БИОЛОГИЯ

10 класс

Углублённый уровень

УЧЕБНИК

В двух частях
Часть 2

Под редакцией **В. К. Шумного**
и **Г. М. Дымшица**

Москва
«ПРОСВЕЩЕНИЕ»
2023

УДК 373.167.1:57+57(075.3)
ББК 280я721.6
Б63

Учебник и разработанное в комплекте с ним учебное пособие допущены к использованию при реализации имеющих государственную аккредитацию образовательных программ начального общего, основного общего, среднего общего образования организациями, осуществляющими образовательную деятельность, в соответствии с Приказом Министерства просвещения Российской Федерации № ____ от _____ г.

Авторы: Л. В. Высоцкая, Г. М. Дымшиц, А. О. Рувинский,
О. В. Саблина, Л. Н. Кузнецова

Биология : 10-й класс : углублённый уровень : учебник : в 2 частях /
Б63 Л. В. Высоцкая, Г. М. Дымшиц, А. О. Рувинский [и др.] ; под ред. В. К. Шумного и Г. М. Дымшица. — Москва : Просвещение, 2023.
ISBN 978-5-09-107907-4.
Ч. 2. — 207, [1] с. : ил., карты.
ISBN 978-5-09-107909-8.

Учебник разработан в соответствии требованиями Федерального государственного образовательного стандарта среднего общего образования в редакции Приказа Министерства просвещения Российской Федерации № 732 от 12.08.2022 г.

Учебник выполняет функцию одного из инструментов достижения образовательных результатов (личностных, метапредметных и предметных) по биологии в соответствии с требованиями ФГОС. Ориентирован на подготовку к сдаче государственного экзамена по биологии. Учебник может использоваться при работе по разным педагогическим технологиям. В состав учебно-методического комплекта входит практикум, содержащий лабораторные и практические работы, задачи и тесты.

УДК 373.167.1:57+57(075.3)
ББК 280я721.6

ISBN 978-5-09-107909-8 (ч. 2)
ISBN 978-5-09-107907-4

© АО «Издательство «Просвещение», 2023
© Художественное оформление.
АО «Издательство «Просвещение», 2023
Все права защищены

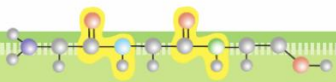
ГЛАВА VII. Живая материя как система

Для того чтобы понять и усвоить материал данной главы, вам нужно вспомнить:

- какие выделяют уровни организации живого;
- как формулируется клеточная теория;
- чем различаются клетки бактерий и эукариот;
- в чём особенности строения и размножения вирусов;
- что называют гомеостазом и какие механизмы поддержания гомеостаза существуют в организме;
- какие уровни выделяют в структуре белковой молекулы;
- в чём заключается процесс дифференцировки клеток во время эмбрионального развития и как он регулируется.

Изучив эту главу, вы сможете:

- объяснять существенные особенности разных уровней организации жизни как иерархически соподчинённых систем;
- выявлять простые и сложные системы;
- характеризовать особенности живых систем как сложных неравновесных открытых систем;
- объяснять условия, необходимые для самоорганизации систем;
- объяснять, как с помощью обратных связей поддерживается гомеостаз в организме.





§37 Системы и их свойства

• Система • Системообразующие связи • Моделирование • Прямые и обратные связи • Флуктуации • Гомеостаз

В самом начале нашего курса мы определили основные признаки живых систем. Теперь, когда вы изучили основы молекулярной и клеточной биологии, а также физиологии живых организмов, мы можем сформулировать общие особенности организации и функционирования живых систем. Мы проанализируем, как возникают, взаимодействуют и меняются живые системы на разных уровнях организации живой материи. Эти знания необходимы для того, чтобы рационально управлять разными системами, от собственного организма до биосферы.

Системой называют совокупность элементов, которые определённым образом взаимодействуют друг с другом, совместно функционируя при этом как целое. Взаимодействие элементов означает, что они связаны друг с другом определёнными связями, материальными или информационными. Например, пешеходы, идущие по людной улице, систему не образуют, они ничем друг с другом не связаны. А участники парада, идущие в одном направлении стройными рядами, представляют собой систему. Они связаны материально (держат общие транспаранты), имеют общую цель, согласуют своё движение (информационные связи). Эти связи называют **системными** или **системообразующими связями**. Без них совокупность элементов системой не является, так как не может функционировать как единое целое. Поэтому **целостность** и **делимость** являются важнейшими из обязательных свойств любой системы.

Элементы системы взаимодействуют (обмениваются информацией) с помощью прямых и обратных связей.

ПРОСТЫЕ И СЛОЖНЫЕ СИСТЕМЫ. Системы могут быть простыми и сложными. **Простыми** считают системы, состоящие из простых элементов. Простой физической системой можно считать, например, маятник — груз, подвешенный на нити в гравитационном поле. Элементами же **сложных систем** являются другие системы, называемые *подсистемами*.

Подавляющее большинство природных систем — это сложные системы. Действительно, все материальные предметы состоят из атомов. Атомы, в свою очередь, представляют собой сложные системы, так как протоны и нейтроны, которые раньше считались неделимыми, тоже состоят из частиц — кварков. Однако тот факт, что элементами сложных систем служат тоже системы, каждая из которых также функционирует как единое целое, позволяет во многих случаях эти подсистемы рассматривать как простые элементы. Действительно, мы обычно так и поступаем. Например, для того чтобы рассчитать частоту колебаний маятника, важна только длина нити и ускорение свободного падения, но неважно, из какого вещества он сделан и что в атомах этого вещества есть прото-

ны, нейтроны и электроны. Поэтому сложностью системы в данном случае можно пренебречь и считать её простой. Примером действительно простой системы может служить алгебраическое уравнение первой степени, например:

$$7x - 7 = 0$$

В этом уравнении все элементы являются простыми числами.

Однако во многих случаях сложность системы должна учитываться. Так, мы не сможем понять особенности дифференцировки клеток в ходе индивидуального развития, не учитывая всю сложность взаимодействий разных частей организма, разных клеток, разных генов, химической природы сигнальных веществ и т. п.

Сложные системы устроены **иерархически** (ступенчато). Для работы системы высшего уровня, в общем, не важно, как устроены и как работают подсистемы, важны только сигналы, получаемые от них, причём этих сигналов бывает немного (например, «работаю» или «не работаю»). Работа подсистем также регулируется небольшим количеством сигналов: более высокий иерархический уровень не «инструктирует» более низкие, что и как нужно делать, а просто указывает: «работай» или «не работай». Чем сложнее система, тем важнее иерархичность её устройства. Представьте себе, что было бы, если бы при виде опасности мы начали командовать своими мышцами, клетками и молекулами: «Ферменты, гидролизующие гликоген в мышцах ног и в диафрагме, активируйтесь! Ферменты, синтезирующие гликоген, не работайте! Мышцы-сгибатели левой ноги, сокращайтесь! Мышцы-разгибатели, расслабляйтесь! Левая нога, вперёд, правая на месте! Правая нога, вперёд, левая на месте!» и т. п. Мы просто не сдвинулись бы с места. Все эти команды действительно подаются, но не из одного центра, а ступенчато, от системы к подсистемам. Сигнал «Опасность!» приведёт к выбросу в кровь гормона адреналина. Адреналин включит и гидролиз гликогена в поперечнополосатых мышцах, и подавление синтеза гликогена из глюкозы. Увеличение концентрации глюкозы активирует процессы её окисления, возникшая нехватка кислорода приведёт к учащению дыхания и т. д. На каждом уровне такой сложной системы сигналов не слишком много, что и делает возможным оперативное управление всей системой.

НЕАДДИТИВНОСТЬ. Следующее важнейшее свойство систем — **неаддитивность**, или **эмерджентность** (от англ. *emergence* — появление). Это свойство было известно ещё древним грекам в формулировке «целое больше суммы составляющих его частей».

NB Неаддитивность системы означает, что у системы возникают свойства, которые не присущи её элементам по отдельности, а также сумме всех элементов, пока они не объединены прямыми и обратными связями.

Например, взяв 12 атомов углерода, 22 атома водорода и 11 атомов кислорода и соединив их химическими связями в определённом порядке, мы можем получить молекулу сахарозы — сладкого на вкус дисахарида. Этого свойства (сладости) нет ни у этих химических элементов, ни даже у самой молекулы сахарозы. Оно возникает только в системе более высокого иерархического уровня,



включающей, кроме молекулы сахарозы, и вкусовой рецептор человека, и анализатор в его мозге, и связи между ними. Когда какого-нибудь из этих элементов системы нет, то и «сладости» тоже нет. Так, предки кошек в ходе эволюции утратили рецептор сладкого вкуса, поэтому система «сахароза + кошка» не имеет этого свойства.

Системы более высокого уровня могут не обладать некоторыми свойствами, которые есть у их подсистем. Это тоже проявление неаддитивности — отличие свойств элементов от свойств всей системы в целом. Например, свойством биологических систем является способность к *самовоспроизведению*. Оно настолько важно, что осуществляется на основе процессов особого типа — матричных синтезов нуклеиновых кислот и белков, которые гарантируют точность воспроизведения генетической информации. Но сами клетки или целые организмы размножаться с помощью матричного принципа не могут, они «пользуются» этой способностью биополимеров. Такие системы, как популяции, виды и вся биосфера в целом, хотя и имеют организмы в качестве подсистем, сами не обладают способностью к размножению. Самовоспроизведение этих систем представляет собой постоянное обновление элементов, что позволяет поддерживать непрерывное существование.

Свойства системы в значительной степени определяются не элементами, а связями между ними. Поэтому из одних и тех же элементов можно построить разные системы, свойства которых будут определяться разными связями между идентичными элементами.

Так, из атомов углерода, водорода и кислорода можно «создать» молекулы не только сладкой сахарозы, но и едкого уксуса и ядовитого оксида этилена, а также бумагу, на которой напечатана эта книга, сливочное масло и просто газированную воду. Это свойство сложных систем иногда называют *альтернативностью путей развития* системы. Так, все разнообразные живые организмы построены из одних и тех же атомов (углерода, водорода, кислорода, азота и других биогенных элементов), а всё разнообразие белков закодировано одними и теми же кодонами. Различаются только связи — последовательность соединения мономеров, время и интенсивность синтеза и т. п.

МОДЕЛИРОВАНИЕ. Именно обусловленность свойств системы связями между её элементами делает возможным моделирование, применяемое для исследования функционирования систем, которые трудно или невозможно изучать непосредственно. Ведь **модель** — это система, в которой воспроизведены не элементы (элементы могут быть совсем другими, особенно при компьютерном моделировании), а только связи между ними. Примером такой модели служит *систематика*, воспроизводящая в виде схемы родственные связи между живыми организмами и определяющая иерархию систематических единиц (видов, родов, семейств и т. д.).

