухи только двух типов независимо от пола: 50% имели черное тело и зачаточные крылья, 50% были нормальны по обоим признакам. Учитывая, что расщепление в анализирующем скрещивании отражает соотношение типов гамет, продуцируемых особями F1, следует заключить, что самцы F1, использованные при первом скрещивании формировали гаметы только двух типов — с родительскими сочетаниями аллелей *bvg* и *b⁺vg⁺*. Следовательно, в 100% случаев образовывались гаметы только с родительскими сочетаниями исследованных генов.

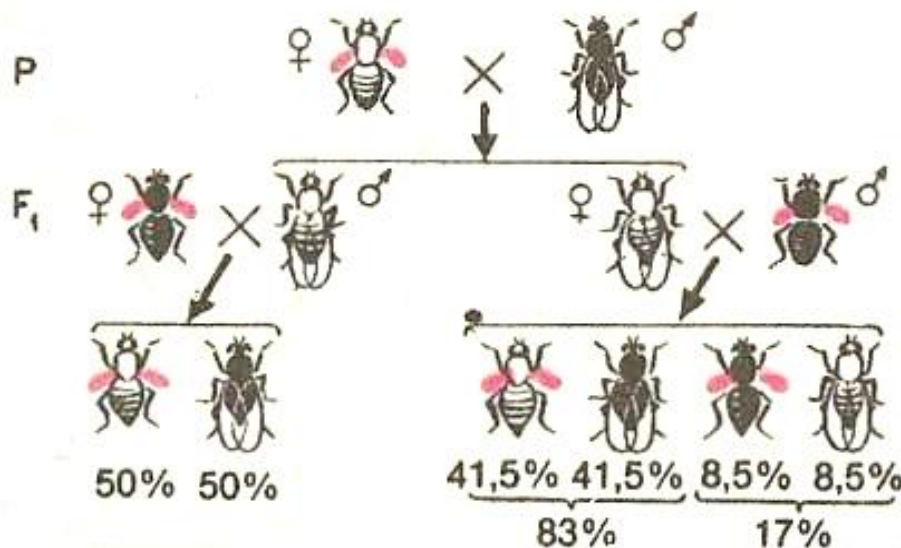


Рисунок 14: Появление родительских и рекомбинантных сочетаний генов (пояснения в тексте)

При втором скрещивании в F_2 появились все возможные четыре типа потомков, а следовательно, самки F_1 давали четыре типа гамет: bvg , $b+vg$, $bvg+$ и $b+vg+$. Однако, как явствовало из

расщепления в F_2 от этого скрещивания, четыре типа гамет образовались не равновероятно. Независимо от пола мухи распределились следующим образом: 41,5% черных с зачаточными крыльями; 41,5% нормальных по окраске и с нормальными крыльями; 8,5% черных с нормальными крыльями; 8,5% нормальных по окраске с зачаточными крыльями. Таким образом, родительские сочетания bvg и $b+vg+$ образовались в 83% случаев, а новые комбинации — рекомбинантные сочетания $bvg+$ и $b+vg$ — в 17% случаев. В другом эксперименте в качестве родителей были использованы мухи, обладающие теми же признаками, но в другом сочетании. Мух с черным телом и нормальными крыльями скрещивали с мухами с нормальной окраской тела и с зачаточными крыльями. Затем вновь провели два типа анализирующих скрещиваний. В первом использовали самцов F_1 во втором — самок F_1 . В обоих случаях их скрещивали с двойным гомозиготным рецессивом $bbvgvg$. И вновь были получены такие же результаты в отношении родительских и рекомбинантных сочетаний признаков в F_2 . Если из F_1 брали самцов, то наблюдали только родительские комбинации признаков, а если из F_1 брали самок, то появлялись родительские (83%) и рекомбинантные (17%) сочетания признаков в тех же соотношениях, что и в первом эксперименте. В обоих экспериментах наблюдается полное сцепление генов b и vg , если для анализирующего

скрещивания берутся самцы F1. Если же для анализирующего скрещивания использовали самок F1, то сцепление было частичным. Т. Х. Морган дал следующее объяснение этим результатам. В первом эксперименте гены *b* и *vg* находятся в одной хромосоме, т. е. дигетерозиготные особи F1 несут в одном гомологе аллели *b* и *vg*, а в другом гомологе — *b*⁺ и *vg*⁺; во втором эксперименте *b* и *vg*⁺ в одном, а *b*⁺ и *vg* в другом гомологе. У самцов дрозофилы кроссинговер вообще не происходит, поэтому гены, локализованные в одной хромосоме (или, говоря более строго, в одной паре хромосом), обнаруживают абсолютное сцепление, если при скрещивании используют дигетерозиготных самцов. В мейозе у дигетерозиготных самок дрозофилы F1 возможен обмен гомологичными участками гомологичных хромосом между локусами, в которых находятся гены *b* и *vg*. Такие обмены, или кроссинговер (от англ. *crossingover* — перекрест), приводят к новому рекомбинантному сочетанию аллелей генов *b* и *vg* в гомологичных хромосомах, которые затем расходятся к разным полюсам. Эти обмены происходят с вероятностью 17 % и в итоге дают два класса реципрокных рекомбинантных сочетаний, или рекомбинантов с равной вероятностью — по 8,5%. Сходным образом объясняется и результат, полученный ранее У. Бэтсоном и Р. Пеннетом: гены, контролирующие окраску цветков (*p*) и форму пыльцевого зерна (*l*) у душистого горошка, локализованы в одной паре гомологичных хромосом, и между ними возможен кроссинговер. Сотрудник Т. Х. Моргана А. Стертевант предположил, что частота кроссинговера на участке между генами, локализованными в одной хромосоме, может служить мерой расстояния, на котором они находятся друг от друга. Тогда можно использовать частоту кроссинговера для того, чтобы определять взаимное расположение генов и расстояние между ними. В качестве подтверждения справедливости этого положения можно в общем виде рассмотреть результаты тригибридного скрещивания, в котором родительские формы дрозофилы различаются по уже известным нам генам *b* и *vg*, а также дополнительно по гену *pr*, проявляющему сцепление с *b* и *vg*. Рecessивная аллель *pr* (*purple* — пурпурный) в гомозиготном состоянии обуславливает ярко-

красную окраску глаз, нормальная доминантная аллель pr^+ — темно-красный цвет глаз. При анализирующем скрещивании потомки расщепляются на 8 классов: 2 класса нерекомбинантных (I и II) и 6 классов потомков, рекомбинантных по всем генам (III — VIII). Далее необходимо определить частоту кроссинговера между всеми тремя генами попарно. Для этого суммируют всех мух, рекомбинантных по генам b и pr : классы III, IV, VII, VIII. Полученное число делят на общее число исследованных потомков в F_2 . Аналогично определяют частоту рекомбинации (кроссинговера) между pr и vg (при этом суммируют классы V, VI, VII, VIII) и частоту рекомбинации между b и vg (суммируют классы III, IV, V, VI). Экспериментально установленные частоты рекомбинации между тремя генами попарно можно представить следующим образом: $b—pr—6\%$; $pr—vg—12\%$; $b—vg—17\%$. На основе этих данных, пользуясь правилом аддитивности, можно расположить три гена в линейной последовательности. Наиболее удалены друг от друга гены b и vg , а между ними локализован ген pr . Сумма частот его рекомбинации с генами b и vg приблизительно равна частоте рекомбинации между b и vg . Таким образом, строится простейшая карта группы сцепления. В строгом смысле группой сцепления называют группу генов, проявляющих сцепленное наследование. Поскольку известно, что такое наследование отражает локализацию генов в одной хромосоме, обычно под группой сцепления понимают группу генов, расположенных в одной хромосоме. Далее будет показано, что даже гены, расположенные 'в одной хромосоме, не всегда обнаруживают сцепление. Генетическое расстояние, на котором кроссинговер происходит с вероятностью 1% представляет собой сантиморган (сМ) — единицу измерения, названную в честь Т. Х. Моргана.

Интерференция

Так же, как в рассмотренном случае, сумма меньших частот рекомбинации (генетических расстояний) чаще всего превышает частоту рекомбинации между наиболее удаленными друг от друга маркерами. Это объясняется тем, что между любыми двумя сцепленными генами возможен не

только одиночный, но и двойной (а также множественный) кроссинговер, что приводит к сокращению регистрируемой частоты кроссинговера. Действительно, если бы в рассмотренном примере между генами *b* и *vg* не было бы маркера *pr*, то *b(pr+)vg* и *b+(pr)vg+* воспринимались бы как некроссоверные состояния *bvg* и *b+vg+*. Таким образом, двойные обмены сокращают регистрируемое расстояние между генами. Вместе с тем между обменами на соседних участках хромосом существует взаимовлияние, названное **интерференцией**. Такое взаимовлияние можно выразить количественно. Для этого сопоставляют реально наблюдаемую частоту двойных обменов с частотой, теоретически ожидаемой на основе предположения о том, что обмены на соседних участках происходят независимо друг от друга. Степень и характер интерференции измеряется величиной коинциденции (*C*). Коинциденцию оценивают как частное от деления реально наблюдаемой частоты двойных кроссоверов на теоретически ожидаемую частоту двойных кроссоверов. Последнюю величину получают, перемножая частоты кроссинговера на соседних участках. Вычислим коинциденцию на конкретном примере, пользуясь данными Т. Х. Моргана и А. Стертаванта, которые при тригибридном скрещивании изучали рекомбинацию между генами *u*, *w* и *m*, локализованными в X-хромосоме *D. melanogaster*. Фенотипическое проявление генов *u* и *w* уже описывалось. Рecessивная аллель гена *m* приводит к уменьшению размера крыльев. Частота рекомбинации между *u* и *w* 1,3%, а между *w* и *m* 32,6 %. Двойные рекомбинанты по *u—w—m* наблюдались с частотой 0,045%. На основе этих данных величина коинциденции

$$C = 0,00045 / (0,013 * 0,326) = 0,00045 / 0,00424 \leq 1$$

Величину интерференции (*I*) определяют по формуле

$$I = 1 - C.$$

Если $C < 1$, то интерференция положительная, т. е. одиночный обмен препятствует обмену на соседнем участке хромосомы.

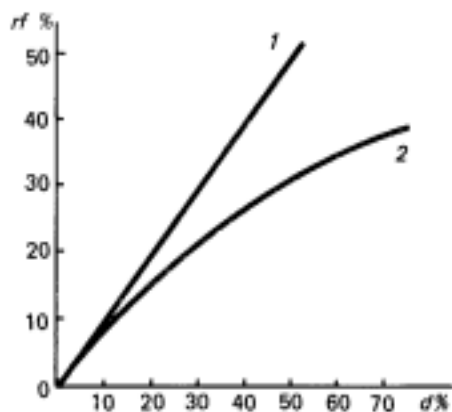


Рисунок 15: Картирующие функции (но В. В. Кушеву, 1971): 1 — линия, описываемая функцией А. Стертеванта ($rf = d$), 2 — кривая, описываемая функцией Дж. Холдэйна

Если $C > 1$, то интерференция отрицательная, т. е. один обмен как бы стимулирует дополнительные обмены на соседних участках.

В действительности существует только положительная интерференция при реципрокной рекомбинации — кроссинговере, а кажущееся неслучайным совпадение двух и более обменов, характерное для очень коротких расстояний, — результат .нереципрокных событий при рекомбинации. Таким образом, при картировании генов в группах сцепления на основе изучения частот рекомбинации необходимо учитывать две противоположные тенденции. Двойные обмены «сокращают» расстояния между генами, а интерференция препятствует множественным обменам, вероятность которых увеличивается с расстоянием. Как показал для дрозофилы Г. Меллер, на больших расстояниях (около 35% рекомбинации) интерференция исчезает. Следовательно, наиболее точные данные о частоте кроссинговера можно получить только на достаточно коротких расстояниях — приблизительно до 10 сМ. В обобщенном виде зависимость частоты рекомбинации от реального расстояния с учетом множественных обменов описывает функция Дж. Холдэйна:

$$rf(d) = \frac{1}{2}(1 - e^{-2d})$$

где rf — картирующая функция (в нашем случае v это частота учитываемых кроссинговеров), d — реальное расстояние, на котором происходят обмены, e — основание натурального логарифма.

Функция Холдэйна показывает, что с увеличением расстояния rf приближается к 0,5. Реально это означает, что между генами, расположенными

далеко друг от друга, выявляется около 50 единиц рекомбинации. Такую же частоту рекомбинации демонстрируют и гены, находящиеся в разных хромосомах. Таким образом, практически невозможно уловить сцепления между столь удаленными друг от друга генами. Эти гены, хотя и сцеплены физически, находясь в одной хромосоме, будут наследоваться независимо. Как теперь хорошо известно, некоторые гены, контролирующие 7 признаков гороха, исследованные Г. Менделем, сцеплены, однако расположены на большом расстоянии друг от друга. В частности, гены а (окраска цветков и семенной кожуры) и і (окраска семян) принадлежат к одной и той же группе сцепления, но расстояние между ними около 200 сМ. В опытах Менделя эти гены наследовались независимо. При скрещивании: ААІХ ааіі в Р₂ было получено расщепление 357А—І—: 132А—іі:116ааІ—:34ааіі, которое хорошо соответствует теоретически ожидаемому.

Генетические и цитологические карты хромосом

Линейное расположение генов в группах сцепления послужило еще одним аргументом в пользу хромосомной теории наследственности. Хромосомы — тоже линейные структуры.

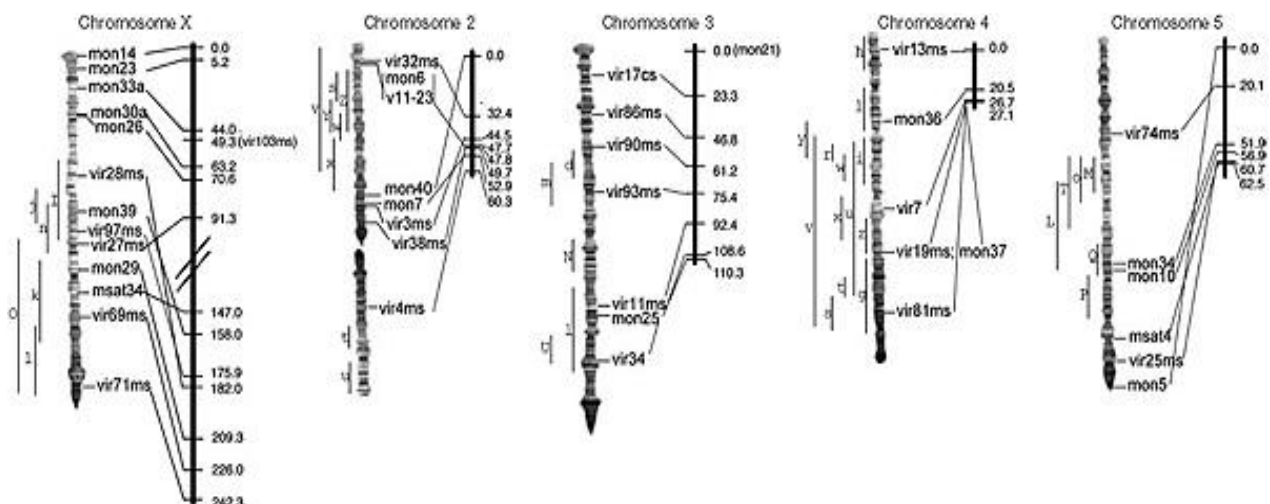


Рисунок 16: Генетическая и цитологическая карты хромосом *Drosophila melanogaster*

На основе групп сцепления строятся карты генов.

Генетическая карта хромосомы представляет собой отрезок прямой, на котором обозначен порядок расположения генов и указано расстояние между

ними в сантиморганах. Она строится по результатам анализирующего скрещивания.

Цитологическая карта хромосомы представляет собой фотографию или точный рисунок окрашенной хромосомы, на котором отмечается последовательность расположения генов. Ее строят на основе сопоставления результатов анализирующего скрещивания и хромосомных перестроек, которые хорошо видны под микроскопом (делеции, инверсии и др.).

В настоящее время карты групп сцепления построены для многих генетических объектов: насекомых (несколько видов дрозофилы, комнатная муха, комар, шелкопряд, таракан и др.); млекопитающих (человек, мышь, крыса, кролик); птиц (курица), многих растений (кукуруза, пшеница, ячмень, рис, томаты, горох, хлопчатник и др.), а также для микроорганизмов: грибов (дрожжи, аспергилл, нейроспора и др.), водорослей (хламидомонада), бактерий (кишечная палочка, сальмонелла и др.), для многих вирусов эукариот и бактериофагов. У плодовой мушки кариотип составляют три пары крупных хромосом: X- или 1, 2 и 3 и пара микрохромосом 4. В соответствии с этим и группы сцепления представлены тремя длинными: 72 (I); 108 (2); 106 (3) сМ и одной короткой — около 3 сМ (4). Несмотря на то что между сцепленными генами регистрируемая частота кроссинговера не может быть больше 50%, длина групп сцепления может превышать и 50 и даже 100%, как у *D. melanogaster*. В этом нет ничего удивительного, поскольку общая длина групп сцепления составляется благодаря суммированию коротких расстояний, непосредственно определяемых в опыте. Таким образом, сравнение числа групп сцепления и числа хромосом в гаплоидном наборе также подтверждает хромосомную теорию. «Даже если бы хромосомы никогда нельзя было видеть, генетическое сцепление потребовало бы их изобрести. Линейное расположение генов в хромосомных группах и явления кроссинговера и структурных изменений — все это может быть выведено логическим путем», — писал в 1955 г. известный английский генетик К. Мазер. У многих объектов хромосомы хорошо различимы в световой микроскоп, и сопоставление цитологических и

генетических карт, или карт групп сцепления, еще раз подтвердило хромосомную теорию. Такое сопоставление удобнее всего для объектов, у которых наиболее четко различима продольная дифференцировка хромосом по хромомерному строению, как это видно в пахитене у кукурузы. Очень удобны для этой цели гигантские хромосомы дрозофилы, на которых очень хорошо различимы диски гетерохроматина и междисковые участки — эухроматин. У дрозофилы известно большое число хромосомных перестроек, например делеций, приводящих к физической утрате целых участков хромосом, а с ними и доминантных аллелей тех генов, которые в них локализованы. Концы делеций можно локализовать на цитологической карте гигантских хромосом. При объединении в гетерозиготе какой-либо рецессивной аллели в одной из гомологичных хромосом и делеции — в другой получится гемизиготное состояние, в котором проявится рецессивная аллель. Проведя серию таких скрещиваний, можно достаточно точно локализовать соответствующий ген на цитологической карте. Для тех же целей используют и транслокации — перенос фрагмента одной хромосомы на другую, например с X- на Y-хромосому. Определяя цитологически точку разрыва при транслокации и наблюдая изменение характера наследования генов, можно локализовать их на цитологической карте. Работа по сопоставлению генетических и цитологических карт дрозофилы, предпринятая в 30-х годах в лаборатории Т. Х. Моргана Ф. Г. Добжанским, показала, что те и другие карты коллинеарны, т. е. их элементы параллельно чередуются: определенные диски гигантских хромосом и гены в группах сцепления. Большинство генов располагается в участках эухроматина. Y-хромосома, как известно, бедная генами, почти целиком состоит из гетерохроматина. Обычно кроссинговер затруднен в гетерохроматиновых районах, например около центромер. Поэтому на таких участках наблюдается «сужение» генетической карты. В настоящей главе изложены основные факты, создавшие фундамент хромосомной теории наследственности. Они были установлены при исследовании таких проблем, как хромосомный механизм определения пола, наследование признаков,

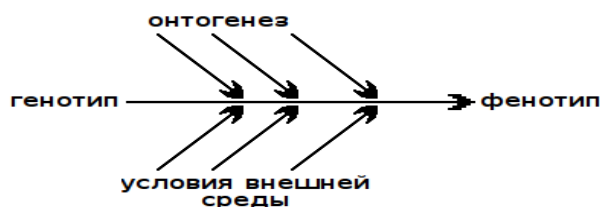
сцепленных с полом, сцепление генов и кроссинговер, на основе построения генетических карт и сопоставления генетических карт (карт групп сцепления) с цитологическими картами хромосом. В итоге были получены исчерпывающие доказательства локализации конкретных генов в конкретных участках отдельных хромосом у многих растений, животных и микроорганизмов. Все развитие генетики опирается на хромосомную теорию, и все последующие достижения генетики развивают эту теорию.

Изменчивость

Изменчивость – способность живых организмов *изменяться* в процессе развития или **существовать в различных формах** (вариантах). Изменяться означает приобретать новые признаки или утрачивать старые.

Прежде чем переходить к классификации типов изменчивости, давайте вспомним, что такое **генотип** и **фенотип**. Генетики говорят: «**Фенотип** формируется на основе **генотипа** под влиянием условий внешней среды».

Это положение хорошо иллюстрирует следующий рисунок:



Из этого рисунка следует, что фенотип может изменяться при изменении условий внешней среды (это **модификационная изменчивость**), в процессе онтогенеза (**онтогенетическая изменчивость**) и при изменении самого генотипа (**генотипическая изменчивость**).

Таблица 2

Типы изменчивости

Изменчивость			
Наследственная,		или	Ненаследственная,
генотипическая			или
			фенотипическая

Мутационная — вызываемая мутациями	Комбинативная — вызываемая перекомбинацией генов	Онтогенетическая (возрастная) — изменчивость во времени	Модификационная (изменчивость в пространстве)
---	---	--	--

Наследственная изменчивость связана с изменением генетического материала, а **ненаследственная** — не связана. При этом онтогенетическая изменчивость приводит к возрастным изменениям, а модификационная — связана с разнообразием проявлений одного генотипа в разных условиях внешней среды.

Наследственная изменчивость является источником генетического разнообразия и исходного материала для эволюции и селекции.

Ненаследственная изменчивость обеспечивает пластичность организмов, их приспособление к варьирующим условиям внешней среды. Этим она важна для эволюции.

Типы наследственной изменчивости

Комбинативная изменчивость

Комбинативная изменчивость обуславливается перекомбинациями генов. Первый вариант — перекомбинация аллелей, например если предположить, что человек гетерозиготен хотя бы по 20 генам (в действительности эта цифра значительно больше), то число типов гамет, которое может образовывать такая полигетерозигота, составит: $2^{20} = 1\,048\,576$. Эта цифра дает некоторое представление о потенциальных возможностях только об одного типа комбинативной изменчивости. В данном примере расчет идет для двух аллелей одного гена, но при множественном аллелизме количество вариантов еще возрастет. Дополнительно добавляются аллельные и неаллельные взаимодействия генов, увеличивающие многообразие фенотипических признаков, дополнительно происходит кроссинговер, который

также увеличивает вариативность потомкам (смотри выше). Если учесть все варианты удивительно существование сильно похожих людей. В основе всех перекомбинаций признаков лежит статистическая природа генетических взаимодействий (законы Менделя и связанные с ними процессы имеют статический (вероятностный)) характер (Смотри выше).

Мутационная изменчивость

Мутационная изменчивость — изменчивость в результате изменений генома за счет мутаций.

Мутации можно определить как наследуемые изменения генетического материала. Мутационные изменения чрезвычайно разнообразны. Они могут затрагивать буквально все морфологические, физиологические признаки.

Мутационная теория зародилась в начале 20-го века в работах Г. де Фриза (1901-1903). По де Фризу мутация - это скачкообразное, прерывистое изменение наследственного признака. Суть мутационной теории де Фриза сводится к следующим положениям:

1. Мутация возникает дискретно, без переходов.
2. Новые формы константны.
3. Мутация является качественным изменением.
4. Мутации разнонаправлены (полезные и вредные)
5. Выявляемость мутаций зависит от размера выборки изучаемых организмов
6. Одни и те же мутации могут возникать повторно.

Мутационные изменения чрезвычайно разнообразны. Они могут затрагивать буквально все морфологические, физиологические и биохимические процессы. Степень проявления мутаций также крайне вариабельна. В связи с этим существует несколько классификаций мутаций.

Классификация мутаций

По характеру изменения генотипа

1. генные или точечные
2. изменения структуры хромосом или хромосомные перестройки
3. изменение числа хромосом

По характеру изменения фенотипа

1. Летальные
2. Морфологические
3. Физиологические
4. Биохимические
5. Поведенческие

По проявлению в гетерозиготе

1. Доминантные
2. Рecessивные

По возможности наследования

1. Генеративные (половых клетках)
2. Соматические (в соматических клетках) передаются только при

вегетативном размножении

По условиям возникновения

1. Спонтанные (результат случайных нарушений в процессах клетки)
2. Индуцированные (возникают под действием мутагенов)

По локализации

1. Ядерные
2. Цитоплазматические (не ядерных геномов)

Выделяют так же прямые мутации (мутантный фенотип) и обратные (восстановление дикого фенотипа).

По степени отклонения от нормального фенотипа (предложена Меллером в 1932 г.) Основывается на том факте, что в результате мутаций разных участков одного гена образуется множество аллелей одного гена.

1. Гипоморфные (мутации действуют в том же направлении, что и ген дикого типа, таксономически рассматриваемые, но дают ослабленный эффект. Например, две летали в гомозиготе выживают, но в гемизиготе гибнет.

Увеличение дозы гипоморфной мутации ведет к восстановлению признака дикого типа).

2. Аморфные мутации не влияют на изменение мутантного фенотипа в зависимости от дозы. Такие мутации выглядят как потеря гена. Мутанты демонстрируют четкий фенотип, независимо от дозы мутантного аллеля (в отсутствие нормального) и внешних условий.

3. Антиморфные Например, у кукурузы - ген *A* (дикий тип) форм растений у данного вида, если он обеспечивает пурпурный цвет растений и семян из-за наличия антоциана. Аллель *aP* -действует в направлении противоположном из-за формирования бурой окраски и блокирования образования антоцианов.

4. Неоморфные в результате этой мутации образуются фенотип отличный от дикого, например мутация в гомеобоксных генах дрозофилы приводит к неправильному формированию органов (глаза на крыльях, ноги на голове).

5. Гиперморфные в результате происходит резкое возрастание биохимического продукта (формирование темно-красных глаз мух).

Прямые и обратные мутации

Обычно мутации от состояния дикого типа к новому состоянию называют прямыми, а от мутантного к дикому - обратными. Прямые и обратные мутации возникают с разной частотой. Аморфные мутации не дают реверсий к дикому типу. Такие мутации, возможно, связаны с необратимыми делециями в гене. Возможность обратных мутаций указывает на то что ген был изменен но не утрачен.

Мутации в одном гене обеспечивают множественность аллелей например мутации гена *W* у дрозофилы дают многообразие окраски глаз.

Любая мутация затрагивает в той или иной степени развитие многих признаков. Такое множественное проявление мутации носит название плейотропии. Плейотропное проявление характерно для огромного большинства генов. Это легко объяснимо, т.к. продукт фактически каждого гена используется чаще всего в

нескольких, а иногда в очень многих переплетающихся процессах роста и развития. Так, у людей, страдающих арахнодактилией, вызываемой доминантной мутацией, очень изменены пальцы рук и ног, и в то же время наблюдаются вывихи хрусталика глаза и врожденные пороки сердца. Такое заболевание как галактоземия ведет к слабоумию, циррозу печени и слепоте. Эти симптомы вызваны рецессивной мутацией гена, кодирующего галактозо-1 - фосфатуридилтрансферазу - один из ферментов, необходимых для усвоения клетками молочного сахара. Предупредить развитие патологических признаков можно, если больного галактоземией младенца сразу же перевести на искусственную диету, не содержащую молочного сахара, накопление которого в крови действует отравляюще.

Экспрессивность и пенетрантность мутаций

Эти термины были введены Фохтом в 1926 г и Тимофеевым-Ресовским в 1925. Пенетрантность – частота или вероятность проявления мутантного фенотипа среди всех особей несущих данную мутацию. Например, 100% пенетрантность рецессивной мутации означает что у всех гомозиготных особей она проявилась в фенотипе. Экспрессивность – степень проявления варьирующего мутантного признака в фенотипе. Например, степень редукции глаз у дрозофилы при мутации гена *eyeless*.

Условные мутации. В ряде случаев мутантный фенотип возникшей мутации становится видимым в только при выполнении определенных условий. Этими условиями могут быть изменения температуры или условий существования.

Температурно-чувствительные мутации. Мутанты этого типа живут и развиваются нормально при одной (пермиссивной) температуре и проявляют отклонения при другой (рестриктивной). Например мутация *shi* у дрозофилы. При 25°(мутанты не проявляют каких-либо отклонений, при 29°С - у них наступает полный паралич. Полагают, что в результате мутации происходит замена аминокислоты в молекуле белка, однако при одной температуре влияние этой мутации на конформацию молекулы НЕ сказывается. При другой температуре конформация меняется, и тут оказывается что, в белке произошло

нарушение структуры. Выделяют холодочувствительные (18°C) ts (temperature sensitive) мутации и теплочувствительные (29°C) ts-мутации. При этом температура, при которой сохраняется нормальный фенотип, составляет 25°C.

Мутации, чувствительные к стрессу. В данном случае мутанты развиваются нормально, если их не подвергнуть каким-либо стрессирующим воздействиям. Так, мутанты *sesB* (stress-sensitive) у дрозофилы не проявляют каких-либо отклонений. Если резко встряхнуть пробирку, у мух начинаются судороги и они не способны двигаться.

Ауксотрофные мутации. Обычно бактерий высевают на чашки Петри, содержащие полную среду, в состав которой входят все необходимые питательные вещества, нужные для роста. Есть еще минимальная среда, состоящая из агара, воды, сахара и солей. Нормальные бактерии способны сами синтезировать необходимые им сложные органические соединения (витамины, аминокислоты, нуклеотиды) и могут жить на минимальной среде, а мутантные - не могут. Таких мутантов называют ауксотрофными. Они могут выживать только на полной или же на минимальной, но с добавкой нормального продукта того гена, который в данной линии мутировал. Все выше перечисленные характеристики мутаций имеют несомненное значение, однако наиболее распространенной стала характеристика мутаций по размеру участка подвергающегося изменениям.

Точечные, хромосомные и изменение набора хромосом.

Рассмотрим это более подробно.

Точечные мутации

Точечные мутации связаны с изменением структуры ДНК. Существуют два типа: мутации без сдвига рамки (замена оснований), и мутации со сдвигом рамки (удаление или вставка нуклеотидов). Замена оснований делятся на два типа: транзиции (замена пурина на пурин или пиримидина на пиримидин); трансверсии (замена пурина на пиримидин и наоборот).