ОТКРЫТЫЕ НЕРАВНОВЕСНЫЕ СИСТЕМЫ. Принципиальное свойство подавляющего большинства реальных систем — то, что они являются **открытыми системами**, т. е. обмениваются веществом, энергией, информацией. Замкнутые (изолированные) системы, которые изучает классическая термо-

динамика, ведут себя однозначно — выведенные из состояния равновесия (состояния с минимальной общей энергией), они к нему возвращаются. Можно это выразить и так: термодинамические изменения замкнутой системы всегда идут в сторону увеличения энтропии [1] и в конечном счёте ведут к состоянию хаоса — максимальной выравненности и симметрии. В открытых системах, в частности в живых организмах, всё наоборот. Выравнивания температуры не происходит (тепло производят не только теплокровные животные, но и все остальные, даже растения), вещества распределены крайне неравномерно, сложные структуры постоянно создаются, энтропия живой системы уменьшается. Знаменитый физик Эрвин Шрёдингер (1887—1961) выразил это следующим афоризмом: «Жизнь есть наиневероятнейшее состояние материи».

Поведение открытых систем именно потому, что они открыты, зависит от среды. Поэтому их состояние может меняться. Оно совсем не обязательно должно меняться быстро. В отличие от простых систем, которые всегда приходят к равновесию, открытые системы долго и устойчиво могут пребывать в **динамическом равновесии**, далёком от состояния с минимальной энергией. Это возможно, только если такое состояние поддерживается за счёт притока энергии из внешней среды. Среди всех возможных состояний одни более вероятны, другие менее, т. е. состояние системы через некоторое время после начала наблюдения определяется в терминах теории вероятностей.

САМОРЕГУЛЯЦИЯ. Теорию поведения неравновесных систем (*нелинейную термодинамику*) разработал бельгийский учёный, нобелевский лауреат Илья Пригожин (1917—2003). Пригожин показал, что поведение неравновесных систем может сильно зависеть от **флуктуаций** — случайных отклонений какого-либо параметра, характеризующего систему, от его наиболее вероятного значения.

В результате любой флуктуации система оказывается в той или иной мере дестабилизированной, выведенной из стационарного состояния. Выходов из такого дестабилизированного состояния у системы может быть три:

1) система вернётся в прежнее устойчивое состояние;

2) система скачком перейдёт в другое устойчивое состояние;

3) если эти два выхода почему-либо оказались невозможными, система просто прекратит своё существование, погибнет.

Если выведенная из стационарного состояния система может вернуться в прежнее устойчивое состояние, это означает, что система способна к **саморегуляции** — поддержанию устойчивого состояния. Это свойство называют **гомеостазом**.

Понятие физиологического гомеостаза — поддержания постоянства внутренней среды организма — было сформулировано французским учёным Клодом Бернаром в конце XIX в. Без этого свойства жизнь невозможна, ведь для функционирования биополимеров такие параметры состояния, как температура, концентрация солей, pH и т. п., обязательно должны поддерживаться

[1] *Энтропию* можно рассматривать как меру неупорядоченности, хаотичности, беспорядка элементов, составляющих систему.

в определённых пределах. Но свойством поддержания гомеостаза обладают не только живые, но и другие, даже довольно простые системы. Попробуйте выдернуть одну верёвочку из волейбольной сетки — вся система верёвочек, связанных узлами (это системные связи), изогнётся, в ней возникнут напряжения. Но она сохранит своё состояние — клетки, образованные верёвками благодаря системным связям, не разрушатся. А когда мы перестанем тянуть за верёвочку, сетка возвратится в прежнее устойчивое состояние.

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ОБРАТНЫЕ СВЯЗИ. Саморегуляция системы осуществляется посредством прямых и обратных связей между элементами. **Прямая связь** — это управляющий сигнал одного элемента системы другому. **Обратная связь** — это отклик, ответная реакция на какое-либо действие или событие (флуктуацию) в системе. Обратные связи бывают положительными и отрицательными.

Положительная обратная связь — это такая реакция системы на флуктуацию, которая ведёт к усилению этой флуктуации. Например, увеличение численности людей на Земле ведёт к увеличению числа потенциальных изобретателей различных полезных вещей (машин, лекарств и т. п.). Использование полезных вещей приводит к увеличению приспособленности людей к среде и повышению выживаемости потомства. Это способствует дальнейшему увеличению населения Земли, увеличению числа потенциальных изобретателей, появлению большего количества полезных вещей и т. д.

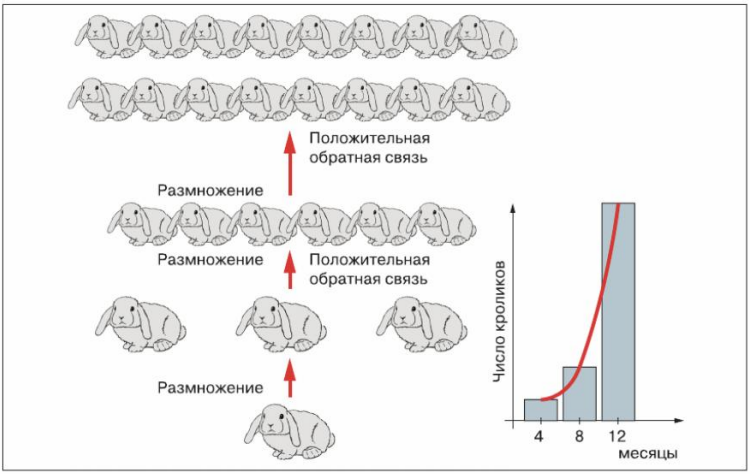


Рис. 142. Система с положительной обратной связью — размножение кроликов в Австралии

Наличие только положительных обратных связей в системе приводит к развитию самоусиливающегося процесса, который не может продолжаться бесконечно. Он либо прекращается при истощении ресурсов (вещества или энергии, поступающих из внешней среды), либо приводит к катастрофе — разрушению системы. Наглядный пример такого катастрофического развития системы — образование снежного кома, катящегося с горы. В ряде случаев это может окончиться сходом лавины. В данном случае положительная обратная связь возникает из-за размножения элементов системы — вовлечения в процесс всё большего и большего количества снега.

К сходным последствиям приводит неконтролируемое размножение элементов в других системах — размножение частиц (например, нейтронов в цепной реакции деления ядер урана-235, что приводит к атомному взрыву), размножение клеток (например, в злокачественной опухоли, что приводит к гибели организма), размножение организмов (например, кроликов в Австралии, рис. 142) и т. д.

Это, конечно, не означает, что положительные обратные связи вредны. Ведь именно они обеспечивают самовоспроизведение элементов системы. Это особенно важно для систем, имеющих ограниченное время жизни. Для таких систем самовоспроизведение служит условием их сохранения. Так, организм может устойчиво существовать только при самовоспроизведении разных клеток (кроветворных, эпителиальных и т. д.).

Отрицательная обратная связь представляет собой такой ответ системы на изменение своего элемента, в результате которого это изменение уменьшает -

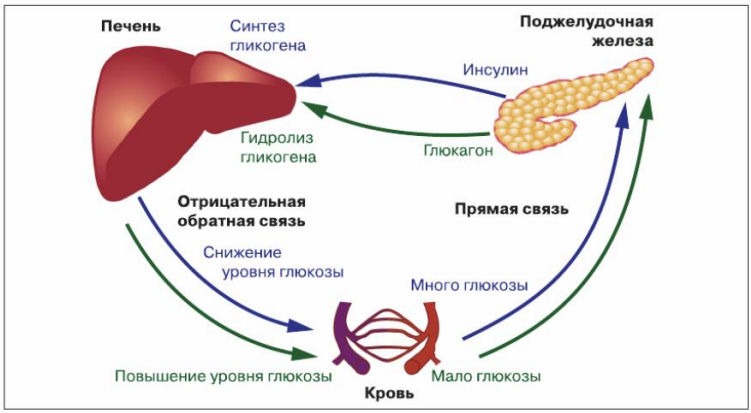


Рис. 143. Регуляция содержания глюкозы в крови с помощью прямой и отрицательной обратной связей

ся, а система возвращается к прежнему состоянию. В естественных условиях роль отрицательной обратной связи нередко играет истощение субстрата.

В сложных биологических системах отрицательные обратные связи играют огромную роль. Без них невозможно поддерживать устойчивое состояние системы. Рассмотрим, например, как поддерживается постоянство концентрации глюкозы в крови человека (рис. 143). Если человек съел пищу, содержащую углеводы, то уровень глюкозы в крови увеличился (флуктуация под действием внешней среды). Это воспринимается рецепторами клеток поджелудочной железы и приводит к усилению синтеза и выделения в кровь гормона инсулина (прямая связь). Инсулин усиливает всасывание глюкозы клетками печени и активирует ферменты, синтезирующие гликоген. В результате уровень глюкозы в крови падает, продукция инсулина снижается (отрицательная обратная связь). Для другого гормона — глюкагона существует такая же «петля обратной связи». Сигналом, включающим синтез и выброс в кровь глюкагона, служит снижение концентрации глюкозы в крови. Глюкагон в клетках печени ингибирует фермент, синтезирующий гликоген, и активирует фермент, расщепляющий его до глюкозы, которая поступает в кровь. Поэтому у здорового человека уровень глюкозы в крови меняется незначительно, даже если человек некоторое время голодает.

Таким образом, для устойчивого существования неравновесной системы необходимо наличие прямых и обратных (положительных и отрицательных) связей.

NB Прямые связи осуществляют управление, которое неэффективно без учёта происходящих в системе изменений, т. е. без обратных связей. При этом положительные обратные связи могут переводить систему в новое состояние, без чего невозможно приспособление к изменяющимся условиям среды и эволюция. Отрицательные обратные связи нужны для устойчивости системы, т. е. для поддержания гомеостаза.

СВОЙСТВА СЛОЖНЫХ ОТКРЫТЫХ НЕРАВНОВЕСНЫХ СИСТЕМ. Целостность, иерархичность и неаддитивность — общие свойства всех систем, в том числе и простых, и замкнутых. Сложные открытые неравновесные системы, какими являются живые системы, обладают особыми свойствами, которые возникают только как следствие их сложности, открытости и неравновесности. Как теоретически показал один из основоположников кибернетики — Джон фон Нейман (1903—1957), только системы, уже обладающие достаточным уровнем сложности, способны к *развитию с усложнением*, т. е. к воспроизведению систем более сложных, чем они сами; «потомки» же более простых систем могут только дальше упрощаться.

Для развития с усложнением, кроме сложности, нужна ещё способность к изменчивости, т. е. способность меняться под действием флуктуаций. Другое важное условие — память об этих изменениях, т. е. наследственность. Если мы вспомним, что в результате флуктуации условий внешней среды некоторые системы могут погибнуть, тогда как другие перейдут в новое устойчивое состояние («приспособятся» к новым условиям), то сможем сделать важный вывод,

что *сложные неравновесные открытые системы могут подвергаться естественному отбору и способны к эволюции*. Всё это возможно только в неравновесных системах, так как равновесные (т. е. находящиеся в состоянии покоя) не могут изменяться по определению. А сколько-нибудь длительное существование неравновесных систем возможно, только если они являются открытыми.