По результирующему эффекту мутации делят на миссенс и нонсенс.

В результате миссенс-мутации изменяется триплет а следовательно аминокислота,

но мутация “значущая” и образуется белок, который довольно часто не имеет функциональных отличий от дикого (это связано с а) вырожденностью кода, б) сходством свойств радикала аминокислоты, то есть функции не изменяются в) возможно мутация не затронула активный центр белка). Также возможны замены и в активных центрах фермента, в таком случае появляются изоформы белков с различной активностью или различными изменениями в регуляции их активности. Чаще всего миссенс-мутации связаны с заменами нуклеотидов, в результате «ошибки» при репликации или модификации основания.

В результате нонсенс-мутаций образуются незначащие кодоны и или стоп кодоны и либо образуются абортивные белки, которые не выполняют функций нормальных, либо синтез белка полностью прекращается. Нонсенс-мутации это чаще всего мутации со сдвигом рамки, реже результат замены основания.

Точечные мутации часто бывают причиной наследственных заболеваний. Например, фенилкетонурия, серповидно-клеточная анемия, дальтонизм, гемофилия и т. д.

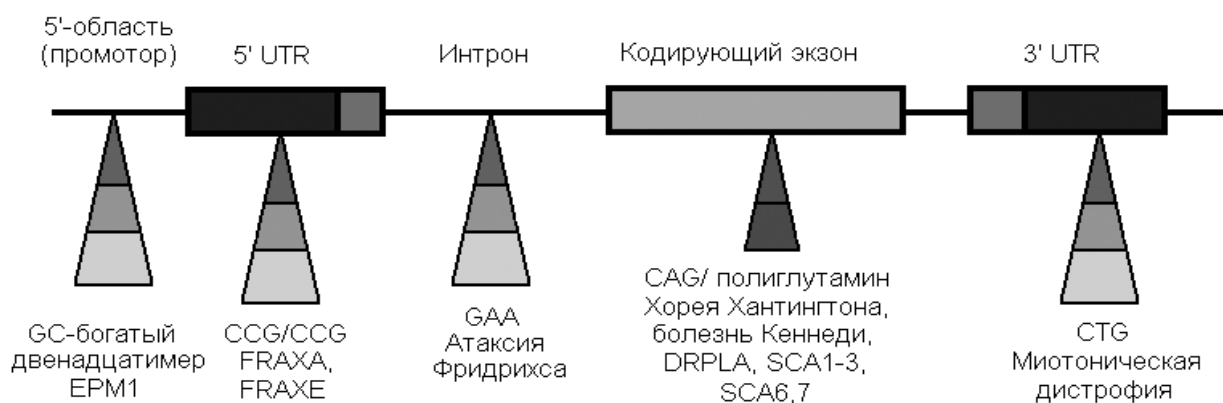


Рисунок 17: Схема локализации внутренних повторов и определяемые ими болезни у человека (Mandel, 1997. Р.768). UTR – нетранслируемые регионы гена. Треугольниками показана относительная степень повторяемости тринуклеотидов: темно-зеленый – число повторов в нормальном гене, зеленый – экспансия (увеличение числа копий тандемных повторов), соответствующая нестабильной предмутации, красные и желтые – еще большая степень экспансии, которая ведет к болезни. Внизу указаны типы тринуклеотидов и названия болезней: EPM1 – прогрессирующая миоклональная эпилепсия, FRAXA – синдром умственной отсталости, связанный с хрупким (fragile) сайтом в X-хромосоме; FRAXE – умеренная умственная отсталость; спинобульбарная мышечная атрофия (болезнь Кеннеди); DRPLA – дентаторубропаллидолузианская атрофия; SCA1-3, 6 – спиноцеребральная атаксия; SC7 - спиноцеребральная атаксия с макулярной дегенерацией.

Мутации могут быть вызваны нарушением репликации, например, ДНК полимераза либо проскальзывает повторенные участки, либо наоборот, реплицирует их несколько раз. Такие многократно увеличивающиеся в числе повторы называются мутациями вызываемыми экспансией тринуклеотидных повторов. Эти мутации были выявлены в 1991 г. А. Феркером в гене FMR-1, который располагается в X-хромосоме. Продукт гена синтезируется в мозге; в 5' некодирующем районе располагается повтор CGG - в норме 30 копий, но у некоторых 50-100, в результате возникает хрупкий сайт. У мужчин - носителей нормальное умственное развитие, их дочери так же нормальны, но в их X-хромосомах начинается экспансия, которая передается по наследству. Экспрессия начинается в раннем эмбриогенезе, те потомки, у кого копий повтора 50-200 нормальны, но если количество повторов переходит

несколько тысяч то развивается умственная отсталость. Выявлено несколько болезней имеющих сходную природу, они представлены на рисунке.

Хромосомные мутации

Хромосомные мутации, являются результатом перестройки хромосом и изменения их структуры, они затрагивают фрагменты хромосом, то есть довольно крупные фрагменты ДНК. Данные перестройка часто становятся причиной гибели клеток и/или их опухолевой трансформации. Наиболее часто хромосомные мутации встречаются в опухолевых клетках. Существует несколько типов хромосомных мутаций.

Делеции

Делецией называют нехватку какого-то участка хромосомы. Так, если в нормальной хромосоме гены расположены в определенном порядке при потере фрагмента хромосом возможны два принципиальных варианта: может быть потеряна средняя часть хромосомы или концевая.

Гетерозиготные делеции цитологически выявляются из-за наличия петли в нормальном гомологе. Для делеции, полученных в хромосомах дрозофилы, существует определенная номенклатура, их называют: *Df(l)C-D* для первого случая, или *Df(l)D-F* для второго случая. В этой системе записи *Df*- значит делеция, (1) означает, что делеция в первой хромосоме, и буквы (или цифры) после скобок - удаляемый сегмент, или фамилия автора или что-то еще.

Дупликации

Дупликацией называют дополнительный наследственный материал, идентичный тому, который уже есть в геноме. Удваиваться материал может в результате переноса, то есть дублицированный материал находится в другом участке хромосомы (дупликация с транспозицией). Дублицированный материал может располагаться рядом, повтор друг за другом (тандемная дупликация).

В случае, если фрагмент дублицируется и переносится в пределах одной хромосомы, такие дупликации называют транспозициями. Они имеют следующую номенклатуру:

(2) *Dp(1;1) ABC* или *Tr(1;1) ABC* Дупликация (*Dp*) материала (ABC)

первой хромосомы в первой же хромосоме (1;1).

(4) $Dp(1;2) ABC$ или $Tr(1;2) ABC$ Дупликация материала ABC из первой хромосомы во второй хромосоме.

На цитологическом уровне у гетерозигот по дупликации в хромосоме, несущей дупликацию, образуется петля из дублированного материала.

Инверсии

Инверсия - это изменение на 180° порядка расположения группы генов в хромосоме.

Инверсии бывают пара- и перичентрическими. В случае парацентрической инверсии происходят два разрыва хромосом, оба по одну сторону от центромеры. Участок между точками разрывов поворачивается на 180° . В случае перичентрической инверсии точки разрывов расположены по обе стороны от центромеры.

Для обозначения инверсий у дрозофилы также разработана номенклатура: $In(1)BE$, что значит: инверсия - In , в первой хромосоме (1), BE - инвертированный район.

У гомозигот по инверсиям кроссинговер происходит нормально. У особей, гетерозиготных по инверсии в хромосомах, образуется петля.

Транслокации

Перестройки, в результате которых часть одной хромосомы переносится в состав другой, называются транслокациями. Они были открыты К. Штерном в 1926 году у дрозофилы.

Транслокации у дрозофилы обозначают следующим образом: $T(2;3)35A;71C$, т.е. - T - транслокация, $(2;3)$ - между второй и третьей хромосомой, $35A; 71C$ - точки разрывов.

Геномные мутации

Геномные мутации затрагивают весь геном, чаще всего они связаны с изменением количества хромосом.

Полиплоидия

Явление изменения числа хромосом в клетке называют полиплоидией.

Гаплоидным (n) набором хромосом называют такой набор, в котором из каждой пары гомологичных хромосом представлена только одна. Он несет в себе часть наследственной информации родителей. Совокупность генов в гаплоидном наборе называют геномом. Основная часть эукариот имеет два гаплоидных набора хромосом, то есть большинство эукариот имеет диплоидный набор хромосом. Но часто клетки эукариот в результате различных изменений могут иметь больше двух наборов хромосом, что и получило название полиплоидии, то есть количества хромосом больше двух. Полиплоидия возникает в следующих случаях:

1. Неравное расхождение хромосом к полюсам в анафазе.
2. Деление ядра без деления клетки.
3. Удвоение хромосом без их разделения

Полиплоидизация может возникать в результате митоза - это соматическая полиплоидия. Если удвоение геномов происходит в первом делении зиготы - такая полиплоидия называется мейотической, все клетки зародыша будут полиплоидными.

Соматическая полиплоидия распространена у всех видов, а зиготическая -

главным образом у растений. У животных она встречается у червей (земляных и аскарид), а так же очень редко у некоторых амфибий.

Автополиплоидия

Полиплоиды, возникающие на основе умножения идентичных наборов хромосом, т.е. наборов хромосом того же вида, называют автополиплоидами.

В клетках с увеличенным метаболизмом происходило увеличение количества геномов, например клетки печени млекопитающих полиплоидны, что связано с большой метаболической активностью этих клеток.

Растения часто образуют полиплоиды, то есть образуются полиплоидные организмы. Например, культурные злаки имеют больший набор хромосом чем дикие, то есть являются полиплоидными, это связано с их урожайностью и другими свойствами.

Аллополиплоидия (амфиполиплоидия)

Полиплоиды, возникающие на основе умножения разных геномов, называются аллополиплоидами геномов, протекание мейоза у аллополиплоидов имеет ряд особенностей. Например, совмещаются геномы S (рожь) и T (пшеница). У гибрида будет два генома - T и S - по 7 хромосом в каждом. В мейозе образуются униваленты, поскольку в наборах хромосом одного вида нет гомологов с хромосомами другого вида, т.е. в мейозе будет 14 унивалентов. В анафазе они будут беспорядочно расходиться к полюсам. Гаметы могут иметь от 0 до 14 хромосом ($7T + 7S$). Гаметы, имеющие 14 хромосом, называются нередуцированными. При объединении нередуцированных гамет образуется зигота с удвоенным набором хромосом каждого вида - аллотетраплоид. Он оказывается фертильным.

Для преодоления этого барьера было сделано предположение, что скрещивание тетраплоидных растений приведет к образованию организма с нужным количеством бивалентов, что позволяет получить гибрид способный к дальнейшему размножению. Так за счет скрещивания тетраплоидов капусты и редьки был получен капустно-редечный гибрид, который имел способность к

размножению.

Первыми получили фертильные аллополиплоиды Г. Д. Карпеченко в 1928 г. на растениях, а на животных - Б.Л. Астауров, который скрещивал *Bombix mori* с другим видом шелкопряда *B. mandarina*.

Анеуплоидия

Анеуплоидия — это изменение количества хромосом не кратное гаплоидному набору, то есть уменьшение на одну или более хромосомы или увеличение на одну или более хромосомы.

Организм с набором $2n - 1$ называют моносомиком, $2n + 1$ - трисомиком, $2n + 2$ - тетрасомиком, $2n + 3$ - пентасомиком, $2n - 2$ - нуллисомиком.

У животных анеуплоиды жизнеспособны, как правило, только в том случае, если анеуплоидия затрагивает половые хромосомы. Например, у мышей и человека жизнеспособны женские особи XO -моносомики, или особи мужского пола XXY - трисомики по половым хромосомам, пентасомики $XXXXX$ -женские особи.

Животные-анеуплоиды по аутосомам, как правило, нежизнеспособны. Среди исключений -трисомик по хромосоме 21 у человека. Он жизнеспособен, но отягощен синдромом Дауна.

Животные-ануплоиды по половым хромосомам более жизнеспособны, но так же имеют нарушения развития.

Моносомики по X хромосоме, являются особями женского пола, но страдают синдромом Шерешевского-Тёрнера, признаками которого являются:

Помимо нарушений в формировании половой системы, отмечается серьезная костно-суставная патология, а также множественные пороки сердца. Заддержка развития у таких больных часто определяется уже внутриутробно, большинство из них рождаются с низкой массой тела (2500-2800 г) и небольшой длиной тела (42-48 см). В раннем возрасте, помимо отставания в физическом развитии, отмечается также и нарушение нервно-психического и речевого развития.

Характерными признаками синдрома Шерешевского-Тернера являются:

1. Низкорослость,
2. Неправильное телосложение,
3. Щитообразная грудная клетка,
4. Укорочение шеи,
5. Бочкообразная грудная клетка,
6. Высокое готическое небо,
7. Низкий рост волос на шее,
8. Деформация ушных раковин,
9. Укорочение костей запястья и аплазия фаланг,
10. Множественные пигментные пятна или витилиго,
11. Косоглазие, опущение верхнего века, эпикантус (складка «третьего века» у внутреннего уголка глаза)

Половое недоразвитие также имеет ряд характерных признаков. Часто встречаются высокая промежность, недоразвитие малых половых губ и девственной плевы, воронкообразный вход во влагалище, гипоплазию матки. Молочные железы без гормональной терапии не развиваются.

Полисомии по X хромосоме страдают синдромом Клайнфельтера. При рождении синдром Клайнфельтера клинически не проявляется. Клинических вариантов, касающихся как аномалий полового статуса, так и соматических нарушений при синдроме Клайнфельтера, описано достаточно много. Общей закономерности влияния кариотипа на фенотип не выявлено, но пациенты, имеющие мозаичный кариотип с нормальным мужским клоном 47XXY/46XY, имеют менее тяжелые нарушения.

Первые отчетливые фенотипические признаки заболевания появляются в пре- и пубертатном периодах онтогенеза. До пубертатного возраста у мальчиков могут выявляться крипторхизм (чаще двусторонний) и маленькие размеры полового члена. У 50% мальчиков отмечается умеренная задержка умственного развития, сопровождающаяся нарушениями поведения, трудностями контакта со сверстниками. Мальчики обычно имеют длину тела выше средневозрастных

показателей. Характерны относительно длинные конечности, избыточное жиротложение по женскому типу (евнухоидное телосложение).

Поздно появляются вторичные половые признаки. Наиболее характерным симптомом синдрома Клайнфельтера является гипоплазия яичек и полового члена (гипогонадизм и гипогенитализм). У 50% больных в периоде полового созревания выявляется гинекомастия. Имеет место неглубокое снижение интеллекта, что сказывается на школьной успеваемости. Взрослые пациенты склонны к алкоголизму, наркомании, гомосексуализму и асоциальному поведению, особенно в условиях стресса.

Пубертат, как правило, начинается в обычном возрасте, однако часто оволосение на лице низкое. У таких детей наблюдается предрасположенность к нарушениям обучения, у многих отмечается сниженный вербальный интеллект, нарушены слуховое восприятие и обработка информации, а также навыки чтения. Клиническая вариабельность значительная, многие мальчики и мужчины с кариотипом 47, XXУ имеют обычную внешность и нормальный интеллект.

В пубертатном возрасте вторичное оволосение появляется в обычные сроки, отмечается также увеличение полового члена. Однако объем тестикул увеличивается незначительно, не превышая, как правило, 8 мл; яички имеют плотную консистенцию. Пубертатная гинекомастия, часто достаточно ранняя, выявляется у 40-50% мальчиков. В дальнейшем у этих пациентов повышается риск развития карциномы молочных желез. Костное созревание обычно соответствует возрасту к моменту инициации пубертата, однако позже дифференцировка костей скелета задерживается в связи с недостаточностью секреции тестостерона. Линейный рост конечностей продолжается до 18-20 лет, что приводит к формированию евнухоидных пропорций тела, конечный рост больных, как правило, выше роста родителей. Постпубертатная инволюция тестикул приводит к гипогонадизму и потере фертильности. При гистологическом исследовании выявляется гиалиноз семенных канальцев и отсутствие сперматогенеза. Количество клеток Лейдига может быть

нормальным, однако с возрастом они подвергаются атрофии.

Помимо симптомов нарушения полового развития у больных на синдром Клайнфельтера может выявляться целый ряд врожденных аномалий костной ткани: клинодактилия, деформация грудины, cubitus valgus, coxa valga, гипертелоризм, микрогнатия, «готическое» небо и др. Нередко заболевание сопровождается врожденными пороками сердечно-сосудистой системы. У больных достаточно часто выявляются злокачественные новообразования, в частности имеются сведения о высокой частоте герминативно-клеточных опухолей.

В 15 % случаев наблюдается мозаицизм. Эти мужчины могут иметь детей. У некоторых мужчин может быть 3,4 и даже 5 X-хромосом вместе с одной Y-хромосомой. С увеличением числа X-хромосом возрастает тяжесть умственной отсталости и пороков развития.

Гаплоидия

Гаплоидия это явление уменьшения числа хромосом, когда в наборе соматической или половой клетки каждая пара гомологичных хромосом представлена лишь одной из них. Гаплоидом называют организм, имеющий в соматических клетках гаплоидный набор нехомологичных хромосом.

Естественная гаплоидия встречается в жизненном цикле спорообразующих грибов, бактерий и одноклеточных водорослей.

Впервые гаплоид у высших растений был обнаружен у дурмана в 1921 году, затем гаплоиды были найдены у пшеницы, кукурузы. В настоящее время гаплоидия известна для 71 вида из 39 родов и 16 семейств (см. Лобашев, 1967, стр. 374-375). Фенотип гаплоидов имеет следующие особенности:

1. У гаплоидов проявляются рецессивные гены, т.к. их не прикрывают доминантные аллели.
2. Гаплоиды по внешнему виду как правило, сходны с соответствующими диплоидными организмами, но мельче их.
3. Гаплоиды перекрестноопылителей мало жизнеспособны, в отличие от гаплоидов самоопылителей.

4. Клетки гаплоидов имеют меньший размер, что может объясняться уменьшением дозы генов.

5. Гаплоиды почти бесплодны, т.к. у них в мейозе не образуется полноценных гамет: хромосомы не имеют гомологов, в силу чего они не конъюгируют и расходятся случайно, образуя несбалансированные гаметы. В редких случаях весь набор хромосом отходит к одному полюсу. Из этих клеток образуются гаметы с нередуцированным гаплоидным числом хромосом. При встрече таких гамет в процессе самоопыления образуется диплоид, гомозиготный по всем генам. Растения, полученные от гаплоида путем вегетативного размножения, имеют фенотип, полностью соответствующий генотипу.

Спонтанные и индуцированные мутации

Спонтанные – это мутации, которые возникают самопроизвольно, без участия со стороны экспериментатора.

Индукцированные – это те мутации, которые вызваны с использованием различных факторов мутагенеза, при чем факторы мутагенеза могут воздействовать как в ходе эксперимента (экспериментальный мутагенез), так в обычных условиях, то есть мутагены воздействовали на организм в обычных условиях.

Вообще, процесс образования мутаций называется **мутагенезом**, а факторы, вызывающие мутации, – **мутагенами**.

Спонтанные мутации

Частота спонтанных мутаций одного гена составляет 10^{-4} — 10^{-9} , для каждого гена каждого организма она своя.

Причины спонтанных мутаций не совсем ясны. Раньше считали, что их вызывает естественный фон ионизирующих излучений. Однако оказалось, что это не так. Например, у дрозофилы естественный радиационный фон вызывает не более 0,1% спонтанных мутаций.

С **возрастом** последствия от воздействия естественного радиационного

фона могут накапливаться, и у человека от 10 до 25% спонтанных мутаций связаны с этим.

Второй причиной спонтанных мутаций являются случайные повреждения хромосом и генов во время деления клетки и репликации ДНК вследствие случайных ошибок в функционировании молекулярных механизмов.

Третьей причиной спонтанных мутаций является *перемещение* по геному мобильных элементов, которые могут внедриться в любой ген и вызвать в нем мутацию.

Американский генетик М. Грин показал, что около 80% мутаций, которые были открыты как спонтанные, возникли в результате перемещения мобильных элементов.

Индукцированные мутации

Индукцированные мутации впервые обнаружили в 1925 г. Г.А. Надсон и Г.С. Филиппов в СССР. Они облучали рентгеновскими лучами культуры плесневых грибов *Mucor genevensis* и получили расщепление культуры «на две формы или расы, отличающиеся не только друг от друга, но и от исходной (нормальной) формы». Их статья была опубликована только на русском языке, к тому же в работе не использовались какие-либо методы количественной оценки действия рентгеновских лучей, поэтому она осталась малозамеченной.

Мутагенные факторы подразделяются на физические, химические и биологические.

Физические мутагены

В 1927 г. Г. Мёллер сообщил о действии рентгеновских лучей на мутационный процесс у дрозофилы, а в 1946 г. ему была присуждена Нобелевская премия за открытие радиационного мутагенеза. В настоящее время установлено, что практически *все виды излучений* (в том числе ионизирующая радиация всех видов – α , β , γ ; УФ-лучи, инфракрасные лучи) вызывают мутации. Их называют **физическими мутагенами**.

В результате действия этих излучений происходит образование радикалов

которые, атакуя молекулу ДНК, нарушают ее целостность в результате образуются разрывы и это приводит к перестройкам хромосом, нарушению расхождения и точечные мутации в результате рекомбинации. УФ излучение также образует тиминовые димеры, которые также не распознаются полимеразой и это приводит к мутациям.

Химические мутагены

В 30-х гг. был открыт **химический мутагенез** у дрозофилы: **В. В. Сахаров (1932), М. Е. Лобашев и Ф. А. Смирнов (1934)** показали, что некоторые соединения, такие как **йод, уксусная кислота, аммиак**, способны индуцировать рецессивные летальные мутации.

В настоящее время к **химическим мутагенам** относят:

- а) *природные* органические и неорганические вещества;
- б) продукты промышленной *переработки природных соединений* – угля, нефти;
- в) *синтетические вещества*, ранее не встречавшиеся в природе (пестициды, инсектициды и т.д.);
- г) некоторые *метаболиты* организма человека и животных.

Химические мутагены вызывают преимущественно *генные* мутации и действуют в период репликации ДНК.

В последние годы используют так называемые **супермутагены** (этилметансульфонат, метилметансульфонат, производные акридина и др.).

Супермутагены повышают частоту мутаций на 2-3 порядка.

По механизму действия химические мутагены можно подразделить на следующие группы.

1. Аналоги оснований бром-урацил и др., так как образуют другие водородные связи и с другими основаниями в результате замены оснований.
2. Модификаторы оснований
3. Азотистая кислота, (нитриты и их предшественники – нитраты) дезаминируют А G C при дезаминации C образуется U или T (если C метилирован) в результате транзиция C –T, дезаминация G не проявляется, так

как образующийся ксантин спаривается также как и G, тогда как образующийся при дезаминации А гипоксантин связывает С и происходит транзигия А/Т в G/С.

4. Гидроксиламин присоединяет ОН-группу к С и гидроксицитозин начинает связывать не Т, а А. В результате происходит транзигия С/Г в Т/А

5. Алкилирующие агенты, например, метилметасульфонат, метилирующий гуанин и происходит транзигия G/С в А/Т.

6. Интеркалирующие агенты например акридин, бромистый этидий, профлавин и др. Эти вещества встраиваются в цепь ДНК между плоскостями оснований и это приводит к нарушению структуры спирали, что может приводить как к делециям, так и к дупликациям

7. Нарушающие расхождение хромосом – колхицин, в результате нарушается хромосомный набор.

8. Также мутагенами являются алкоголь, продукты сгорания табака, фенол, персульфат аммония, ДДТ. Точные механизмы неизвестны, скорее всего, эти вещества через образование радикалов или активных ионов нарушают целостность ДНК (персульфат аммония, алкоголь, смолы в табаке, ? никотин), либо, действуя как денатурирующие агенты, разрушают спираль и вторичную структуру белков. Возможно, что подобное влияние активирует ускорение клеточного деления, что приводит к накоплению ошибок и/или раковой трансформации.

Биологические мутагены

Биологические мутагены – все эти агенты перемещаются по геному, в результате чего происходит либо дупликация, либо делеция участков, куда и откуда происходит перемещение агента, кроме того, перемещение агента в кодирующую часть гена приводит к полному нарушению рамки.

- Мобильные генетические элементы, транспозоны. Ретротранспозоны, ретропозоны.

- Вирусы (ретро параретро и др. фаги μ и λ).

Все эти нарушения могут привести к изменениям как в структуре гена,

так и в регуляторных элементах, а изменения в количестве белка также могут проявиться в фенотипе. Это происходит в результате того, что мобильные генетические элементы и вирусы встраиваясь в кодирующую часть гена (открытая рамка считывания) происходит ее нарушение и она не транслируется, также они могут нарушать структуру регуляторных элементов. С другой стороны вирусы и и мобильные генетические элементы имеют собственные элементы транскрипции, которые значительно сильнее клеточных, их встраивание перед ORF, без ее нарушения приводит к изменению интенсивности транскрипции и это становится причиной клеточных нарушений (например онкотрансформация клеток в результате изменения эффективности транскрипции генов-регуляторов клеточного цикла, за счет встраивания биологических мутагенов). С третьей стороны при перемещении эти мобильные генетические элементы могут захватывать часть генома нарушая структуру как кодирующей части (ORF), так и регуляторных элементов.

Индукцированный мутагенез, начиная с конца 20-х годов XX века, используют для селекции новых штаммов, пород и сортов. Наибольшие успехи достигнуты в селекции штаммов бактерий и грибов – продуцентов антибиотиков и других биологически активных веществ.

Так, удалось повысить активность **продуцентов антибиотиков** в 10-20 раз, что позволило значительно увеличить производство соответствующих антибиотиков и резко снизило их стоимость. Активность лучистого гриба – продуцента витамина B₁₂ удалось повысить в 6 раз, а активность бактерии – продуцента аминокислоты лизина – в 300-400 раз.

Использование мутаций **карликовости у пшеницы** позволило в 60-70 годах резко увеличить урожай зерновых культур, что было названо «**зеленой революцией**». Пшеница карликовых сортов имеет укороченный толстый стебель, устойчивый к полеганию, он выдерживает повышенную нагрузку от более крупного колоса. Использование этих сортов позволило существенно увеличить урожаи (в некоторых странах в несколько раз).

Автором «зеленой революции» считают американского селекционера и

генетика **Н. Борлауга**, который в 1944 г., в возрасте 30 лет, стал жить и работать в Мексике. За успехи в выведении высокопродуктивных сортов растений в 1970 году ему была присуждена Нобелевская премия мира.

Закон гомологических рядов в наследственной изменчивости Н.И. Вавилова

Следующим после Де Фриза серьезным исследованием мутаций была работа Н.И. Вавилова по наследственной изменчивости у растений.

Изучая морфологию различных растений, **Н.И Вавилов** в **1920 г.** пришел к выводу, что, несмотря на резко выраженное *разнообразие (полиморфизм) многих видов*, можно заметить и четкие *закономерности в их изменчивости*. Если взять для примера семейство злаков, то окажется, что одинаковые отклонения признаков присущи всем видам (карликовость у пшеницы, ржи, кукурузы; колоски безостые, неосыпающиеся и т.д.).

Закон Н. И. Вавилова гласит: «Виды и роды, *генетически близкие*, характеризуются *сходными рядами наследственной изменчивости* с такой правильностью, что, зная ряд форм в пределах одного вида, можно *предвидеть нахождение параллельных форм* у других видов и родов». Свой закон Н.И. Вавилов выразил формулой:

$$\begin{aligned} G_1 a_1 + b_1 + c_1 + \dots, \\ G_2 a_2 + b_2 + c_2 + \dots, \\ G_3 a_3 + b_3 + c_3 + \dots, \end{aligned}$$

где G_1, G_2, G_3 – виды, а a, b, c – различные варьирующие признаки.

Этот закон важен прежде всего для **селекционной практики**, потому что прогнозирует возможность найти неизвестные формы растений данного вида, если они уже известны у других видов.

Н. И. Вавилов положил закон гомологических рядов в наследственной изменчивости в основу поиска новых форм растений. Под его руководством были организованы многочисленные экспедиции по всему миру. Из разных стран были привезены сотни тысяч образцов семян культурных и диких

растений для коллекции Всесоюзного института растениеводства (ВИР). Она до сих пор является важнейшим источником исходных материалов при создании новых сортов.

Теоретическое значение этого закона сейчас не кажется столь большим, каким считалось в 1920 г. В законе Н.И. Вавилова содержалось **предвидение** того, что у близкородственных видов должны быть **гомологичные**, т.е. сходные по структуре гены. В тот период, когда о структуре гена ничего не было известно, это был, безусловно, шаг вперед в познании живого («периодический закон Д. И. Менделеева в биологии»). Молекулярная генетика, секвенирование генов подтвердили правильность догадки Н.И. Вавилова, его идея стала очевидным фактом и уже не является ключом к познанию живого

Модификационная изменчивость

Модификационная изменчивость – способность организмов с **одинаковым генотипом** развиваться по-разному в разных условиях окружающей среды. В популяции таких организмов возникает определенный **набор фенотипов**. При этом организмы должны быть **одного возраста**.

Модификации - это фенотипические ненаследственные различия, возникающие под влиянием условий среды у одинаковых по генотипу организмов

(К. Нэгели, 1884 г.).

Примеры модификаций широко известны и многочисленны.

Морфология листьев у **водяного лютика** и **стрелолиста** зависит от того, в какой среде, воздушной или подводной, они развиваются.

Стрелолист (*Sagittaria sagittaeformis*) имеет различные листья: стреловидные (надводные), сердцевидные (плавающие) и лентовидные (подводные). Следовательно, у стрелолиста наследственно детерминирована не определенная форма листа, а способность в некоторых пределах изменять эту форму в зависимости от условий существования, что является *приспособительной особенностью* организма.

Если надземную часть стебля **картофеля** искусственно лишить доступа

света, на ней развиваются клубни, висящие в воздухе.