NB Большинство из свойств, которыми обычно описывают живое (дискретность, иерархичность устройства, обмен веществ и энергии, обмен информацией, способность к развитию, изменчивость, раздражимость, поддержание гомеостаза, самовоспроизведение), являются на самом деле системными свойствами, характерными для самых разных сложных открытых неравновесных систем.

Примерами сложных открытых неравновесных систем могут служить галактики и звёздные системы в нашей Вселенной или снежинка, образовавшаяся в процессе кристаллизации воды под действием флуктуаций условий внешней среды — влажности, температуры, ветра.

Из всех признаков живого только особенности химического состава живой материи, существующей на Земле, не являются таким системным свойством. Это и понятно, так как системы, обладающие одинаковыми свойствами, можно создать из разных элементов. Следствием этого является теоретическая возможность существования на других планетах жизни на основе других химических соединений, а также возможности создания искусственного интеллекта, превосходящего интеллект человека, создания самоусовершенствующихся и самоусложняющихся компьютеров. Правда, при этом возникает вопрос, назовём ли мы это жизнью.

Вопросы и упражнения

1. Что такое система? Что её отличает от простых объектов?
2. Приведите примеры целостности и делимости какой-либо системы.
3. Как вы понимаете такое свойство систем, как неаддитивность? Приведите пример неаддитивности системы.
4. Почему компьютерные модели можно применять для изучения и предсказания поведения самых разных биологических систем?
5. Какую роль в функционировании системы могут играть её случайные отклонения от устойчивого состояния?
6. Что такое прямые и обратные связи? Как они могут влиять на состояние системы?
7. Прочитайте английскую детскую песенку в переводе С. Я. Маршака:

Не было гвоздя — подкова пропала.
Не было подковы — лошадь захромала.
Лошадь захромала — командир убит.
Конница разбита — армия бежит.
Враг вступает в город, пленных не щадя,
Оттого, что в кузнице не было гвоздя.

Проанализируйте данное стихотворение с точки зрения представлений о системах. Какая система в нём описана? Что является её элементами? Какие связи существуют между ними? Что в этой системе явилось флуктуацией? Почему такая незначительная флуктуация привела к катастрофе?



§38 Самоорганизация в живых системах

• Функциональные сети

УСЛОЖНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ. В предыдущем параграфе мы говорили о том, что сложные открытые неравновесные системы способны к развитию с усложнением. За счёт чего происходит это усложнение? Самый очевидный ответ на этот вопрос — за счёт увеличения количества элементов в системе. Действительно, рассматривая строение и функционирование разных организмов, их эволюцию, мы видим увеличение количества элементов (например, генов или клеток). Так, у прокариотической кишечной палочки 4377 генов, у одноклеточных эукариотических дрожжей около 6000 генов, у многоклеточной дрозофилы 13 500 генов, у человека около 23 000. У человека и других близких по размеру животных тело состоит примерно из 100 трлн клеток, а нематода (круглый червь) *Caenorhabditis elegans* обходится всего 959 клетками. У человека в 3 раза больше нейронов в коре головного мозга, чем у близкого по размерам тела шимпанзе. По мере усложнения организмов происходит и увеличение количества уровней организации. В организмах примитивных многоклеточных эукариот, например губок, нет таких подсистем, как ткани и органы; круглые и плоские черви не имеют кровеносной и дыхательной систем.

Но увеличение количества элементов системы не обязательно ведёт к её усложнению. Так, геном планктонного рачка дафнии содержит около 31 тыс. генов. Выходит, человек с его 23 тыс. генов устроен проще, чем беспозвоночные? Конечно, это не так.

NB Усложнение организма человека по сравнению с другими видами было достигнуто в ходе эволюции не за счёт увеличения числа элементов (генов), а за счёт образования всё новых и новых связей между ними.

Изучение клеточной архитектуры мозга показало, что у человека каждый нейрон образует в среднем около 12 000 связей (синапсов) с другими клетками, тогда как у мыши — всего 1400, а у нематоды — 25.

Возникновение новых связей в системе совсем не означает исчезновения старых. Новые связи могут добавляться, может несколько меняться «архитектура» связей. Предполагается, что подобное «усовершенствование» произошло у человека, когда зоны мозга, отвечающие за жестовую коммуникацию у обезьян, стали отвечать за речь, а это уже обозначает усложнение системы. Это дало возможность более эффективно использовать взаимодействия и взаимное регулирование имеющихся в системе элементов, создавать более сложные и более разветвлённые функциональные сети.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СЕТИ. Как правило, учёные-биологи в каждом конкретном исследовании изучают какой-нибудь один процесс или цепь процессов: формирование конечности у эмбриона, последовательность реакций окислительного фосфорилирования в митохондрии, влияние антибиотика на репли-

кацию вируса и т. п. В действительности в формировании конечности участвуют и взаимодействуют разные гены (участвующие и во многих других процессах), на протекание биохимических реакций оказывает влияние огромное количество других реакций, антибиотик влияет не только на вирус, но и на многие процессы в клетке, не связанные с репликацией инфекционного агента. Все эти цепи реакций (последовательности событий) могут разветвляться и сливаться, образуя **функциональную сеть**.

NB Функциональные сети — способ существования и работы сложных систем, в том числе и живых. На клеточном уровне организации живой материи работают генные и белковые сети, а также сети взаимодействий других молекул.

Генные сети — это группы координированно работающих генов, контролирующих все основные процессы, протекающие в живых системах: рост, индивидуальное развитие, функционирование систем органов, ответ на внешние воздействия и др. Каждая генная сеть представляет собой систему, в которой регуляция действия каждого элемента (включение или выключение гена, усиление или ослабление его действия) осуществляется прямыми и обратными связями между ними. По такому же принципу работают и *белковые сети* — группы координированно работающих белков, которые осуществляют взаимосвязанные процессы в клетке. Работа всех функциональных сетей тесно взаимосвязана, но «межсетевых» связей намного меньше, чем «внутрисетевых».

Изучение свойств функциональных сетей является одной из задач такой научной дисциплины, как биоинформатика (см. § 21). За последние десятилетия биологические науки стремительно развиваются, накапливая гигантские объёмы информации, анализировать которые можно только с помощью мощных компьютеров. Биоинформатика занимается, в частности, моделированием и изучением структуры и свойств функциональных сетей в живых организмах.

САМООРГАНИЗАЦИЯ ЖИВЫХ СИСТЕМ. Развитие систем с усложнением называют **самоорганизацией**. Самоорганизация — это самопроизвольное усложнение, структурирование систем без поступления извне команд, инструкций, а только при поступлении энергии. Это и означает, что сложные открытые неравновесные системы обладают способностью к историческому развитию, т. е. к *эволюции*.

Самоорганизация — это процесс упорядочения в сложной открытой неравновесной системе, т. е. уменьшения энтропии. Следует особо подчеркнуть, что это локальное уменьшение энтропии происходит за счёт увеличения энтропии внешней среды, из которой поступают вещество и энергия. Поэтому никакого нарушения второго начала термодинамики [1] здесь нет.

[1] *Второе начало термодинамики* — физический принцип, накладывающий ограничение на направление процессов, которые могут происходить в термодинамических системах. Одна из формулировок этого принципа основывается на понятии энтропии: *энтропия изолированной системы не может уменьшаться*.

Живые системы — одни из самых сложных в природе. Например, *протеом* (система всех белков и их взаимодействий) одного из самых простых эукариотических организмов — дрожжей — включает в себя 1458 белков и 1948 взаимодействий между ними. Каждый белок кодируется не менее чем одним геном. Средний белок состоит примерно из 400 аминокислот, чему соответствует более 1200 пар нуклеотидов. Каждый нуклеотид — сложная молекула, состоящая из 32—38 атомов. Сравните с относительно простой физической системой, например молекулой воды, состоящей всего из трёх атомов. Но, как это ни парадоксально, изучение биологических систем облегчается именно тем, что живая материя является сложной системой, построенной иерархически.

NB Иерархичность живой материи делает возможным изучение каждого уровня отдельно, принимая во внимание не всю сложность каждого уровня, а только сигналы, поступающие от предыдущих уровней организации.

Вместе с тем следует помнить, что каждому уровню организации, поскольку он тоже является системой, присущи главные системные свойства, о которых говорилось в предыдущем параграфе.

Рассмотрим примеры проявления этих свойств на разных уровнях организации живой материи.

Молекулярный уровень. Само образование биополимеров в ходе возникновения жизни — это пример самоорганизации в химической системе. Для этого было необходимо только присутствие веществ с определёнными химическими свойствами и поступление энергии (см. § 17 в учебнике для 11 класса). Но и далее в ходе развития живых систем самоорганизация молекул проявляется в полной мере. Простым примером самоорганизующейся системы служит сборка (часто так и говорят — *самосборка*) липидных мембран в водной среде. Гидрофильные головки молекул липидов растворяются в воде, а длинные гидрофобные углеводородные хвосты «высовываются» на поверхность. В результате образуется высокоупорядоченная структура — мономолекулярная плёнка. Клеточные мембраны, представляющие собой пузырёк, построенный из фосфолипидов, тоже могут «самособираться», для этого никакой «программы» не нужно.

Ещё одним примером самопроизвольного образования упорядоченных структур служит образование третичной структуры белка. Длинная полипептидная молекула в водной среде свёртывается, так как гидрофобные радикалы аминокислот сближаются друг с другом, образуя плотную глобулу, максимально защищённую от контактов с гидрофильной средой.

Клеточный уровень. Клетка сама по себе является очень сложной системой, состоящей из разных подсистем, разнообразно взаимодействующих друг с другом. Эти подсистемы — функциональные сети, из которых основными являются генные сети. Для очень многих организмов уже прочитаны геномы, определено число генов — одних из самых главных элементов системы «клетка». Однако не для всех генов известны их функции и взаимодействия с другими генами.

Предполагается, что так называемый *минимальный геном*, содержащий только те гены, которые абсолютно необходимы для жизни, насчитывает около 200 генов.

Учёные пытаются создать искусственные клетки с минимальным геномом. Пока что американскому учёному Крейгу Вентеру удалось создать такую клетку, содержащую 473 гена в ДНК, собранной из фрагментов генома одной из самых маленьких бактерий — микоплазмы.

Скорее всего, минимальные геномы могут отличаться друг от друга. Это связано с тем, что некоторые из жизненно необходимых биохимических реакций могут выполняться разными ферментами, кодируемыми разными генами. В таком случае отсутствие каких-то необходимых генов в одном геноме может компенсироваться наличием других, которые могут заменить отсутствующие. Другими словами, это пример системного свойства «альтернативность путей развития». В данном случае одни и те же свойства системы могут обеспечиваться связями между другими элементами.

Уровень целостного организма. Многоклеточный организм сам является сложной системой. В состав целостного организма могут входить многочисленные подсистемы — нервная, пищеварительная, кроветворная и т. д.