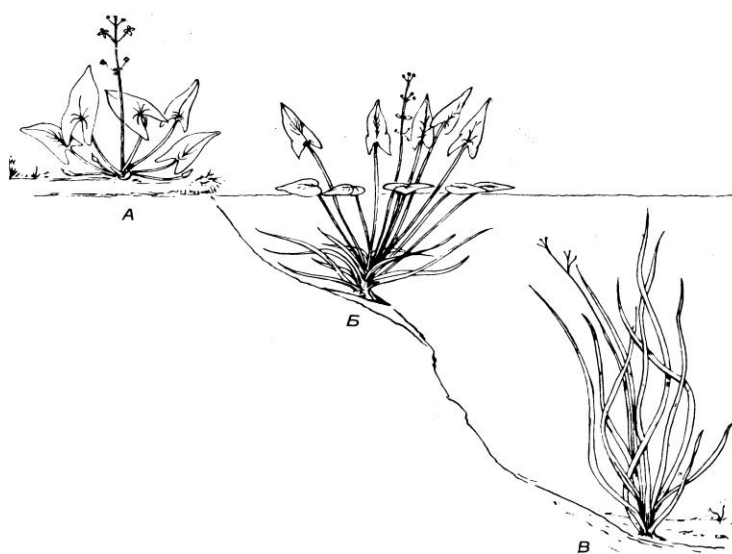


Рисунок 18: Модификационная изменчивость на примере стрелолиста. А — растение, выросшее на суше; Б — растение, выросшее на границе воды и суши; В — растение, выросшее в воде.

У **камбалы**, ведущей донный образ жизни, верхняя сторона тела темная, что делает ее незаметной для приближающейся добычи, а нижняя — светлая. Но если аквариум со стеклянным дном и освещается не сверху, а снизу, то темной становится нижняя поверхность тела.

Кролики горностаевой породы имеют белый мех на теле, кроме конца морды, лап, хвоста и ушей. Если выбрить участок,

например, на спине и держать зверька при пониженной температуре (0-1 °С), то на выбритом месте отрастает черная шерсть. Если выщипать часть черных волос и поместить кролика в условия повышенной температуры, то вновь отрастает белая шерсть.

Связано это с тем, что для каждого участка тела характерны свои уровень кровообращения и соответственно температура, в зависимости от чего формируется или деградирует черный пигмент — **меланин**. Генотип при этом остается одинаковым. Где **тепло**, там пигмент деградирует → **белый** цвет шерсти, где **холодно** (дистальные участки), там пигмент не деградирует → **черная** шерсть.

Свойства модификаций

С. М. Гершензон [1983] описывает следующие **свойства модификаций**:

1. **Степень выраженности модификации пропорциональна силе и продолжительности** действия на организм фактора, вызывающего модификацию. Эта закономерность коренным образом отличает модификации от мутаций, особенно генных.

2. В подавляющем большинстве случаев модификация представляет

собой **полезную, приспособительную реакцию** организма на тот или иной внешний фактор. Это можно видеть на примере вышеперечисленных модификаций у различных организмов.

3. Приспособительное значение имеют только те модификации, которые вызываются **обычными изменениями природных условий**, с которыми данный вид сталкивался раньше множество раз. Если же организм попадает в **необычные, экстремальные обстоятельства**, то возникают модификации, **лишенные приспособительного значения - морфозы**.

Если действовать на личинок или куколок **дрозофилы** рентгеновскими или ультрафиолетовыми лучами, а также предельно переносимой температурой, то у развивающихся мух наблюдаются разнообразные **морфозы** (мухи с закрученными кверху крыльями, с вырезками на крыльях, с расставленными крыльями, с крыльями малых размеров, фенотипически неотличимые от мух нескольких мутантных линий дрозофилы).

4. В отличие от мутаций, модификации **обратимы**, т. е. возникшее изменение постепенно исчезает, если устранено вызвавшее его воздействие. Так, загар у человека проходит, когда кожа перестает подвергаться инсоляции, объем мышц уменьшается после прекращения тренировки и т. д.

5. Отдельным пунктом выделяется следующее положение (хотя оно практически дублирует предыдущее): в отличие от мутаций, **модификации не передаются по наследству**. Это положение наиболее остро обсуждалось на протяжении всей истории человечества. **Ламарк** считал, что наследоваться могут любые изменения организма, **приобретенные в течение жизни (ламаркизм)**. Даже Дарвин признавал возможность наследования некоторых модификационных изменений.

Первый серьезный удар по представлению о наследовании приобретенных признаков нанес **А. Вейсман**. Он на протяжении 22 поколений **отрубал** белым мышам **хвосты** и скрещивал их между собой. В общей сложности было обследовано 1592 особи, и ни разу не было обнаружено укорочения хвоста у новорожденных мышат. Результаты эксперимента были

опубликованы в **1913** г., однако в нем не было особой необходимости, поскольку **преднамеренные повреждения у человека**, сделанные из ритуальных или "эстетических" соображений, — обрезание, протыкание ушей, уродование ступней, черепа и т. д., как известно, также не наследуются.

В СССР в 30-50-х гг. получили широкое распространение ошибочные теории **Лысенко о наследовании «приобретенных признаков»**, т. е. фактически модификаций. Множество опытов, проведенных на разных организмах, показало ненаследуемость модификаций, и исследования такого рода представляют теперь лишь **исторический интерес**.

Норма реакции

Норма реакции — это **свойство** данного **генотипа обеспечивать** в определенных пределах **изменяемость** признака в зависимости от условий среды. Иначе говоря, это **амплитуда возможной изменчивости в реализации генотипа**.

Сущность модификационной изменчивости особенно хорошо видна на примере **количественных признаков**. Так, коровы **одной породы** в разных хозяйствах могут иметь разные удои — от 2 т до 5 т молока в год. В тех же хозяйствах животные **другой породы** могут иметь удои от 1 т до 3 т, т. е. иметь другую норму реакции, обусловленную взаимодействием другого генотипа с теми же условиями содержания и кормления. Следовательно, можно сказать, что ни у одной породы крупного рогатого скота не существует наследственного признака — удои 2000 кг или 5000 кг молока в год; а существует лишь наследственно обусловленная норма реакции этого признака.

Разные признаки имеют **разную широту нормы реакции**. Выявить ее можно, помещая организмы в варьирующие условия существования. Примером могут служить опять — таки признаки **крупного рогатого скота**. Так, его **окраска** практически не изменяется ни при каких условиях, т. е. имеет **однозначную** норму реакции. Очень **широкую** норму реакции имеет **молочная продуктивность**, которая в сильной степени зависит от условий кормления и содержания. **Промежуточное положение** занимает такой признак, как **процент**

жира в молоке. Он зависит от условий кормления, но в гораздо меньшей степени, чем величина удоев, и варьирует в меньших пределах.

У **человека** также можно назвать признаки, которые имеют **однозначную норму реакции** (группа крови, цвет волос и др.), и признаки, которые характеризуются **широкой нормой реакции** (рост, вес и др.).

Норму реакции наблюдать лучше всего у организмов с **идентичными генотипами**, например у вегетативно размножающихся растений и однояйцевых близнецов. В этом случае можно выявить норму реакции генотипа в наиболее «чистом» виде.

Знание нормы реакции имеет большое значение в **практике сельского хозяйства** для получения высоких урожаев растений и высокой продуктивности животных при оптимальных условиях их содержания, при перенесении растений и животных в новые климатические районы и т. д.

Нехромосомное наследование

Со времени переоткрытия законов Менделя генетика неоднократно сталкивалась с их «нарушениями»: появлением различных результатов в реципрокных скрещиваниях, расщеплениями в первом гибридном поколении, нарушением свободного комбинирования генов. Даже правило чистоты гамет, которое У. Бэтсон сформулировал как основу представлений о генетической дискретности, оказалось неабсолютным. Тем не менее анализ всех этих исключений служил развитию основной тенденции — развитию ядерной, а затем хромосомной теории наследственности. Многочисленные эксперименты, доказывавшие исключительную роль ядра и хромосом в наследственности, начиная с Т. Бовери, казалось, не оставляли места для иных детерминант наследственных признаков. Тем не менее представления о генах вне хромосом в конце концов получили фактическое обоснование и развились в самостоятельный раздел генетики, исследующий нехромосомное наследование

и так называемое цитоплазматическое наследование.

Генетика хлоропластов

Любители комнатного цветоводства хорошо знают декоративные пестролистные формы аукубы, герани, плюща, хлорофитума, традесканции и других растений. У них зеленые листья испещрены белыми или желтыми пятнами, полосами — участками тканей, не содержащих пластид или имеющих дефектные пластиды, лишенные хлорофилла. Такие же формы встречаются в природе и у культурных растений: львиного зева, ночной красавицы, примулы, кукурузы и др. Наследование пестролистности в начале столетия изучали К. Корренс (1908) у ночной красавицы (*Mirabilis jalapa*) и Э. Баур (1909) у герани (*Pelargonium zonale*). Наиболее характерный пример,— наследование пестролистности у ночной красавицы. Пестролистные формы этого растения образуют целые побеги, лишенные хлорофилла. Если в качестве материнской формы взять цветки бесхлорофилльного побега и опылить их пыльцой зеленого

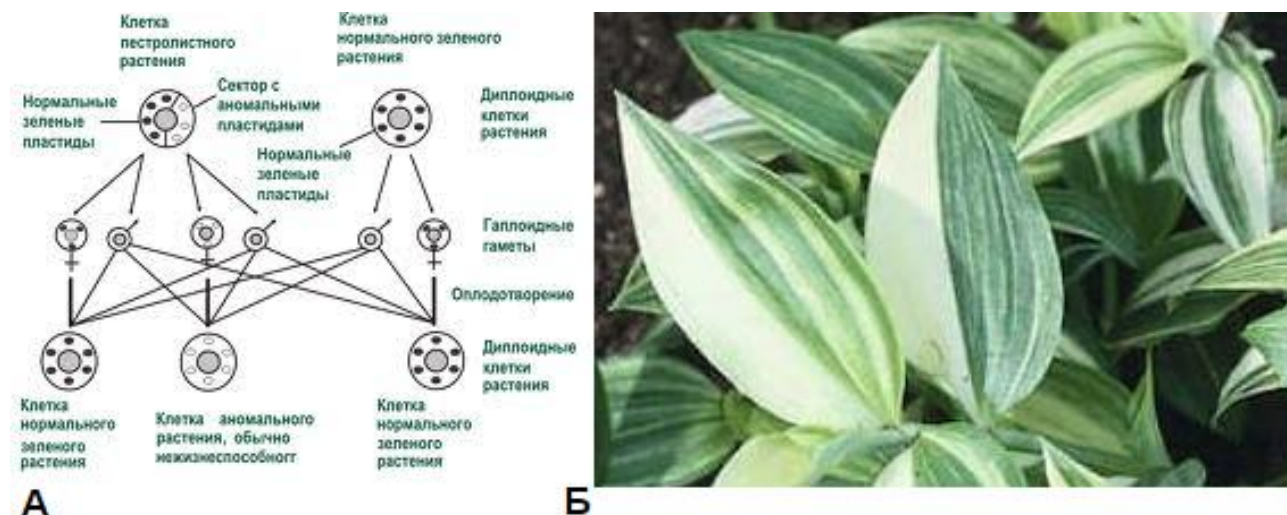


Рисунок 19: Схема наследования хлоропластов А - схема скрещивания растений; Б - пестролистные растения традесканции
растения, то в F1 появятся только бесхлорофилльные формы,

которые вскоре погибают, так как не способны к фотосинтезу. При реципрокном скрещивании в F1 все растения оказываются нормальными — зелеными. При опылении цветков пестролистного побега пыльцой зеленой

формы в F1 образуются бесхлорофилльные, пестролистные и зеленые растения. При реципрокном скрещивании — только зеленые. Это пример так называемого материнского типа наследования. Для него характерно контрастное различие между результатами реципрокных скрещиваний. Сходные различия в реципрокных комбинациях наблюдаются при скрещивании зеленых и пестролистных форм и у других растений, например у кипрея (*Epilobium*). В последнем случае если материнская форма зеленая, а отцовская пестролистная, то в F1 подавляющее большинство гибридов зеленые, но изредка (с частотой около 1 на 1000) встречаются и пестролистные формы. Бывают и иные различия при реципрокных скрещиваниях, например, у герани: если цветки пестролистного растения опыляют пыльцой зеленого, то до 30%, гибридов будут пестролистными, а 70% — зелеными. При реципрокном скрещивании 70 % гибридов оказываются пестролистными, а 30% — зелеными. Это пример наследования по отцовскому типу. Как известно, реципрокные скрещивания у растений различаются количеством цитоплазмы, привносимым в зиготу яйцеклеткой и спермием. При этом пластиды передаются только от материнской формы, как в случае ночной красавицы, или изредка от отцовской формы, как у кипрея, могут передаваться от обоих родителей или, наконец, преимущественно от отцовской формы, как у герани. Этим и объясняются различия результатов при реципрокных скрещиваниях. Пластиды — самовоспроизводящиеся органеллы клетки. В отличие от хромосом ядра при распределении между дочерними клетками они не подчиняются строгим законам митоза и мейоза. Аппарат, управляющий распределением пластид, в настоящее время неизвестен и считается, что они попадают в дочерние клетки случайно при делении цитоплазмы, благодаря тому, что содержатся в клетке во множестве экземпляров (до нескольких сотен). Если в цитоплазме, как это показано для пестролистных растений, имеются нормальные хлоропласты, содержащие хлорофилл, и дефектные — лишенные хлорофилла, то при митозе в некоторые клетки могут попасть только нормальные, а в некоторые — только дефектные пластиды. Большая часть клеток получает оба типа пластид. Этим и

объясняются появление окрашенных и неокрашенных участков ткани у пестролистных растений и сложные картины расщеплений, наблюдаемые порой при реципрокных скрещиваниях. В хлоропластах высших растений и водорослей обнаружена ДНК. Обнаружение ДНК в хлоропластах стимулировало их изучение как полуавтономной самовоспроизводящейся системы. В пластидах обнаружен самостоятельный аппарат белкового синтеза, во многом отличающийся от цитоплазматического, характерного для эукариот, и сходный с аппаратом белкового синтеза прокариот. В хлоропластной ДНК закодированы гены белков фотосинтетической электрон-транспортной цепи. Мутации этих генов имеют следующие фенотипические проявления:

- 1) неспособность к фотосинтезу; для роста на свету и в темноте необходим источник восстановления углерода — ацетат;
- 2). чувствительность к повышенной или пониженной температуре;
- 3) устойчивость к антибиотикам или потребность в них.

Все эти мутации обычно наследуются только по материнской линии, т. е. от родителя mt^+ . Это связано со сложным биогенезом хлоропласта зигот, в результате которого сохраняется только ДНК хлоропласта, полученная от родителя mt^+ . Такое правило имеет исключение, на котором строится весь рекомбинационный анализ хлоропластной группы сцепления: иногда спонтанно (не чаще чем 1% случаев) зигота получает оба пластома (хлоропластных генома) — от mt^+ и mt . Тогда все четыре (или восемь) зооспоры, образующиеся при созревании зиготы, оказываются гетерозиготными по генам хлоропласта. Такие гетерозиготы называют цитогетами — цитоплазматическими гетерозиготами. Частоту появления цитогет можно повысить до 50% облучая женские гаметы (mt^+) ультрафиолетовым светом непосредственно перед копуляцией. При образовании цитогет все хлоропластные маркеры, вводимые в скрещивание, наследуются не по материнской линии, а от обоих родителей, т. е. mt^+ и mt ; В отличие от ядерных генов, обнаруживающих мейотическое расщепление в тетрадах (октадах) 2:2 (4:4), хлоропластные гены у цитогет

расщепляются не в мейозе, а при каждом митотическом делении зооспор, пока не выйдут в гомозиготу. Расщепление происходит в результате обменов на стадии четырех нитей, т. е. в момент, когда молекулы хлоропластной ДНК уже удвоены, но еще не разошлись в дочерние клетки. При этом наблюдаются реципрокная рекомбинация, как при митотическом кроссинговере на участке ген — центромера, и конверсия. Роль центромеры при этом играет точка прикрепления хлоропластной ДНК к мембране, управляющая расхождением нитей ДНК при делении пластиды. Картирование генов у цитогет ведется тремя способами: 1) по частоте реципрокных обменов на участке ген — точка прикрепления (она рассматривается как центромера); 2) по частоте реципрокных обменов на участках между генами и 3) по частоте коконверсии генов. Карта, построенная таким образом, имеет кольцевую форму. Генетический анализ цитогет у хламидомонады основан не только на повышении частоты исключительных зигот при облучении ультрафиолетовым светом родителя mt^+ , но и на селекции исключительных зигот, дающих начало цитогетам. Для этого используют доминантный хлоропластный маркер родителя mt^+ . Например, mt^+ -стрептомицинзависимый — sd (рецессив), а mt^- — стрептомицинчувствительный — SS (доминант). Зиготы помещают на среду без стрептомицина, на которой не могут прорасти регулярные зиготы, наследующие признак хлоропласта по материнской линии — от mt^+ . На этой среде прорастают только исключительные зиготы, поскольку цитогеты не нуждаются в стрептомицине. Такие исключительные зиготы, если они были гетерозиготны по яленным генам, расщепляются в мейозе, а гаплоидные зооспоры далее расщепляются в митозе по маркерам цитогеты.

Цитоплазматическая мужская стерильность у растений

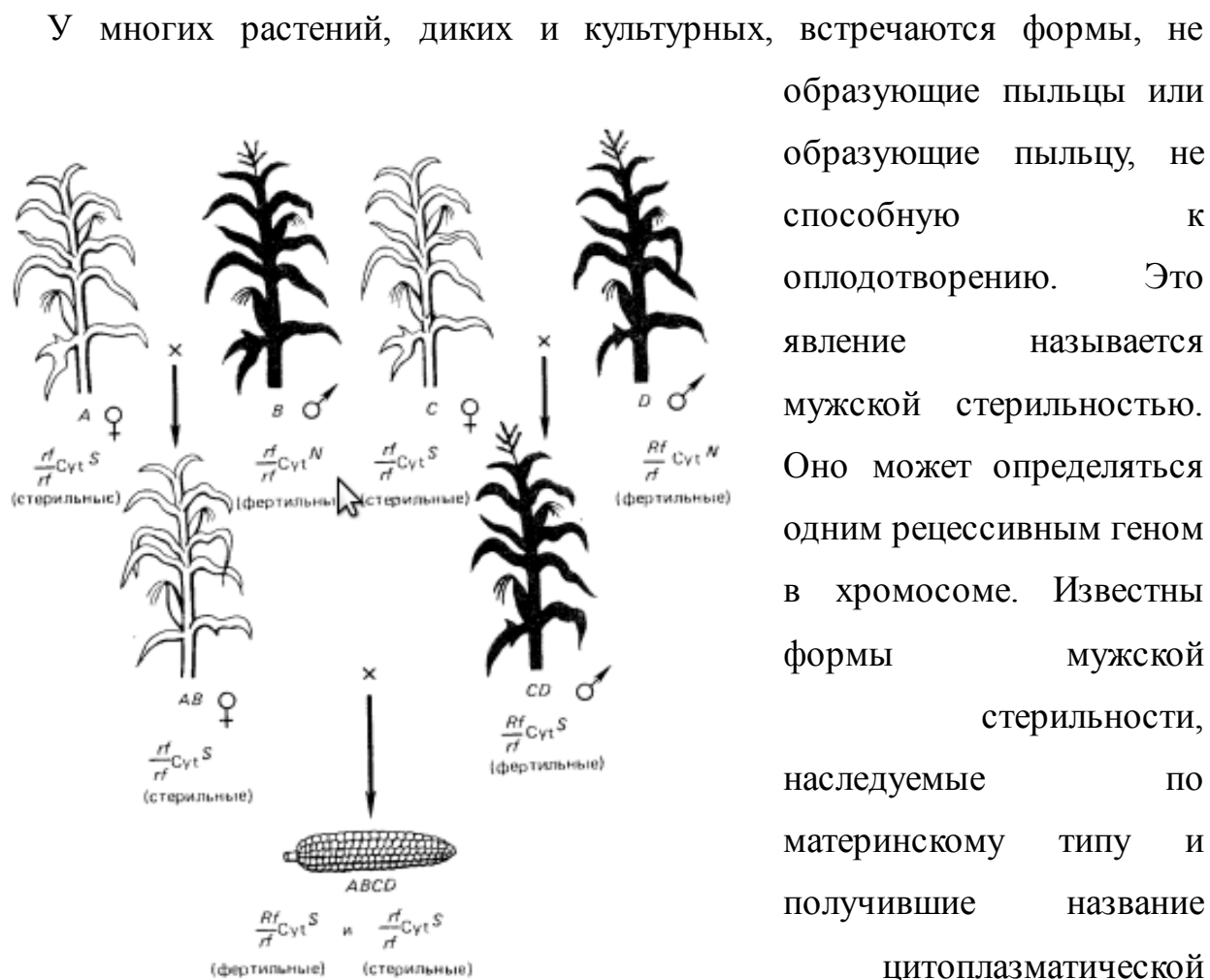


Рисунок 20: Получение двойных гибридов у кукурузы (из Р. Сэджер, 1975)

образующие пыльники или образующие пыльцу, не способную к оплодотворению. Это явление называется мужской стерильностью. Оно может определяться одним рецессивным геном в хромосоме. Известны формы мужской стерильности, наследуемые по материнскому типу и получившие название цитоплазматической мужской стерильности (ЦМС). Материнское

наследование стерильности пыльника впервые было обнаружено в 30-х годах у кукурузы М. Родсом в США и М. И. Ханджиновым в СССР. При опылении кукурузы с мужской стерильностью пыльцой нормальных растений получалось потомство со стерильной пыльцой. При повторных возвратных скрещиваниях с растениями, имеющими нормальную пыльцу, вновь возникало потомство с мужской стерильностью, даже если все хромосомы материнской линии замещали на хромосомы отцовской, нормальной линии. Таким образом, наследование по материнскому типу и непричастность к этому процессу хромосом позволили локализовать в цитоплазме детерминант, определяющий мужскую стерильность у кукурузы. Благодаря тому, что у кукурузы в основной массе стерильной пыльцы встречаются редкие пыльцевые зерна, способные к

нормальному опылению, оказалось возможным реципрокное скрещивание. В первом же гибридном поколении были получены полностью фертильные растения, что вполне согласуется с выводом, сделанным ранее. У кукурузы известно несколько типов цитоплазматической мужской стерильности, например техасский (Т), при котором полностью стерильные пыльники не выступают наружу, и молдавский тип, или USDA (S, при котором часть или все пыльники выступают наружу. Эти два типа стерильности различаются также по характеру взаимодействия с генами — восстановителями фертильности. В частности, фертильность у растений с цитоплазмой техасского типа восстанавливают два гена в хромосоме II и ряд генов в хромосомах III, IV, VII и X. Если обозначить цитоплазматический фактор стерильности как Cyt^S и нормальную цитоплазму как Cyt^N , а доминантную ядерную аллель — восстановитель фертильности как Rf (рецессив — rf), то признак цитоплазматической мужской стерильности разовьется только у растений $rfrf\ Cyt^S$, в то время как $RfRf\ Cyt^S$, $Rfrf\ Cyt^S$, $RfRf\ Cyt^N$, $Rfrf\ Cyt^N$, $rfrf\ Cyt^N$ будут фертильными. Это явление — восстановление фертильности пыльцы — широко используется на практике для получения гетерозисных двойных межлинейных гибридов кукурузы. Для этого рядом высевают по две линии кукурузы со стерильной и фертильной пыльцой. Это обеспечивает только перекрестное опыление, что очень существенно, поскольку кукуруза самосовместима при опылении. Линии по генам Rf подбирают таким образом, что при одном скрещивании гибриды имеют стерильную, а при другом — фертильную пыльцу. При высеве этих гибридов на следующий год таким же образом получают двойные гибриды. При этом в половине случаев опыление дает фертильные по пыльце растения, как и следует при анализирующем скрещивании. Этот прием экономически очень выгодный, поскольку позволяет избежать кастрации — обламывания метелок у кукурузы, что требует большой затраты труда. Широкое распространение техасского типа стерильности имело и негативные последствия, поскольку растения с такой цитоплазмой оказались

восприимчивыми к грибковым заболеваниям — гельминтоспориозу листьев, возбудителем которого является *Helminthosporium maydis*, уничтоживший в 1970 г. более половины урожая кукурузы в южных районах США. Токсин, выделяемый этим плесневым грибом, разрушает внутренние мембраны митохондрий у линий кукурузы с техасским типом мужской стерильности. Это заставило искать другие типы ЦМС у кукурузы, чтобы использовать их в селекции вместо техасского типа. Связь чувствительности к гельминтоспориозу с митохондриями, по-видимому, оказалась, не случайной. Митохондрии, как и хлоропласты, имеют собственную ДНК. В митохондриях Cyt^S отсутствует участок длиной около 10.000 п. н., присутствующий в митохондриях Cyt^N . Этот фрагмент обнаруживает гомологию с ДНК хлоропласта.

Генетика митохондрий

Митохондрии обеспечивают дыхание клеток растений, животных и эукариотических микроорганизмов. Подобно хлоропластам, это самовоспроизводящиеся

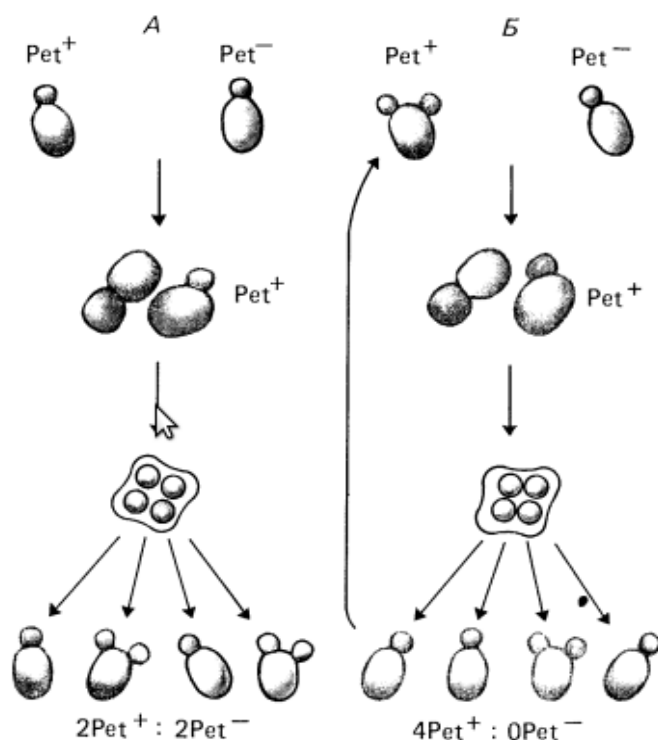


Рисунок 21: Тетрадный анализ способности к дыханию у гибридов между гаплоидами дикого типа и А — генеративными (ядерными) и Б — вегетативными (неядерными) Pet^- мутантами

полуавтономные органеллы клетки, содержащие кольцевые молекулы ДНК с различной контурной длиной. ДНК митохондрий по нуклеотидному составу и вследствие этого по плотности отличается от ДНК ядра. Митохондрии имеют собственный аппарат белкового синтеза, отличающийся от цитоплазматического и близкий к аппарату белкового синтеза прокариот. Многоклеточные

эукариоты неудобны для изучения генетики митохондрий, поскольку их клетки — облигатные аэробы, которые не могут существовать при нарушении основной функции митохондрий — дыхания. В то же время дрожжи-сахаромицеты являются факультативными аэробами. При подавлении дыхания они могут существовать за счет брожения, используя для этого глюкозу и некоторые другие сахара в качестве источников углерода. На неферментируемых источниках углерода, например, на этаноле, глицерине, лактате кальция и др., в отсутствие дыхания дрожжи не растут. Первые сведения о признаках, контролируемых митохондриями, были получены у дрожжей *Saccharomyces cerevisia* в конце 40-х годов в лаборатории Б. Эфрусси. . У этих грибов известны мутантные формы, образующие на глюкозе мелкие колонии, так называемые *Petite*-мутанты, фенотип которых обозначают *Pet*- в отличие от дикого типа *Pet*+. Мутанты *Pet*- не растут на неферментируемых источниках углерода, поскольку не способны к дыханию. Скрещивая гаплоидные клетки *Pet*- X *Pet*+, можно получить гибриды дикого типа, способные к дыханию. Тетрадный анализ таких гибридов показывает, что признак *Pet*- от независимо полученных мутантов наследуется по-разному. Одни гибриды показывают нормальное расщепление ($2\text{Pet}^+:2\text{Pet}^-$), а другие не обнаруживают расщепления в тетрадах ($4\text{Pet}^+:4\text{Pet}^-$). Очевидно, в первом случае неспособность к дыханию определяется хромосомной мутацией, а во втором — нехромосомной, по-видимому, цитоплазматической. Эти два типа мутантов *Pet*- были названы соответственно генеративными и вегетативными. Нехромосомную природу вегетативных *Pet*- мутантов подтвердили и многократные возвратные скрещивания сегрегантов *Pet*+ с родителем *Pet*-. Во всех случаях признак *Pet*- в тетрадах не проявлялся, в то время как по ядерным маркерам, введенным в скрещивание, наблюдали регулярное расщепление 2:2. При скрещивании вегетативных и генеративных мутантов *Pet*- образуются гибриды *Pet*+, в тетрадах которых происходит расщепление $2\text{Pet}^+:2\text{Pet}^-$. Вегетативные *Pet*-мутанты возникают спонтанно. Иногда они составляют до 1%

культуры. Их появление стимулируют высокая температура, акрифлавин, бромистый этидий в одинаковой степени у гаплоидов и диплоидов. При пересевах эти мутанты никогда не ревертируют к фенотипу Pet⁺ в отличие от генеративных Pet⁻. Указанные воздействия не индуцируют генеративных мутантов Pet⁻. Все это заставило предположить, что вегетативные Pet результат потери некоего детерминанта, находящегося в цитоплазме. Подозрение падало на митохондрии. Открытие митохондриальной ДНК (мтДНК) позволило проверить это предположение. Сравнение мтДНК из штаммов дикого типа и из вегетативных мутантов Pet⁻ показало, что последние несут делеции мтДНК различной протяженности вплоть до полной ее утраты. В дальнейшем в качестве генотипического символа обозначение pet сохранили только для рецессивных аллелей ядерных генов, которых теперь известно более 20. Митохондриальные мутации стали обозначать [rho- (ρ-)]. Позже мтДНК дрожжей была маркирована мутациями устойчивости к ряду антибиотиков (эритромицин, хлорамфеникол), подавляющих синтез белка у бактерий, а также устойчивости к агентам, подавляющим дыхание (олигомицин). При генетическом анализе признаков, контролируемых мтДНК, обнаружился ряд особенностей поведения митохондриальных генов. При спаривании гаплоидных клеток, различающихся по аллелям какого-либо митохондриального гена, образуется популяция диплоидов, состоящая из клеток, получивших ту или другую аллель, причем в соотношении, характерном для скрещиваемых штаммов. Процент диплоидов, получивших определенную аллель, обозначают как частоту трансмиссии данной аллели. Генетика митохондрий лучше всего разработана для дрожжей сахаромицетов, однако ряд примеров митохондриального наследования получен и у других объектов. У *Neurospora crassa* мутация roky (убогий, хилый) приводит к изменению морфологии митохондрий, нарушению в них белкового синтеза, отсутствию некоторых митохондриальных ферментов. Внешне это выражается в медленном росте штамма. Признак наследуется по материнской линии. Это можно

установить благодаря доступности реципрокных скрещиваний у нейроспоры. Роль мужских гамет, практически не вносящих цитоплазму при оплодотворении, играют микроконидии. Мутация року, по-видимому результат изменения митохондриального генома. У другого аскомицета — *Rodospira anserina* хорошо известен признак «старение мицелия», т. е. постепенное снижение жизнеспособности при непрерывном выращивании. Длительность жизни различных штаммов варьирует от 9 до 106 дней. Старение наследуется по материнской линии. Его определяет инфекционное начало, как показали опыты по заражению нормального мицелия в результате его слияния со стареющей гифой. Ускоренное старение наблюдали в участках мицелия, непосредственно прилегающих к точке анастомоза. По мере удаления от нее выраженность признака ослабевала. Старение гиф *R. anserina* обусловлено распространением плазмиды, инфицирующей митохондрии.