Подсистемы организма (ткани и органы) — это системы специализированных клеток и межклеточного вещества, выполняющие специфические функции. Эти системы очень разнообразны. Их различия возникают в ходе эмбрионального развития за счёт включения одних генов и выключения других в дифференцирующихся клетках. Подсчитано, что для системы, состоящей из 25 тыс. элементов (приблизительно столько генов у млекопитающих), которые связаны друг с другом относительно небольшим количеством прямых и обратных связей, может существовать около 200 устойчивых состояний. Именно столько типов дифференцированных клеток насчитывают у млекопитающих.

В ходе дифференцировки клеток во время индивидуального развития млекопитающего, например человека, происходит не просто увеличение количества клеток от одной до приблизительно 100 трлн, но и усложнение организма, возникновение специфического строения и функций у клеток разных тканей.

Дифференцировка — яркий пример самоорганизации и неаддитивности на уровне организма. При этом прямые и обратные связи между отдельными элементами оказываются не очень многочисленными и сложными. Например, развитие крыла в ходе индивидуального развития у дрозофилы требует согласованной работы разных генов, ведь нужно обеспечить и синтез хитина, и развитие мышц, нервов, жилок и щетинок. Все эти процессы должны происходить в определённой последовательности и в должном объёме. Оказалось, что все нужные для развития крыла гены могут включаться одним-единственным сигналом — продуктом одного гена, белком, без которого не может начаться транскрипция (транскрипционным фактором), который связывается с регуляторными участками всех необходимых генов.

Надорганизменный уровень. Самоорганизация, присущая неравновесным открытым системам, проявляется и на уровне сообществ организмов — социальных групп, популяций, видов, экосистем и всей биосферы в целом (об этом рассказывается в учебнике для 11 класса). Объединение особей в группы разной степени сложности делает возможным осуществление таких действий и способов приспособления к среде, которые недоступны для отдельной особи.



Рис. 144. Термитник

Даже бактерии способны к определённым совместным действиям, например коллективной охоте или образованию так называемых плодовых тел. Многие почвенные бактерии при истощении питательных ресурсов способны образовывать плодовые тела. Плодовые тела состоят из бактериальных клеток и слизи, в них формируют так называемые миксоспоры — покоящиеся клетки, устойчивые к неблагоприятным условиям. Образование миксоспор — совместное действие сотен тысяч бактериальных клеток.

Например, хищные почвенные миксобактерии при недостатке питательных веществ начинают синтезировать сигнальное вещество *A*. Оно означает «Ползём все вместе!». Если пища не найдена, примерно на третьем часу голодания начинает синтезироваться другое сигнальное вещество — *C*. Оно означает «Ползите все сюда!». Движение клеток в одном направлении приводит к тому, что все клетки собираются в многослойную кучу. Понятно, что в центре этой кучи концентрация *C* возрастает. Высокая концентрация сигнала *C* означает «Образуем споры!». При этом споры образуются только в центре кучи, там, где концентрация *C* максимальна. Клетки, находящиеся на периферии, спор не образуют. Они погибают, служа строительным материалом для образования макроскопического плодового тела. Это сложное поведение контролируется всего тремя сигналами: *A*, низкая концентрация *C* и высокая концентрация *C*.

Аналогично происходит построение термитника (рис. 144). В самом начале термиты приносят и беспорядочно разбрасывают комочки земли. Но пока они несут комочек в челюстях, он пропитывается феромоном [1], привлекающим других термитов. Случайным образом в этом процессе возникает флуктуация — несколько бóльшая концентрация комочков земли в окрестности некоторой точки. Повышенная концентрация феромонов привлекает к этой точке большее число термитов. Процесс концентрации термитов усиливается благодаря положительной обратной связи. Постепенно возникают «опоры» термитника. При этом никакого «проекта», плана стройки, информации о последовательности действий не существует. Всё происходит «само собой» благодаря нескольким связям («видишь комочек — хватай», «держишь комочек — пропитывай феромоном и неси», «чуешь запах — бросай комочек здесь»). Процесс построения термитника — яркий пример явления самоорганизации, возникновения сложной структуры в хаотической среде благодаря флуктуации.

РОЛЬ ФЛУКТУАЦИЙ В ПРОЦЕССАХ САМООРГАНИЗАЦИИ. Живые системы существуют на Земле уже почти 4 млрд лет в постоянно меняющихся

[1] *Феромоны* (от греч. *phero* — несу и *hormao* — привожу в движение, возбуждаю) — вещества, выделяемые животными в окружающую среду и специфически влияющие на поведение или физиологическое состояние других особей того же вида.

условиях среды. Как они могут приспосабливаться к новым условиям, если они не имеют возможности предвидеть, какие именно произойдут изменения? Мы говорили, что система может скачком перейти в новое устойчивое состояние, более подходящее к новым условиям. Но для этого она должна быть дестабилизирована. Её вызывают *флуктуации* — случайные отклонения значений параметров внешней или внутренней среды от оптимальных, существующих в устойчивом состоянии. Флуктуации существуют постоянно, но система из них «выбирает» те, которые ведут к новому оптимальному состоянию. Те флуктуации, которые не ведут к изменению системы или ведут к вредному для системы изменению, приводят в конечном итоге к разрушению (гибели) системы.

В ходе эволюции в геномах живых организмов постоянно возникают различные флуктуации, обусловленные мутациями (см. главу IX). Сильные геномные флуктуации, как правило, нарушают гомеостаз развивающегося организма, ведут к его гибели или резко снижают его жизнеспособность. Слабые генетические отклонения чаще всего не выводят организм из гомеостаза, но могут либо понижать, либо повышать его жизнеспособность и вероятность его размножения. Обратные связи на уровне популяции ведут к тому, что флуктуации, вредные в той среде, где живёт эта популяция, постепенно становятся всё более редкими, а полезные — более частыми. Детали этих процессов мы обсудим далее, в главах, посвящённых генетике и эволюции.

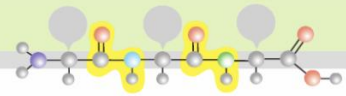
Вопросы и упражнения

1. Возможны ли живые системы, неспособные к самоорганизации? Ответ аргументируйте.
2. В конце XIX в., после того как были сформулированы законы термодинамики, Людвиг Больцман, прочитав работу Дарвина «Происхождение видов путём естественного отбора», решил с точки зрения термодинамики обосновать закономерность эволюции живой природы. Но все его расчёты дали однозначный ответ: «Это невозможно, как невозможен и вечный двигатель». После этого почти в течение полувека приходилось констатировать, что живая природа не подчиняется второму закону термодинамики. Как вы думаете, в чём заключается ошибочность этого представления?
3. Приведите примеры самоорганизации на разных уровнях биологических систем.
4. Что такое генные сети?
5. Какова роль случайных флуктуаций в функционировании сложных неравновесных систем?
6. Почему иерархичность устройства считают необходимым признаком живой материи?

ГОТОВИМСЯ К ЭКЗАМЕНУ

1. Найдите ошибочные предложения среди приведённых. Укажите номера предложений, в которых сделаны ошибки, исправьте эти ошибки.

1) Все сложные открытые неравновесные системы являются живыми. 2) Только сложным открытым неравновесным системам свойственна способность к самопро-



извольному усложнению. 3) Генная сеть представляет собой подсистему в системе «клетка». 4) Все биологические системы способны к самовоспроизведению. 5) Дифференцировка клеток во время эмбриогенеза служит примером самоорганизации в живой системе.

2. Геном планктонного рачка дафнии содержит около 31 тыс. генов, геном человека — около 23 тыс. генов. Означает ли это, что человек устроен проще, чем ракообразные? Ответ обоснуйте.

Раздел II

ОснОвные закОнОмернОсти наследственнОсти и изменчивОсти

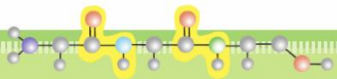
ГЛАВА VIII. ОснОвные закОнОмернОсти явлений наследственнОсти

Для того чтобы понять и усвоить материал данной главы, вам нужно вспомнить:

- что представляют собой гены;
- какие хромосомы называют гомологичными;
- как протекают митоз и мейоз;
- чем гаметы отличаются от соматических клеток;
- из каких стадий складывается онтогенез;
- что называют кариотипом.

Изучив эту главу, вы сможете:

- оценить роль, которую сыграли законы наследования, открытые Грегором Менделем, в развитии генетики, селекции и медицины;
- понять, при каких условиях выполняются законы Менделя;
- понять, как наследуются группы крови, и определить вероятность рождения детей с той или иной группой крови;
- объяснять причины и закономерности наследования такого заболевания, как гемофилия;
- составлять схемы скрещивания;
- планировать и проводить генетические эксперименты;
- решать генетические задачи.





§39 Моногибридное скрещивание. Первый и второй законы Менделя

• Гибридологический метод • Аллели • Чистые линии • Доминантные и рецессивные признаки • Генотип • Фенотип • Гомозиготы • Гетерозиготы • Множественный аллелизм

Издавна людей волновал вопрос о причинах сходства потомков и их родителей. Наука и практика накопили к середине XIX в. огромный фактический материал, но в чём причины сходства и различий организмов долгое время установить не удавалось.

Свойство организмов обеспечивать морфологическую и функциональную преемственность между поколениями получило название *наследственности*; науку о наследственности и изменчивости организмов называют *генетикой*.

Из истории науки

Важным шагом в познании закономерностей наследственности стали работы выдающегося австрийского исследователя Грегора Менделя (1822—1884). Его работа «Опыты над растительными гибридами» была опубликована в малоизвестных трудах Брюннского общества естествоиспытателей, но во многих научных библиотеках эта книга была. Кроме того, Мендель разослал оттиски статьи многим ведущим учёным-биологам, в том числе и Ч. Дарвину. Но работа не заинтересовала их, что объяснялось тем, что она опередила своё время, ведь даже мейоз ещё не был открыт. Поэтому она и оставалась практически неизвестной почти 35 лет — с 1865 до 1900 г. Именно в 1900 г. Хуго Де Фриз в Голландии, Карл Корренс в Германии и Эрих Чермак в Австрии независимо друг от друга заново открыли законы Менделя. Они знали о существовании работы австрийского исследователя, поэтому его приоритет не оспаривался. Крупный вклад в понимание механизма полового размножения внёс немецкий учёный Август Вейсман (1834—1914). Он пришёл к выводу, что «вещество наследственности» должно находиться в хромосомах. В 1902 г. Теодор Бовери в Германии и Уолтер Сэттон в США, обратив внимание на параллелизм в поведении хромосом в мейозе и в наследовании признаков согласно законам Менделя, предположили, что гены расположены в хромосомах. В дальнейшем расшифровка структуры ДНК, генетического кода, строения генов сделала понятной материальную основу законов, открытых Менделем.

ГИБРИДОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД. Методы генетического анализа очень разнообразны, но центральным из них является **гибридологический метод**, который использовал Г. Мендель и который лёг в основу классической и современной генетики. Суть его заключается в скрещивании специально подобранных пар организмов и детальном изучении полученных потомков. **Скрещиванием** называют объединение генетического материала разных организмов в одной клетке, что осуществляется при слиянии половых клеток — гамет (см. § 36). Скрещивание организмов, отличающихся друг от друга одним или несколькими признаками, называют **гибридизацией**, а потомков от такого скрещивания —

гибридами. Поэтому и метод получил название гибридологического. Следует особо отметить, что этот метод, а также законы Менделя приложимы только к организмам, размножающимся половым путём.

В том случае, когда родительские организмы отличаются друг от друга по одному изучаемому признаку, скрещивание называют **моногибридным**.

АЛЛЕЛИ. ГЕНОТИП И ФЕНОТИП. Вы знаете, что в каждой соматической клетке многоклеточного эукариотического организма все хромосомы представлены парами — гомологами, один из которых получен от отцовского, а другой — от материнского организма. Самым важным свойством гомологичных хромосом является их одинаковое генетическое содержание — расположение одних и тех же генов (участков ДНК, определяющих структуру одних и тех же белков) в идентичных участках. Отсюда следует, что все гены, так же как и хромосомы, в соматических клетках присутствуют в двух экземплярах.

Эти два экземпляра одного гена, находящиеся в гомологичных хромосомах, в целом содержат одни и те же нуклеотиды в одних и тех же участках генов. Однако небольшие различия в их нуклеотидном составе могут существовать. Это приводит к тому, что проявления того признака, за который отвечают эти гены, могут различаться. Гены, определяющие альтернативное развитие одного и того же признака и расположенные в идентичных участках гомологичных хромосом, называют **аллельными генами** или просто **аллелями**. Например, аллельными являются гены, обусловливающие зелёную или жёлтую окраску семян гороха, серую или чёрную окраску мышей, прямые или вьющиеся волосы у человека.

NB Один и тот же ген может иметь несколько аллелей или, другими словами, иметь несколько аллельных состояний.

Например, ген, отвечающий за группы крови у человека, имеет три аллеля, один из генов окраски мышей — не менее четырёх (рис. 145), а один из генов окраски глаз у дрозофилы — целых 12 аллелей! Это явление называют **множественным аллелизмом**.

NB Ряд аллельных состояний одного гена называют **серией аллелей** и обозначают одной и той же буквой с разными индексами. Любой диплоидный организм может содержать в своих клетках только два из всех возможных аллелей одного гена — по одному в каждой из гомологичных хромосом.



Рис. 145. Множественный аллелизм у мыши

Эти аллели в одной соматической клетке могут быть разными или абсолютно одинаковыми, но число их всегда равно двум, например A^yA, Aa, aa, a^ta и т. д. При образовании половых клеток в процессе мейоза в каждую гамету попадает только одна из пары гомологичных хромосом и соответственно только один аллель.

Поскольку все живые организмы имеют тысячи генов, которые могут быть в разных аллельных состояниях, то каждый организм обладает своим уникальным сочетанием генов. Совокупность всех генов соматической клетки организма называют **генотипом**. Хотя это определение генотипа является общепринятым, важно понимать, что совокупность генов у всех организмов данного вида одинакова, а различается совокупность аллелей. Совокупность всех признаков организма называют **фенотипом**. Фенотип формируется под влиянием генотипа и условий внешней среды. Понятия «генотип» и «фенотип», так же как и понятие «аллели», были введены датским генетиком Вильгельмом Людвигом Иоганнсеном (1857—1927).

ДОМИНИРОВАНИЕ. ПЕРВЫЙ ЗАКОН МЕНДЕЛЯ. Г. Мендель проводил опыты с горохом. Он выбрал для эксперимента растения, различающиеся по одному признаку: семена у одних были жёлтые, у других — зелёные. Он хорошо знал, что горох, как правило, размножается самоопылением и у него в пределах сорта нет изменчивости по окраске семян. Позднее такие группы организмов В. Л. Иоганнсен назвал **чистыми линиями**. Учитывая это свойство, Мендель путём искусственного опыления скрестил растения гороха, различающиеся по цвету семян. Гибридные семена первого поколения оказались только жёлтыми.

Следовательно, у гибридов проявляется только один признак, признак другого родителя как бы исчезает. Такое преобладание признака одного из родителей Г. Мендель назвал **доминированием**, а соответствующие признаки — **доминантными**. Признаки, не проявляющиеся у гибридов первого поколения, он назвал **рецессивными**. В опытах с горохом признак жёлтой окраски семян доминировал над признаком зелёной окраски. Таким образом, все гибридные семена имели одинаковую окраску. В опытах, где скрещиваемые растения различались и по другим признакам, также было обнаружено доминирование одного признака над другим.

Позднее эту закономерность назвали **законом единообразия гибридов первого поколения** или **первым законом Менделя**, который можно сформулировать следующим образом: потомство первого поколения от скрещивания организмов, различающихся по одному наследуемому признаку, имеет одинаковый фенотип по этому признаку.

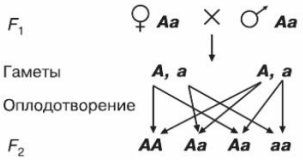
Для облегчения анализа генетических закономерностей Мендель предложил использовать символическую запись, которая оказалась очень удобной и в настоящее время является общепринятой. Он предложил обозначать родительские организмы латинской буквой P (от лат. *pater* — отец), а потомков — буквой F (от лат. *filii* — дети) со значком, обозначающим номер поколения. Таким образом, F_1 — потомки первого поколения, F_2 — потомки второго поколения и т. д. Знак умножения означает скрещивание, мужской пол обозначают символом ♂ (щит и копьё Марса), женский пол — ♀(зеркало Венеры), получение

потомства — стрелкой. Анализируемые гены обозначают латинскими буквами: доминантный аллель — прописной (*A, B* и т. д.), а рецессивный — строчной (*a, b* и т. д.). С помощью таких обозначений схему описанного выше скрещивания можно записать следующим образом:



РАСЩЕПЛЕНИЕ ГИБРИДОВ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ПО ФЕНОТИПУ. ВТОРОЙ ЗАКОН МЕНДЕЛЯ. Г. Мендель не ограничился анализом гибридов первого поколения, а проанализировал закономерности проявления признаков и в следующих поколениях. Из гибридных семян гороха он вырастил растения, которые путём самоопыления произвели семена второго поколения. Среди них оказались не только жёлтые семена, но и зелёные.

Пользуясь буквенными обозначениями, запишем схему такого скрещивания:



или

1 *AA* : 2 *Aa* : 1 *aa*

Из схемы видно, что $^1/_4$ всех организмов второго поколения будет иметь генотип *AA*, $^1/_4$ — генотип *aa* и половина — генотип *Aa*. Поскольку аллель *A* доминантный, у растений с генотипами *AA* и *Aa* фенотип одинаков, т. е. $^3/_4$ всех потомков будут иметь жёлтые семена, а $^1/_4$ — зелёные. Действительно, в этом опыте Мендель во втором поколении получил 6022 жёлтых и 2001 зелёное семя, т. е. $^3/_4$ гибридов имели жёлтую окраску и $^1/_4$ — зелёную. Следовательно, отношение числа потомков второго поколения с доминантным признаком к числу потомков с рецессивным оказалось близким к 3 : 1. Такое явление он назвал *расщеплением* потомства на две группы, одна из которых обладала доминантным признаком, а другая — рецессивным.

Сходные результаты во втором поколении дали многочисленные опыты по генетическому анализу других пар признаков. Основываясь на полученных результатах, Г. Мендель сформулировал второй закон — **закон расщепления**. В потомстве, полученном от скрещивания гибридов первого поколения, наблюдают расщепление: четверть особей из гибридов второго поколения имеет рецессивный признак, три четверти — доминантный.

ГОМОЗИГОТНЫЕ И ГЕТЕРОЗИГОТНЫЕ ОСОБИ. Как мы видели при анализе расщепления, организмы, имеющие одинаковый фенотип, могут различаться по генотипу. Так, жёлтые семена из второго поколения могут иметь генотип *AA* или *Aa*. Что же получится, если эти растения будут размножаться с помощью самоопыления?

Растения с генотипом *AA* будут производить только гаметы, содержащие аллель *A*, поэтому в F_3 все растения будут иметь одинаковый генотип (*AA*) и фенотип (жёлтые семена). Другими словами, в дальнейших поколениях у них не будет расщепления. Растения с зелёными семенами и генотипом *aa* также не дадут расщепления, так как у них образуются только гаметы, содержащие аллель *a*. При самоопылении же растений с генотипом *Aa*, так же как и в уже рассмотренном случае размножения гибридов F_1, образуются гаметы, содержащие и аллели *A*, и аллели *a*, что вновь приведёт к расщеплению потомства F_3 по фенотипу в отношении 3 : 1. Действительно, Мендель, вырастив гибриды второго поколения и проанализировав полученное от каждого растения потомство, выяснил, что $^1/_3$ растений второго поколения, выросших из жёлтых семян, производила только жёлтые семена. У растений, выросших из зелёных семян, все семена, полученные от них, были зелёными. Оставшиеся $^2/_3$ растений второго поколения, выросшие из жёлтых семян, давали жёлтые и зелёные семена в отношении 3 : 1. Другими словами, эти растения были подобны гибридам первого поколения.

Позднее особи, не дающие расщепления в следующем поколении и имеющие генотип *AA* или *aa*, получили название **гомозиготных** или **гомозигот** (от греч. *homoios* — одинаковый). Особей, в потомстве которых обнаруживается расщепление и которые имеют генотип *Aa*, называют **гетерозиготными** или **гетерозиготами** (от греч. *geteros* — другой).

Цитологическая основа моногибридного скрещивания — расхождение гомологичных хромосом в первой анафазе мейоза.

РЕШЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАДАЧ. Зная закономерности наследования признаков, можно предсказать, какие потомки могут получиться при скрещивании организмов с определёнными признаками, т. е. решить генетическую задачу. Рассмотрим ход решения и его запись на примере решения очень простой задачи (по этому же принципу решаются и более сложные задачи).

Чёрная окраска шерсти у крупного рогатого скота определяется доминантным геном *B*, а красная — рецессивным геном *b*. Каким будет потомство первого поколения от скрещивания гомозиготного чёрного быка с красной коровой?

Схема решения задачи

Генотип:

BB — чёрная окраска шерсти у крупного рогатого скота;

bb — красная окраска шерсти.

Решение:

P	$bb \times BB$
Гаметы	*b*, *B*
F_1	*Bb*

Ответ. Первое поколение будет иметь чёрную окраску шерсти.

Вопросы и упражнения

1. Как можно определить понятие «наследственность»?
2. Сформулируйте определения понятий: генотип, фенотип, аллель, чистая линия, гибрид.
3. Известно, что гибридологический метод — основной метод классической генетики. Однако он применим не во всех случаях. Как вы думаете, для каких организмов этот метод применить невозможно? По какой причине?