Наследование паразитов и симбионтов

В предыдущем разделе было упомянуто, что в клетке могут присутствовать некоторые не обязательные для нее элементы: вирусоподобные частицы, плазмиды. Если их присутствие сопровождается фенотипическими отличиями клетки или организма-носителя, то при гибридологическом анализе можно проследить наследование этих отличий и тем самым наследование паразита или эндосимбионта. В действительности к этим выводам пришли противоположным путем. Присутствие эндосимбионтов может быть причиной появления признаков, придающих их носителям известное селективное преимущество. Так, у *Paramecium aurelia* существуют линии-убийцы, выделяющие токсин парамецин, безвредный для его продуцентов, убивающий туфельек того же вида, но принадлежащих к чувствительным линиям. В цитоплазме парамеций-убийц находятся так называемые каппа-частицы, обычно не передающиеся при конъюгации, поскольку при этом происходит

только обмен ядрами, но не цитоплазмой. При задержке расхождения конъюгирующих клеток, когда они обмениваются цитоплазмой, каппа-частицы могут передаваться чувствительным партнерам. Тогда эксконъюганты тоже становятся убийцами. Сохранение каппа-частиц в цитоплазме и устойчивость к парамецину зависит от доминантного состояния трех ядерных генов. Каппа-частицы представляют собой бактерии *Caudobacter taeniospiralis* — эндосимбионты туфельки. Их можно даже культивировать вне клетки, на искусственных средах, и заражать ими *P. aurelia*, лишенных этих бактерий. Эндосимбионты широко распространены у простейших, причем экологической нишей для них может быть не только цитоплазма, но также макро- (Ма) и микронуклеус (Ми). При этом как показал Д. В. Осипов, эндосимбионты Ма никогда не живут в Ми и, соответственно, эндосимбионты Ми не живут в Ма. Клетки *Paramecium* с зараженным Ма или Ми не способны к половому процессу. У *D. melanogaster* известны линии без самцов. Самки этих линий при скрещивании с любыми самцами дают в потомстве только самок. Выяснилось, что бессамцовые линии заражены спирохетами, которые, проникая в откладываемые яйца, убивают мужские эмбрионы, но не убивают женские эмбрионы. В результате самки становятся носителями инфекционного начала. Тесная связь между функциями ядра и цитоплазматическими эндосимбионтами была продемонстрирована в конце 60-х годов у *Amoeba proteus* К. Джеоном. Культура *A. proteus* была случайно заражена бактериями, которые проникли в цитоплазму простейшего и размножились там до численности 150 тыс. шт. на клетку. Большинство амёб погибло, однако часть из них выжила и активно делилась в присутствии инфицировавшей их цитоплазму бактерии. Число бактериальных клеток в амёбе достигало теперь примерно 50 000. эндосимбионта. Пересаженное в другую амёбу ядро уже не могло обеспечивать функционирование и деление цитоплазмы в отсутствие некогда патогенных бактерий. Этот факт показывает возможный путь возникновения зависимости генетических функций хозяина от находящегося в его клетках эндосимбионта.

Факты такого рода используют для подтверждения гипотезы о симбиогенетическом происхождении эукариотической клетки, в частности, о бактериальном происхождении хлоропластов, митохондрий и некоторых других клеточных органелл, содержащих ДНК, например кинетосом у простейших. Впервые гипотезу относительно происхождения хлоропластов высказал в начале века профессор Петербургского университета А. С. Фаминцын (1835 — 1918). Сторонники этой гипотезы рассматривают самостоятельность аппарата репликации, транскрипции и белкового синтеза в клеточных органеллах, близких по строению к аналогичным аппаратам бактерий, как одно из доказательств справедливости такой гипотезы. В то же время нельзя забывать, что многие функции органелл находятся также под контролем ядра. Подчеркнем, что все белки рибосом митохондрий у дрожжей, за исключением одного, кодируют гены ядра, так же как и многие цитохромы, работающие на митохондриях. Структура генов митохондрий более сходна с таковой в клеточном ядре, чем с генами бактерий. Все это показывает маловероятность симбиогенетического происхождения митохондрий. Большая автономия свойственна хлоропластам, однако и здесь основной процесс, осуществляемый хлоропластом, — фотосинтез, также контролируют гены самого хлоропласта и гены ядра. Правда, генетика хлоропласта разработана хуже, чем генетика митохондрий. Возможно, поэтому гипотеза симбиогенетического происхождения хлоропластов представляется более вероятной, чем аналогичная гипотеза в отношении митохондрий.

Собственно цитоплазматическое наследование

Очень часто наследование через пластиды и митохондрии, а также другие примеры нехромосомного наследования объединяют понятием

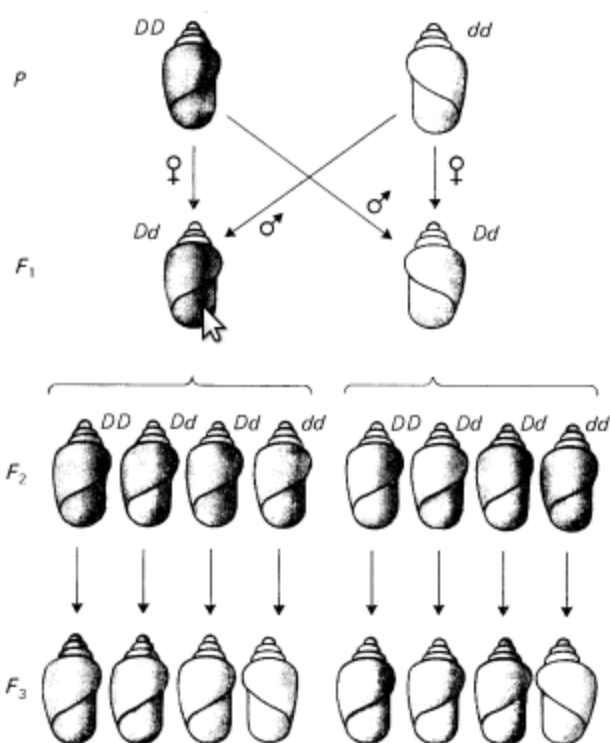


Рисунок 22: Наследование направления закручивания раковины у прудовика

цитоплазматическая

наследственность. В предыдущих разделах этой главы показано, что все случаи стабильного нехромосомного наследования связаны с клеточными органеллами, содержащими ДНК в качестве носителя наследственной информации. То же самое справедливо и в случае наследования симбионтов и вирусов. Следовательно, речь не идет о цитоплазме как носителе наследственных свойств, и в лучшем случае понятие «цитоплазматическая

наследственность» должно означать место, локализацию в клетке конкретных дискретных носителей генетического материала. Кроме того, нехромосомные гены могут находиться и в ядре. Именно с учетом всех этих моментов термин «нехромосомное наследование» предпочтительнее в широком смысле слова. Остается ли место для собственно цитоплазматического наследования в узком смысле, т. е. для детерминации признаков не органеллами клетки, а самой цитоплазмой? Да, такие случаи известны, однако при этом наследование признака оказывается нестабильным и его проявление затухает в течение одного или нескольких поколений. Наиболее яркий пример — наследование направления завитка раковины у прудовика (*Limnaea*). Существуют прудовики с правозакрученной (D) и левозакрученной (d) раковинами. Реципрокные скрещивания: ♀DD X ♂dd и ♀dd X ♂DD дают в F1 различный результат:

гибриды наследуют признак матери. При первом скрещивании они все «правые», а во втором — все «левые». Благодаря тому, что *Limnaea* — гермафродитные животные, у них возможно самооплодотворение. В F₂ от обоих скрещиваний все потомки имеют правозакрученную раковину. И только в F₃, также полученном путем само-оплодотворения, в каждом из исходных реципрокных скрещиваний расщепление «правых» и «левых» раковин было 3:1. Проявление признака — направление закручивания раковины у прудовика — как бы отстает на поколение от генотипической формулы. Решающую роль в таком отставании играет генотип материнского организма, определяющий прежде всего свойства цитоплазмы яйцеклетки, от которой и зависит направление закручивания раковины. Этот признак формируется в раннем эмбриогенезе направлением веретена второго дробления. Такое явление получило название предетерминации цитоплазмы генотипом матери или материнского эффекта. Аналогичное явление наблюдается при наследовании пигментации оболочки яйца у шелкопряда, а также смена поколений без диапаузы. Оба эти признака определяются свойствами цитоплазмы яйца, которые формируются до оплодотворения под контролем генотипа матери. Так же определяется пигментация глаз и некоторых тканей у личинок бабочки — мельничной огневки (*Ephestia kuhniella*). Следует отметить, что в последнем случае материнский эффект постепенно затухает в онтогенезе. Своеобразное взаимодействие предетерминации цитоплазмы и генов ядра наблюдается при гибридном дисгенезе у дрозофилы. Как известно, у этого насекомого в лабораторных линиях не наблюдается кроссинговер у самцов. Кроссинговер происходит у самцов из некоторых природных популяций. При скрещивании таких самцов с самками из лабораторных линий в F₁ проявляется целый комплекс аномалий: повышенная мутабельность, стерильность самцов и самок, нарушения в расщеплении по ядерным маркерам, отклонение в соотношении по полу от 1:1, хромосомные аномалии и т. д. Чаще всего эти нарушения наблюдаются, если цитоплазма в зиготу поступает от самок лабораторных

линий, а некоторые хромосомы — от самцов природных популяций. Свойства «лабораторной» цитоплазмы, вызывающей при взаимодействии с «природными» хромосомами гибридный дисгенез, могут быть изменены, но для этого нужно, чтобы хромосомы, внесенные из природной популяции, действовали на нее в течение ряда поколений.

Критерии нехромосомного наследования

Можно ли на основе простых критериев, применяемых при генетическом анализе, различить хромосомное наследование и различные типы нехромосомного наследования? Обычно это сделать нелегко, и для окончательного вывода требуется комплекс оценок. Суммируя материал, изложенный в этой главе, отметим, что прежде всего нехромосомное наследование выражается в различии результатов реципрокных скрещиваний там, где их можно провести, используя явление гетерогамии. Однако различный результат реципрокных скрещиваний может быть получен и при сцеплении с полом. Поэтому дополнительным критерием могут служить насыщающие скрещивания с заменой всех хромосом женского организма на хромосомы мужского организма, как это рассмотрено на примере наследования ЦМС у кукурузы. В случае изогамии о нехромосомном наследовании может свидетельствовать отсутствие расщепления в скрещивании при гаметическом анализе, например в тетрадах, но наличие постзиготических расщеплений в митозах, как это бывает при наследовании признаков митохондрий у дрожжей или расщепление в митозах у гаплоидных сегрегантов, как это показано для признаков хлоропласта у хламидомонады. При этом, правда, трудно различить наследование через органеллы цитоплазмы и ядерное плазмидное наследование. Некоторые специальные приемы позволяют разграничить и эти случаи, например использование цитодукции у дрожжей, вегетативное расщепление гетерокарионов у мицелиальных грибов. Наконец,

дополнительным критерием может служить повышенная чувствительность ДНК клеточных органелл или плазмид к некоторым агентам. Так, при обработке бромистым этидием у дрожжей теряется мтДНК. Гуанидингидрохлорид и фторуранил изгоняют из дрожжей двунитевую РНК штаммов-убийц и некоторые другие нехромосомные детерминанты. Как уже отмечалось, трудно разделить наследование через органеллы и плазмиды, с одной стороны, и через эндосимбионтов и вирусы — с другой. Наряду с генетическими критериями здесь необходим комплекс биохимических и цитологических подходов. Механизмы наследования, рассмотренные в этой главе, убеждают в том, что клетка может содержать сложную систему полуавтономных взаимодействующих генетических единиц, находящихся не только в хромосомах ядра, но и в нуклеоплазме, в клеточных органеллах (пластидах, митохондриях и др.), а также в цитоплазме. Наследование этих генетических детерминант порой трудно отличить от наследования эндосимбионтов и вирусов. Особенно это касается вирусов, поскольку провирусы могут объединяться с геномом клетки в ее ядре и приобретать свойства, характерные для эписом в интегрированном состоянии, т. е. наследоваться как часть генетического материала ядра.

Генетический материал в онтогенезе

Поколения многоклеточных эукариот соединяет одна клетка — зигота, которая развивается в сложный организм с дифференцированными органами и тканями. Часть клеток зародыша на ранних стадиях развития обособляется и дает начало гонадам, продуцирующим половые клетки — гаметы. Именно гаметы содержат всю полноту генетической информации данного вида и составляют непрерывный, потенциально бессмертный зародышевый путь. Смертны соматические клетки индивидуумов, представляющих собой как бы ответвления от зародышевого пути, возникающие после оплодотворения. Если до сих пор рассматривались в основном проблемы хранения, передачи и

изменений генетической информации, то в этой главе будет показано, каким образом генетическая информация реализуется в ходе индивидуального развития и как генетический материал контролирует последовательное возникновение различных органов и тканей организма. Эта проблема составляет содержание генетики индивидуального развития, или онтогенетики.