Задачи

4. Плоды томата бывают круглыми и грушевидными. Ген круглой формы доминирует. Каков будет внешний вид плодов у растений первого и второго поколений при скрещивании растения, гомозиготного по гену, определяющему круглую форму плодов, с растением, имеющим грушевидные плоды?
5. У собак чёрный цвет шерсти доминирует над коричневым. Каков может быть генотип чёрных и коричневых животных? Какое потомство может появиться от скрещивания гомозиготных чёрных и коричневых собак? двух гетерозиготных чёрных собак? Можно ли ожидать рождения чёрных щенков при скрещивании коричневых собак?

Поиск, анализ и переработка информации

6. Найдите в дополнительных источниках информации примеры пар доминантных и рецессивных признаков животных (например, мыши, морской свинки, собаки), определяемых разными аллелями одного гена. Используя эти сведения, составьте генетическую задачу.

Планируем эксперимент

7. В начале осени в пакете с виноградом вы обнаружили несколько мушек. Рассмотрев их в лупу, вы убедились, что это дрозофилы. Все мухи имели нормальный фенотип, за исключением одной самки — у неё было очень тёмное тело. Такая рецессивная мутация (*ebony*) у дрозофилы известна, но вы не можете быть уверены, что вам встретилась именно эта мутация, а не другая, с похожим фенотипическим проявлением. В лаборатории при работе с дрозофилами используют диэтиловый эфир. Так как в школе проводить опыты с опасными веществами нельзя, проведите мысленный опыт. Представьте, что у вас есть лабораторная линия мух с нормальной окраской тела и линия мух *ebony*. Спланируйте эксперимент, в котором можно определить, является ли обнаруженная мутация доминантной или рецессивной.



Дигибридное и полигибридное скрещивание. Третий закон Менделя

• **Решётка Пеннета** • **Фенотипический радикал** • **Анализирующее скрещивание**

Установив закономерности наследования двух признаков, Г. Мендель начал изучать наследование признаков, за которые отвечают две разные пары аллельных генов. Скрещивание, в котором участвуют особи, различающиеся по

двум парам аллелей, называют **дигибридным скрещиванием**, а организмы, гетерозиготные по двум генам, — **дигетерозиготными**.

NB Результаты дигибридного скрещивания зависят от того, лежат ли гены, определяющие рассматриваемые признаки, в одной хромосоме или в разных.

Для того чтобы при символической записи скрещивания было ясно, что неаллельные гены находятся *в разных хромосомах*, их обозначают следующим образом:

Гомозиготы

$$\frac{A}{B}\frac{B}{B};\ \frac{a}{a}\frac{b}{b};\ \frac{A}{A}\frac{b}{b};\ \frac{a}{a}\frac{B}{B}$$

Дигетерозигота

$$\frac{A}{a}\frac{B}{b}$$

В этой записи чёрточка (иногда ставят две чёрточки: =) между аллелями обозначает пару гомологичных хромосом, в которых находятся аллели одного гена. Если неаллельные гены находятся *в одной хромосоме*, то генотип организма будет записываться так:

$$\frac{AB}{AB};\ \frac{ab}{ab};\ \frac{AB}{ab};\ \frac{Ab}{aB}$$

НЕЗАВИСИМОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ. ТРЕТИЙ ЗАКОН МЕНДЕЛЯ. Если в дигибридном скрещивании гены находятся в различных парах хромосом, то соответствующие пары признаков наследуются независимо друг от друга, т. е. аллели разных генов случайно попадают в одну или разные гаметы.

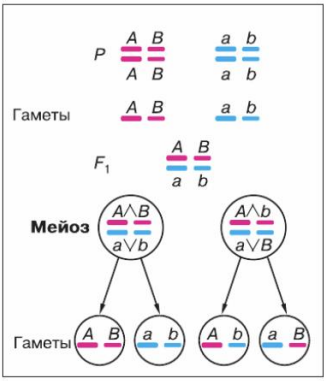


Рис. 146. Независимое расщепление по каждой паре генов (цитологическое доказательство расщепления)

Рассмотрим опыт Менделя, в котором он изучал независимое наследование признаков у гороха. Одно из скрещиваемых растений выросло из гладкого жёлтого семени, другое — из морщинистого зелёного. В первом поколении все гибридные семена были гладкие и жёлтые.

Запишем скрещивание гибридов первого поколения таким образом, чтобы было очевидно расположение этих генов в разных хромосомах:

$$\frac{A}{a}\frac{B}{b}\times\frac{A}{a}\frac{B}{b}$$

При образовании гамет у особей F_1 возможны четыре комбинации двух пар аллелей (рис. 146).

Если в мейозе хромосома с геном A отошла к одному полюсу, то к этому же полюсу, т. е. в ту же гамету, может попасть

хромосома как с геном B, так и с геном b. Следовательно, с одинаковой вероятностью ген A может оказаться в одной гамете и с геном B, и с геном b. Оба события равновероятны. Поэтому сколько будет гамет AB, столько же и гамет Ab, а число гамет aB всегда равно числу гамет ab. В результате независимого расхождения в мейозе хромосомы с геном A и хромосомы с геном B гибрид $\frac{A}{a}\frac{B}{b}$ образует четыре типа гамет: AB, Ab, aB и ab — в равных количествах. Это явление установил Г. Мендель. Позднее оно было названо **законом независимого комбинирования признаков** или **третьим законом Менделя**. Его формулируют так: расщепление по каждой паре генов идёт независимо от расщепления по другим парам генов.

РЕШЁТКА ПЕННЕТА. Независимое расщепление можно изобразить в виде таблицы (рис. 147). По имени генетика, впервые предложившего таким спосо-

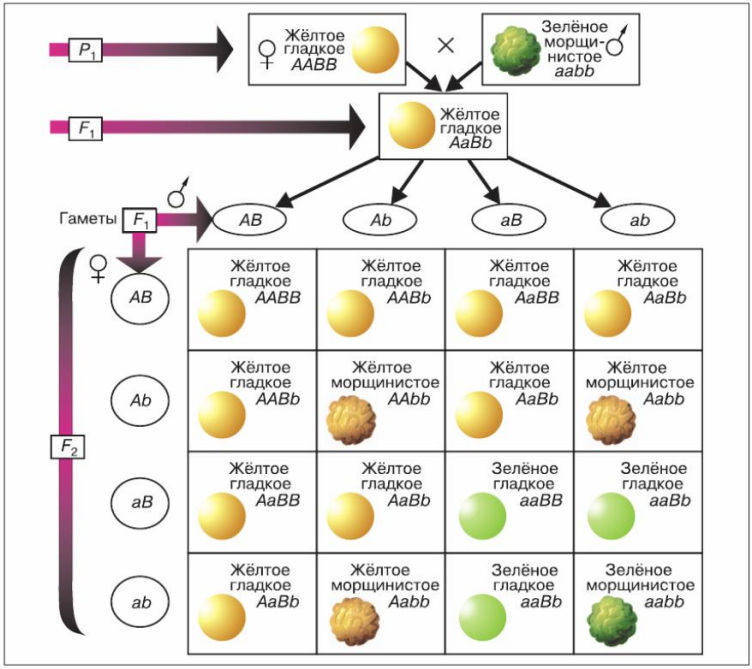


Рис. 147. Механизм наследования окраски и формы семян гороха при дигибридном скрещивании. Решётка Пеннета

бом определять соотношения фенотипических классов, она названа **решёткой Пеннета**. У гибридов F_1 при независимом наследовании двух признаков образуются 4 типа гамет. В процессе оплодотворения любая мужская гамета может оплодотворить любую женскую. Всего сочетаний из 4 разных гамет по две гаметы (мужская и женская) может быть 16. Значит, возникают 16 зигот F_2, которые записаны в 16 клетках решётки Пеннета. Если внимательно рассмотреть все 16 клеток, то видно, что всего образовалось 9 разных генотипов, а разных сочетаний признаков в силу полного доминирования A над a и B над b — только 4.

Например, в девяти клетках решётки Пеннета расположены комбинации генов, дающие одинаковый фенотип — жёлтые гладкие семена. Генотипы, определяющие данный фенотип, таковы: $1AABB : 2AABb : 2AaBB : 4AaBb$. При подсчёте различных фенотипов в F_2 получается соотношение 9 : 3 : 3 : 1, где 9 частей — это растения с жёлтыми гладкими семенами, 3 — с жёлтыми морщинистыми, 3 — с зелёными гладкими, 1 — с зелёными морщинистыми семенами. Однако при подсчёте расщепления в F_2 по каждой паре признаков отдельно легко убедиться, что оно равно в обоих случаях 12 : 4, т. е. 3 : 1, как при моногибридном скрещивании. Следовательно, каждая пара признаков наследуется независимо. Значит, дигибридное скрещивание есть два независимо идущих моногибридных скрещивания, результаты которых как бы накладываются друг на друга.

Цитологическая основа дигибридного скрещивания — случайное сочетание негомологичных хромосом при расхождении в первой анафазе мейоза.

NB В отличие от первого и второго законов, которые справедливы всегда, третий закон справедлив только для случаев, когда изучаемые гены расположены *в разных парах гомологичных хромосом.*

В целях сокращения записи иногда сходные фенотипы обозначают **фенотипическим радикалом**. Под ним понимают ту часть генотипа организма, которая определяет его фенотип. При полном доминировании фенотипы гомозигот не отличаются от фенотипов гетерозигот. Так, фенотипический радикал записывается $A–B–$ для разных генотипов: $AABB$, $AaBb$, $AABb$ и $AaBB$.

Подставляя в фенотипический радикал на место прочерка разные аллели, можно получить разные генотипы (например, радикал $A–bb$ соответствует генотипам $AAbb$ и $Aabb$). С помощью фенотипических радикалов можно записать расщепление по фенотипу в F_2:

$$9A–B– : 3A–bb : 3aaB– : 1aabb$$

АНАЛИЗИРУЮЩЕЕ СКРЕЩИВАНИЕ. По фенотипу особи далеко не всегда можно определить её генотип. Для этого применяют так называемое **анализирующее скрещивание**. При анализирующем скрещивании особь, генотип которой следует определить, скрещивают с особью, гомозиготной по рецессивному гену, т. е. имеющей генотип aa в случае моногибридного скрещивания или $aabb$ в случае дигибридного скрещивания. Анализирующее скрещивание — один из

основных методов, позволяющих установить генотип особи; по этой причине его широко используют в генетике и селекции.

Рассмотрим пример анализирующего моногибридного скрещивания. Пусть особи с генотипами AA и Aa имеют одинаковый фенотип. Тогда при скрещивании с особью, рецессивной по определённому признаку и имеющей генотип aa, получатся следующие результаты:

1. **P** $AA \times aa$
   Гаметы $A \quad a$
   F_1 Aa
2. **P** $Aa \times aa$
   Гаметы $Aa \quad aa$
   F_1 $1Aa : 1aa$

Из этих примеров видно, что особи, гомозиготные по доминантному гену, расщепления в F_1 не дают, а гетерозиготные особи при скрещивании с гомозиготной особью дают расщепление 1 : 1 уже в F_1.