Проблема стабильности генетического материала в онтогенезе

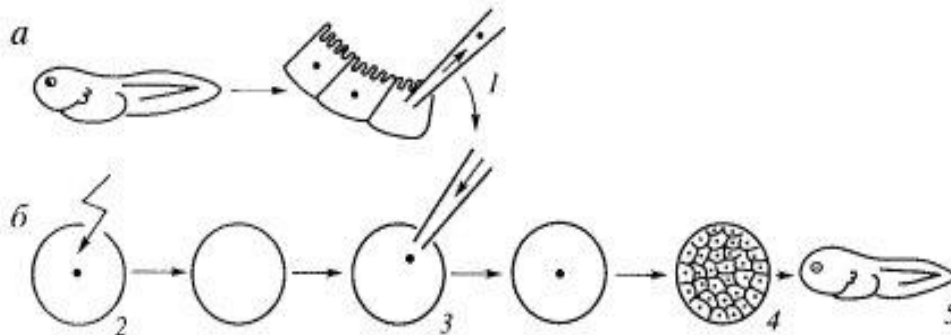


Рисунок 23: Опыты доказывающие тотипотентность клеток А1 - из эпителия кожи головастика выделили ядро Б2 - в не оплодотворенной яйцеклетке убили ядро УФ-облучением Б3 - в подготовленную яйцеклетку внесли эпителиальное ядро и из этого аналога зиготы развивается полноценный головастик

Представля
ет ли
онтогенетическая
изменчивость
результат
дифференциальн
ого действия
генов, т. е.
развертывания
генетической
программы

зиготы в пределах нормы реакции, заданной генотипом, или генетический материал изменяется в онтогенезе? Содержат ли все соматические клетки одинаковый или различающийся набор генов? Собственно так был поставлен этот вопрос еще в конце прошлого века. В 1883 г. В. Ру, один из создателей ядерной гипотезы наследственности, предположил, что ядра, возникающие при дроблении зиготы, разнокачественны. Однако в 1892 г. Г. Дриш показал, что перемещение ядер между клетками эктодермы и мезодермы дробящегося зародыша не нарушает его нормального развития. Зачаток регенерирующего хвоста тритона может быть пересажен в область конечности и превратится в ногу, а не в хвост. Следовательно, дробление и последующая дифференцировка не сопровождаются потерей или необратимыми изменениями ядерного материала. Возникновение мутации Bar D. melanogaster приводит к дупликации в X-хромосоме, которую можно наблюдать и в клетках слюнных желез, и в

клетках кишечника, хотя эта мутация выражается в изменении формы глаза. Такие примеры, казалось бы, согласуются с той точкой зрения, что геном одинаков во всех клетках организма. Это положение подтверждает возможность получения целого растения из отдельных клеток флоэмы корнеплода моркови. Целые растения могут регенерировать из клеток каллуса, возникшего на отрезках стебля проростков, семядолей и т. д., что указывает на тотипотентность дифференцированных соматических клеток растений, т. е. на их способность обеспечивать полное развитие организма. Способность к соматическому эмбриогенезу, как его назвал Б. П. Токин, и последующей регенерации целых организмов характерна для растений, некоторых животных, губок, кишечнополостных, червей. В то же время известно, что структура хромосом, например тех же слюнных желез и мальпигиевых сосудов двукрылых, претерпевает существенные изменения вследствие эндомитотической политенезации. У некоторых организмов (паразитические черви, циклопы) известно явление диминуции хроматина — потеря значительной части генетического материала (от 20 до 80 %, ДНК) — при дифференцировке соматического пути в эмбриогенезе. Экспериментальный подход к решению дилеммы «дифференциальная активность генов или изменение состава генетического материала в онтогенезе» наметился в 60-х годах.

Тотипотентность ядра соматической клетки

Дж. Гердон продемонстрировал возможность полного развития *Xenopus laevis* на основе генетической информации ядра соматической клетки. Неоплодотворенные яйца *X. laevis* облучали большими дозами ультрафиолетового света и таким образом убивали их ядра. Затем в энуклеированное яйцо инъецировали ядро из эпителия кишечника головастика. В ряде случаев из таких яиц развились головастики, а затем взрослые лягушки. В качестве генетического маркера, гарантировавшего чистоту эксперимента, было использовано число ядрышек. Лягушки, от которых брали ядра, образовывали два ядрышка на ядро, т. е. каждый ядрышковый организатор

гомологичных хромосом функционировал нормально. В качестве донора соматических ядер использовали *X. laevis*, гетерозиготных по делеции ядрышкового организатора, и потому имевших только одно ядрышко на ядро. Все лягушки, развившиеся в результате пересадки ядер, имели по одному ядрышку. Таким образом, эти эксперименты показали, что дифференцировка клеток в онтогенезе не обязательно сопровождается необратимой инактивацией генетического материала ядра, а проблема генетического контроля индивидуального развития тесно связана с проблемой дифференциальной экспрессии генов. Тотипотентность соматических клеток растений дает большие возможности для изучения дифференциального действия генов в онтогенезе. Так, сравнивая спектры изозимов, например пероксидазы, в недифференцированной каллусной ткани и в дифференцированных органах (корнях, листьях и т. д.) регенерантов, можно убедиться, что в каллусах образуется максимальный спектр изозимов пероксидазы, а в листьях или корнях целого растения спектр изозимов сужается. При дифференцировке происходит репрессия синтеза некоторых изозимов. Сравнение яйца или гастрюлы с соматическими клетками животных показывает, что в первом случае синтезируется гораздо больше различных типов иРНК, чем во втором. Таким образом, встает вопрос об уровнях и механизмах обеспечения дифференциальной экспрессии генов.

Дифференциальная активность генов

Дифференциальная экспрессия генов, т. е. регуляция их активности в зависимости от сигналов, поступающих извне, может происходить на уровне любого известного матричного процесса; репликации, транскрипции, трансляции, а также в процессе созревания иРНК и полипептидных цепей, образующихся в результате трансляции.

Дифференциальная репликация отдельных участков генетического материала известна у прокариот и у эукариот. Индукция и последующая репликация профага λ представляют собой пример дифференциальной репликации у бактерий. Амплификацию экстрахромосомных копий ДНК,

кодирующей рРНК, наблюдали в ядрышках ооцитов многих животных, а также при мегаспорогенезе растений. Амплификация рДНК заключается в том,

что одна из ее копий, содержащая многократные повторы генов, кодирующих рРНК, покидает хромосому — область ядрышкового организатора и затем многократно реплицируется по механизму катящегося кольца. Этим достигается усиленный синтез рибосом в ооците, обеспечивающий ранние этапы развития после оплодотворения. Известно, что сперматозоид вносит в зиготу только ядерный

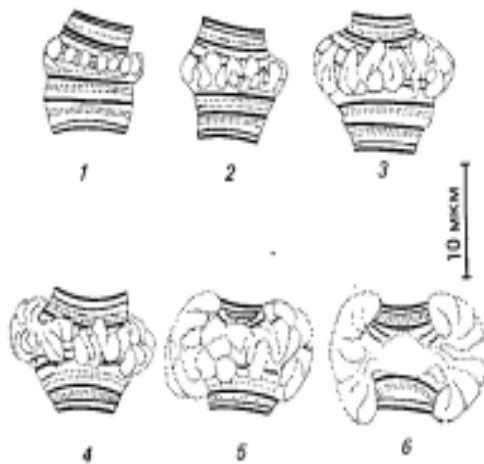


Рисунок 24: Образование пуфа, или кольца Бальбиани, в политенной хромосоме на последовательных стадиях развития (1 — 6) личинки хирономуса

материал и первые стадии дробления вплоть до гаструлы обеспечиваются цитоплазмой, а следовательно, и рибосомами яйцеклетки. В гигантских хромосомах слюнных желез двукрылых наблюдается большая политенизация отдельных участков хромосом. Само образование политенных хромосом указывает на то, что репликация в различных соматических клетках происходит неодинаково. Об этом же свидетельствует и сравнение репликонов — единиц репликации различных соматических клеток. Размеры репликонов в ходе дифференцировки тканей изменяются. Дифференциальная транскрипция генов в онтогенезе хорошо заметна при образовании хромосом типа ламповых щеток. Петли ламповых щеток, возникающие на стадии диплотены, активно транскрибируются, что хорошо видно на электронно-микроскопических препаратах ооцитов амфибий и птиц. Другой яркий пример дифференциальной

транскрипции связан с образованием так называемых пухов или колец Бальбиани в гигантских хромосомах двукрылых. Пуфы — это характерные вздутия определенных дисков политенных хромосом, образующиеся в результате локальной декомпактизации в них ДНК, сопровождающейся активной транскрипцией, на что указывает интенсивное включение "Н-уридина в районе пухов на препаратах политенных хромосом. Пуфирование тех или иных дисков характерно для стадии развития личинки. Образование и исчезновение пухов регулирует внутренняя среда организма в соответствии со стадией развития. Если слюнные железы личинки дрозофилы пересаживать более молодым или более старым личинкам, то картина распределения пухов меняется в соответствии с той, которая характерна для возраста реципиента. Одним из важных регуляторов образования пухов и, следовательно, дифференциальной транскрипции генов у насекомых являются стероидные гормоны, в частности гормон линьки — экдион. Показано также влияние белков, синтезированных более ранними пуфами, на развитие более поздних пухов. Подробнее механизмы регуляции транскрипции будут рассмотрены в следующем разделе. Изменение структуры хроматина, его декомпактизация, наблюдаемая при образовании пухов, также является одним из условий, обеспечивающих дифференциальную активность генов.

Дифференциальная трансляция, т. е. синтез белка только на определенных иРНК или регуляция синтеза белка на одной и той же иРНК, показана для РНК-содержащих бактериофагов Е. сой, а также при синтезе глобинов на стабильных иРНК безъядерных ретикулоцитов млекопитающих. В последнем случае показано, что избыток гемина стимулирует синтез глобина. Гемин инактивирует белок, который репрессирует, т. е. «запрещает» синтез α - и β -цепей глобина. На этой же модели показано, что некоторые фракции тРНК играют роль модуляторов, задающих темп трансляции. тРНК-модуляторы служат лимитирующим фактором в трансляции, «узнавая» какой-либо уникальный кодон иРНК. Гипотеза модулятора была предложена в начале 60-х

годов Г. Стентом. Возможность дифференциальной трансляции основывается на существовании стабильных иРНК, а также на сохранении иРНК в цитоплазме в виде информосома — комплекса иРНК с белками, открытых А. С. Спириным и др. (1966).

Дифференциальное созревание продуктов транскрипции и трансляции

Созревание транскриптов подразумевает модификацию их отдельных оснований и сплайсинг про-иРНК. Несколько вариантов сплайсинга одной и той же про-иРНК показаны для обезьяньего вируса SV40. Активность многих белков определяется их пост-трансляционной модификацией — фосфорилированием, ацетилированием, а в ряде случаев расщеплением исходной полипептидной цепи на более мелкие фрагменты. Широко распространен механизм регуляции активности ферментов, основанный на присоединении к ним молекул-эффекторов. Чаще всего в роли эффекторов выступают конечные продукты цепей биосинтеза, которые связываются с первым или с одним из первых ферментов данного метаболического пути и подавляют его активность, тем самым выключая всю цепь синтеза. Это ингибирование конечным продуктом, благодаря которому регулируются сразу несколько этапов метаболизма. Конечный продукт связывается с ферментом не в его активном центре, а в аллостерическом центре, и такое взаимодействие индуцирует изменение (инактивацию) активного центра фермента. Таким образом дифференциальная активность генетического материала может обеспечиваться регуляцией разных уровней его экспрессии от репликации до ферментативной активности белков генных продуктов.

Детерминация и дифференцировка

Различные регуляторные сигналы, обеспечивающие включение и выключение генов, по-видимому, представляют собой важную составную часть механизма дифференцировки клеток.

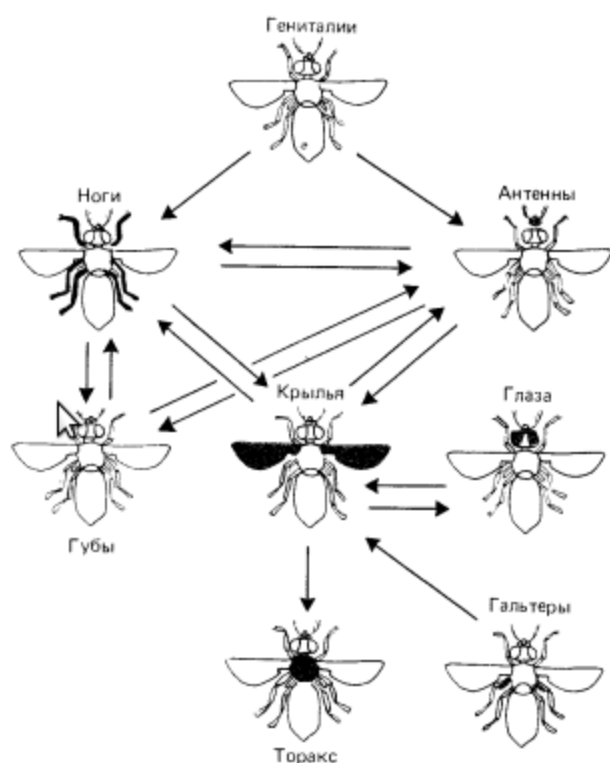


Рисунок 25: Типы трансдетерминации имагинальных дисков дрозофилы. Стрелки — направления трансдетерминации

Дифференцировка клеток, или их онтогенетическая дивергенция, происходит на основе детерминации определенного клеточного типа. Детерминация — это установление функционального состояния, ведущего к определенному процессу развития, к дифференцировке в определенном направлении.

Состояние детерминации, наследуемое при митотических делениях клетки, изучено у *D.*

melanogaster. После оплодотворения ядро зиготы у дрозофилы делится несколько раз, и только после 12 делений ядра обособляются на периферии яйца в самостоятельные клетки, формирующие бластодерму. Эти клетки уже детерминированы к развитию различными путями, и личинка дрозофилы, появляющаяся из яйца, уже содержит не только личиночные клетки, но и клетки имаго — взрослого насекомого. Эти клетки по мере роста личинки (и последовательных линек) делятся и образуют так называемые имагинальные диски. Судьба клеток этих дисков уже predetermined. В том, что состояние детерминации наследуется при митотических делениях, можно убедиться, пересаживая имагинальные диски в брюшко взрослой мухи. При этом дифференцировка имагинальных дисков не происходит. Если после серии таких последовательных трансплантаций имагинальный диск пересадить в полость тела личинки, готовой к окукливанию, то взрослая муха будет иметь

дополнительный орган: глаз, крыло, ногу и т. д. в соответствии с тем, какой имагинальный диск был взят исходно. Состояния детерминации, устанавливаемые еще на стадии бластодермы у дрозофилы, нарушают так называемые гомеозисные мутации. К их числу относятся: *antennapedia* — превращение антенн в ноги; *ophthalmoptera* — развитие крыла из имагинального диска глаза; *proboscipedia* — развитие ноги или части антенны (в зависимости от температуры) вместо хоботка; у мутантов *tumorous head* ткани головы замещаются другими типами тканей, включая структуры, характерные для гениталий, и т. д. У гомеозисных мутантов нарушен сам процесс детерминации дисков, что и приводит в дальнейшем к ошибкам дифференцировки. Гомеозисные мутанты дрозофилы — удобная модель для изучения детерминации. Благодаря клонированию гомеозисных генов и гибридизации ДНК-ДНК из разных источников показано, что все исследованные гомеозисные гены дрозофилы содержат участок одинаковой нуклеотидной последовательности, названной гомеодоменом. Гомологичные последовательности найдены в ДНК амфибий, мышей, человека и в локусе типов спаривания у дрожжей. Продуктом их является белок или пептид, связывающийся с ДНК и выполняющий регуляторные функции. Другой пример нарушения детерминации, обнаруженный у дрозофилы, заключается в том, что иногда в процессе трансплантации через брюшко взрослых мух клетки имагинального диска трансдетерминируются. Трансдетерминация выражается в том, что, например, имагинальный диск гениталий после превращения в окукливающейся личинке дифференцируется не в половой аппарат, а в ногу. Трансдетерминация не происходит случайно, а следует определенным закономерностям. Например, имагинальный диск гениталий может превратиться в диск ноги, но никогда не превращается непосредственно в диск глаза. Механизм этого явления еще не выяснен, однако уже показано, что трансдетерминация осуществляется в тех же направлениях, что и гомеозисные мутации, т. е. трансдетерминация — это фенкопии гомеозисных мутаций.