Для анализа генотипа по двум неаллельным генам используют рецессивную дигомозиготу $aabb$.

ПОЛИГИБРИДНОЕ СКРЕЩИВАНИЕ. Понятно, что число пар генов, по которым могут быть гетерозиготны скрещиваемые организмы, часто оказывается больше двух. Такое скрещивание называют **полигибридным**. Число генотипов и фенотипов, возникающих при полигибридном скрещивании, резко возрастает, хотя закономерности, которым оно подчиняется, те же, что и при моно- и дигибридном скрещиваниях.

Вопросы и упражнения

1. Как изменились бы результаты дигибридного скрещивания, если бы анализируемые гены оказались в одной паре гомологичных хромосом?

2. Какое практическое значение может иметь анализирующее скрещивание и в каких областях человеческой деятельности это скрещивание эффективно применяют?

3. В отличие от, например, насекомых у млекопитающих рождается немного потомков. Так, коровы или лошади обычно рождают одного детёныша. Как вы думаете, что в таком случае может означать утверждение «ожидается расщепление 3 : 1»?

Задачи

4. Сколько следует ожидать фенотипических классов при анализирующем скрещивании тригетерозиготы?

5. У человека тёмный цвет волос доминирует над светло-русым, а короткие ресницы — над длинными. У темноволосой женщины с длинными ресницами и у светловолосого мужчины с короткими ресницами все дети были темноволосыми и имели короткие ресницы. Определите генотипы всех упомянутых лиц.

6. Попробуйте вывести формулу для определения количества фенотипических классов в F_2 при скрещивании гетерозигот по любому числу пар контрастных признаков без построения решётки Пеннета.

§41 Взаимодействие генов

• Неполное доминирование • Кодоминирование • Комплементарность • Эпистаз • Полимерия • Полигенные признаки

В процессе индивидуального развития организма и аллельные, и неаллельные гены вступают в сложные взаимодействия. Организм представляет собой сложную систему последовательных биохимических и морфофизиологических процессов, определяемых совокупностью генов — генотипом.

Формирование признаков в ходе индивидуального развития организма обусловливается взаимодействием генов, составляющих его генотип, и влиянием внешней среды.

Различают взаимодействие аллельных и неаллельных генов.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЛЛЕЛЬНЫХ ГЕНОВ. Доминантность и рецессивность — это проявление взаимодействия аллельных генов. Очень часто доминантными являются аллели, обусловливающие нормальный синтез какого-либо белка, а рецессивными — «испорченные» в результате мутации гены, не способные обеспечить правильную трансляцию. При этом наличия одного работающего аллеля в клетке обычно достаточно для полноценного функционирования белка, поэтому признак и проявляется у гибридов, т. е. является доминантным.

Однако нередко одной дозы доминантного гена у гетерозигот бывает недостаточно для обеспечения доминантного фенотипа. В этом случае они могут иметь фенотип, промежуточный между доминантным и рецессивным. Это явление называют **неполным доминированием**. Примером может служить наследование окраски у некоторых животных и растений.

Например, при скрещивании растения садовой земляники с белыми плодами (aa) с растением, у которого красные плоды (AA), все гибриды F_1 имеют розовые плоды (Aa) (рис. 148). При скрещивании гибридов с розовой окраской плодов между собой в F_2 происходит расщепление в отношении 1 (красные) : 2 (розовые) : 1 (белые). Неполное доминирование ни в коей мере не противоречит закону расщепления, но при неполном доминировании в потомстве гибрида (F_2) расщепление по фенотипу и генотипу совпадает, поскольку гетерозиготные особи (Aa) отличаются по внешнему виду от гомозигот (AA). Неполное доминирование гена обусловливает *промежуточное проявление признака,* широко распространённое в природе. Например, при скрещивании крупного рогатого скота красной (PP) и белой (pp) масти гибриды (Pp) имеют промежуточную чалую окраску.

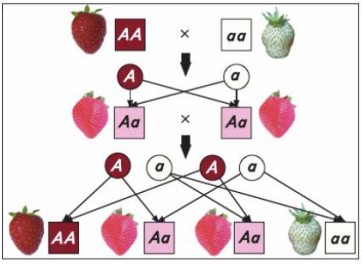


Рис. 148. Наследование окраски плодов при неполном доминировании у садовой земляники

При дигибридном скрещивании неполное доминирование по одной или двум парам аллелей может изменить классическое расщепление по фенотипу в F_2 (9 : 3 : 3 : 1) таким образом, что каждому генотипу будет соответствовать определённый фенотип. По решётке Пеннета можно подсчитать, что при дигибридном скрещивании возникает девять различных генотипов в следующем соотношении:

$$1AABB : 2AABb : 2AaBB : 4AaBb : 1AAbb : \\ : 2Aabb : 1aaBB : 2aaBb : 1aabb$$

Следовательно, при неполном доминировании по двум парам генов, участвующим в дигибридном скрещивании, следует ожидать девять фенотипических классов в соотношении 1 : 2 : 2 : 4 : 1 : 2 : 1 : 2 : 1. Именно такое расщепление наблюдают, например, при дигибридном скрещивании кур, гетерозиготных по гену курчавости оперения (рис. 149) и гену, определяющему голубую окраску гетерозигот (гомозиготы чёрные и белые с голубоватыми пятнышками).

Кодоминирование — другой вариант аллельного взаимодействия генов. Очень многие гены могут существовать в виде двух или более (до нескольких десятков) аллельных вариантов, которые выявляются у гетерозигот. В случае кодоминирования разные аллели одного гена обусловливают разные проявления признака, причём в фенотипе гетерозиготы одновременно присутствуют оба проявления.

Рассмотрим кодоминирование на примере **групп крови** у человека (система ***AB0***). Группу крови определяет наличие особых олигосахаридов на мембране эритроцитов. Структура этих олигосахаридов, обозначаемых ***A*** и ***B***, зависит от работы фермента гликозилтрансферазы, который может иметь два варианта. Ген, определяющий строение этого фермента, имеет три аллеля, которые обозначают I^0, I^A и I^B. При этом аллель I^0 является «испорченным», неспособным обеспечить синтез активного фермента, и в результате рецессивным по отношению к двум другим аллелям. У людей с генотипом I^0I^0 этот фермент не работает, у них нет ни олигосахарида ***A***, ни олигосахарида ***B***, поэтому у них I(0) группа крови. Генотипы I^AI^A и I^AI^0 обеспечивают наличие фермента, отвечающего за олигосахарид ***A***; у таких людей II(*A*) группа крови. У людей, имеющих генотипы I^BI^B или I^BI^0, фермент тоже есть, но в другой форме, отвечающей за олигосахарид ***B***. Поэтому и группа крови у них другая — III(*B*). У гетерозигот с генотипом I^AI^B работают оба аллеля, имеются оба варианта фермента и присутствуют оба олигосахарида. У таких людей IV(*AB*) группа крови.



Рис. 149. Курица с курчавым оперением

ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ. Группы крови были открыты в связи с применением переливания крови в лечебных целях. Оказалось, что введение чужеродной крови часто приводило к очень тяжёлым осложнениям, вплоть

до смертельного исхода. Дело в том, что олигосахариды ***A*** и ***B*** очень сильные антигены. Например, у человека с I группой крови этих молекул нет, поэтому они для него являются чужеродными. Если такому человеку перелить кровь II, III или IV группы, в его организме начнётся выработка антител, которые будут разрушать перелитые эритроциты. Зато кровь человека с I группой крови можно переливать людям с любой группой крови, поэтому людей с I группой крови называют универсальными донорами. Люди с IV группой крови, наоборот, являются универсальными реципиентами.

AB0 не единственные антигены, маркирующие эритроциты человека. С группами крови «резус» вы познакомитесь в § 61.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕАЛЛЕЛЬНЫХ ГЕНОВ. Путь от генотипа к его проявлению в фенотипе — признаку может быть непростым, представляющим собой цепочку химических реакций. Поскольку каждую из этих реакций катализирует свой фермент, а для каждого фермента существуют свои гены, то и проявление такого признака может зависеть не от одного, а от нескольких неаллельных генов.

Взаимодействие неаллельных генов встречается у многих растений и животных. Оно приводит к появлению необычных соотношений фенотипов потомков во втором поколении при дигибридном скрещивании: 9 : 7, 9 : 3 : 4, 13 : 3, 12 : 3 : 1, 15 : 1. Это вовсе не означает, что классическое менделевское соотношение 9 : 3 : 3 : 1 неверно; напротив, генетический анализ полностью подтверждает его справедливость.

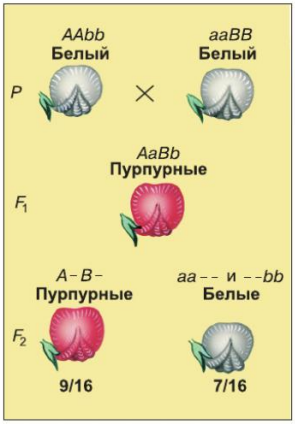


Рис. 150. Пример комплементарности — наследование окраски цветков у душистого горошка при взаимодействии двух пар генов

К **комплементарным**, или дополнительно действующим, **генам** относят такие неаллельные гены, которые при совместном проявлении обусловливают развитие нового признака. Так, при скрещивании двух форм душистого горошка с белыми цветками у гибридов F_1 цветки оказались пурпурными (рис. 150). При самоопылении растений из F_1 в F_2 наблюдали расщепление потомства по окраске цветков в отношении, близком к 9 : 7. Пурпурные цветки были обнаружены у $^{9}/_{16}$ растений, белые — у $^{7}/_{16}$. Объясняется такой результат тем, что каждый из доминантных генов по отдельности не может вызвать появление окраски, определяемой пигментом антоцианом. Выработка этого пигмента представляет собой две последовательные ферментативные реакции, контролируемые двумя неаллельными доминантными генами (*A*–*B*–). Когда присутствуют оба фермента, развивается пурпурная окраска. В остальных случаях (*aa*––, ––*bb* и *aabb*) один или оба необходимых фермента отсутствуют и пигмент не образуется. Поэтому цветки у таких растений белые.

NB Прочерк «–» в формуле генотипа означает, что соответствующее место может занять любой аллель этого гена. Такая форма записи принята для удобства.

Эпистазом (от греч. *epistasis* — препятствие) называют такое взаимодействие генов, при котором аллели одного гена подавляют проявление аллелей другого гена. Эпистатические гены ещё иногда называют *супрессорами*, т. е. подавителями. Они могут быть как доминантными, так и рецессивными. Наследование окраски у кошек может служить примером доминантного эпистаза (рис. 151). Окрашенность у них определяется доминантным геном *C*, рецессивные гомозиготы *cc* белые из-за нарушения синтеза пигмента меланина. Другой доминантный ген *W* подавляет развитие любой окраски (кроме белой). Это вызвано тем, что синтез меланина происходит, но нарушение миграции пигментных клеток не позволяет им достичь волосяного фолликула и окрасить растущий волос. Рецессивный аллель *w* миграцию клеток не подавляет.

При скрещивании чёрной кошки с генотипом *CCww* и белого кота с генотипом *ccWW* потомки получаются белыми, так как, несмотря на наличие доминантного гена *C*, у них окраска не развивается, потому что все они имеют доминантный ген-подавитель *W*. При скрещивании их между собой в F_2 появляются белые ($^{13}/_{16}$) и чёрные ($^{3}/_{16}$) котята. Все животные, несущие хотя бы один доминантный ген *W*, оказываются белыми, так же как и котята, не имеющие доминантного гена *C*. Другими словами, обычное расщепление при дигибридном скрещивании (9*C*–*W*– : 3*C*–*ww* : 3*ccW*– : 1*ccww*) изменяется за счёт объединения трёх генотипических классов (9*C*–*W*– + 3*ccW*– + 1*ccww*), которые оказываются фенотипически неотличимыми друг от друга.

Полимерия. Некоторые признаки могут определяться несколькими парами неаллельных, но очень похожих генов. Это означает, что гены, будучи неаллельными, тем не менее могут кодировать синтез одного и того же белка. Предполагают, что такие гены могли возникнуть в результате удвоения исходного гена. Эти гены называют **полимерными** и обозначают обычно одной и той же буквой с индексом (A_1, A_2, A_3 … a_1, a_2, a_3 …). В данном случае аллелями являются гены A_1 и a_1, A_2 и a_2 и т. д., а гены A_1 и a_2 неаллельны, хотя и отвечают за один и тот же признак.

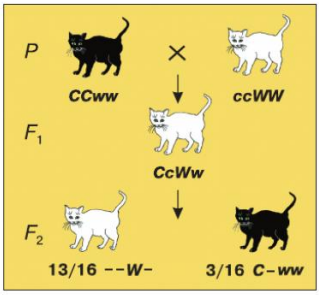


Рис. 151. Пример эпистаза — наследование окраски у кошек при взаимодействии двух пар генов

Если полимерным генам свойственно неполное доминирование, то проявление конкретного признака будет зависеть от числа доминантных генов, вносящих вклад в его развитие. Например, при скрещивании красноzёрных растений кукурузы с белозёрными было установлено, что растения с генотипом $A_1A_1A_2A_2$ имеют красные зёрна, $a_1a_1a_2a_2$ — белые зёрна, у растений

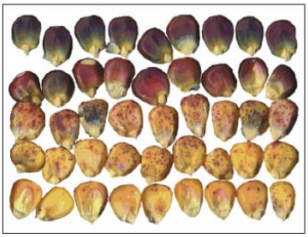


Рис. 152. Пример полимерии — разнообразие окраски зёрен кукурузы, зависящее от действия двух пар генов

с генотипами $A_1A_1A_2a_2$, $A_1a_1A_2A_2$ окраска зёрен более светлая, при генотипах $A_1A_1a_2a_2$, $A_1a_1A_2a_2$, $a_1a_1A_2A_2$, $A_1a_1a_2a_2$, $a_1a_1A_2a_2$ она ещё бледнее (рис. 152). При скрещивании растений с разным соотношением доминантных и рецессивных генов расщепление соответствует обычному менделевскому расщеплению при полигибридном скрещивании. Однако различить отдельные фенотипические классы бывает довольно трудно, иногда и невозможно, потому что в проявлении таких признаков сложно определить границу между просто «больше» и «ещё немного больше».

NB Задачи на взаимодействие генов решаются точно так же, как и задачи на обычное дигибридное скрещивание. Все генотипические классы получаются такими же. Различается только проявление этих генотипических классов в фенотипе, которое может быть разным в каждом конкретном случае.

Признаки, определяемые многими генами, называют **полигенными признаками**. В проявлении таких признаков могут сочетаться разные типы взаимодействий. При этом не всегда возможно определить вклад каждого гена. Полигенными являются многие хозяйственно важные признаки домашних животных и культурных растений, такие как масса, урожайность, удой и т. д. Такие сложные признаки, как, например, способности и таланты человека, также полигенны.

Вопросы и упражнения

1. Сформулируйте определения понятий: аллельное взаимодействие генов, кодоминирование, комплементарность, эпистаз, полимерия.

Задачи

2. Предположим, что зоотехник создаёт большое стадо крупного рогатого скота, скрещивая чалых быков с чалыми коровами. Какую часть стада будут составлять рыжие, белые, чалые животные? Рыжую окраску определяет ген w, белую — W, а чалая развивается у гетерозигот.
3. У овец некоторых пород среди животных с ушами нормальной длины (длинноухих) встречаются и полностью безухие. При скрещивании длинноухих овец между собой, а также безухих между собой получается потомство, сходное по этому признаку с родителями. Гибриды же между длинноухими и безухими имеют короткие уши. Какое потомство получится при скрещивании таких гибридов между собой и при скрещивании их с безухой особью?
4. Собаки породы кокер-спаниель с генотипом $A–B–$ имеют чёрную масть, с генотипом $A–bb$ — рыжую, с генотипом $aaB–$ — коричневую, с генотипом $aabb$ — светло-жёлтую. Чёрный кокер-спаниель был скрещён со светло-жёлтым. Родился

щенок со светло-жёлтой шерстью. Какое соотношение фенотипов следует ожидать в потомстве от скрещивания того же чёрного спаниеля с собакой одинакового с ним генотипа?

5. Какая группа крови может быть у ребёнка, если у его родителей I и III группы? А если III и IV группы?

6. При скрещивании двух карликовых растений кукурузы получено потомство нормальной высоты. Во втором поколении от скрещивания растений нормальной высоты получено 452 растения нормальной высоты и 352 карликовых растения. Предложите гипотезу, объясняющую эти результаты, и напишите схему скрещивания, введя соответствующие генетические символы.

7. Встречающийся в некоторых человеческих популяциях в Индии рецессивный аллель h является эпистатичным по отношению к гену I, определяющему группы крови системы $AB0$. У гомозигот hh всегда I группа крови.

В браке мужчины с IV группой крови и женщины с III группой крови родилось трое детей с I, II и IV группами крови. Определите генотипы родителей и детей.

§42 Статистическая природа генетических закономерностей. Отклонения от теоретически ожидаемых расщеплений

• **Статический характер расщепления**

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ПРИРОДА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ. Рассмотрев закономерности расщепления при моно- и дигибридном скрещиваниях, можно сделать вывод, что одним из условий их выполнения является *случайное* и *равновероятное* сочетание аллелей при слиянии мужской и женской гамет (образовании зиготы).

К случайному сочетанию аллелей в зиготе приводит цепь других случайностей — случайная встреча родителей с разными генотипами, случайная встреча определённых гамет в процессе оплодотворения, независимое расхождение хромосом во время мейоза и т. д. Таким образом, *случайность сочетания аллелей в зиготе* является общебиологической закономерностью.

ТЕОРИЯ ВЕРОЯТНОСТЕЙ В ГЕНЕТИКЕ. Прежде чем описывать статистическую природу генетических закономерностей, необходимо сформулировать несколько простейших правил теории вероятностей.

1. Вероятность (P) случайного события A — $P(A)$ есть число, заключённое между 0 и 1: $0 \leqslant P(A) \leqslant 1$.

2. Вероятность случайного события равна отношению числа случаев M, благоприятствующих этому событию, к общему числу N всех случаев: $P(A) = \frac{M}{N}$.

Например, при скрещивании $Aa \times Aa$ вероятность появления гомозигот AA равна $P(A) = 0{,}25$, поскольку благоприятствующее событие — попадание в зиготу двух доминантных аллелей A — будет происходить в среднем в одном случае из четырёх возможных.

3. Рассмотрим правило сложения вероятностей. Если событие C возникает как результат двух несовместимых событий A и B, то вероятность события C равна сумме вероятностей событий A и B: $P(C) = P(A) + P(B)$. (Несовместимыми событиями называют такие, совместное наступление которых в одном испытании невозможно. Например, один потомок не может одновременно иметь генотип AA и aa.) При моногибридном скрещивании $Aa \times Aa$ вероятность появления AA, т. е. $P(A)$, равна 0,25 и вероятность появления aa, т. е. $P(B)$, тоже равна 0,25. Следовательно, вероятность появления гомозигот обоих типов равна $P(C) = 0{,}25 + 0{,}25 = 0{,}5$.

4. Если событие возникает как результат двух независимых, полностью совместимых событий A и B, то вероятность такого события $P(A \cdot B)$ равна произведению вероятностей событий A и B: $P(A \cdot B) = P(A) \cdot P(B)$. Вероятность рождения потомка с генотипом $AaBb$ в F_2 при дигибридном скрещивании равна $P(A \cdot B) = \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} = 0{,}25$, поскольку вероятность рождения гетерозигот и по гену A, и по гену B равна $\frac{1}{2}$.

РЕШЕНИЕ ЗАДАЧ НА ПОЛИГИБРИДНОЕ СКРЕЩИВАНИЕ. Если мы анализируем результаты моногибридного или дигибридного скрещивания, то применение решётки Пеннета облегчает нашу задачу. А что делать, если нужно проанализировать расщепление по пяти, шести или большему количеству генов?

Вспомним, что в любом случае аллелей одного гена у диплоидного организма может быть только два. И в любом случае потомок от каждого из родителей обязательно получит один из этих аллелей. Если родитель гомозиготен (например, aa), вероятность получить аллель a будет равна 1. Гетерозиготный родитель передаст потомку аллель a с вероятностью $\frac{1}{2}$.

NB Так как аллели разных генов наследуются независимо друг от друга, то вероятность получения определённого набора аллелей разных генов будет равна произведению этих вероятностей.

Рассмотрим это на примере.

Пусть генотип одного из родителей будет, например, *aaBbccDdEe*, а другого — *AaBbCcDdee*. Какова вероятность того, что их потомок будет иметь рецессивный фенотип по всем пяти признакам?

Генотип такого потомка будет ***aabbccddee***. Аллель ***a*** он получит от первого родителя с вероятностью 1, а от второго родителя — с вероятностью $^1/_2$. Значит, вероятность иметь генотип ***aa*** будет равна $^1/_2$. Аллель ***b*** он получит от каждого родителя с вероятностью $^1/_2$, т. е. вероятность иметь генотип ***bb*** будет $^1/_2 \cdot {}^1/_2 = {}^1/_4$. Аналогично находим, что вероятность генотипа ***cc*** — $^1/_2$, вероятность генотипа ***dd*** — $^1/_4$, вероятность генотипа ***ee*** — $^1/_2$.

Тогда вероятность рецессивной гомозиготы по всем пяти генам будет равна

$$\frac{1}{2}\cdot\frac{1}{4}\cdot\frac{1}{2}\cdot\frac{1}{4}\cdot\frac{1}{2}=\frac{1}{128}$$

Решая подобные задачи, нужно иметь в виду, что в том случае, когда оба родителя гетерозиготны, вероятность того, что потомок будет иметь фенотип, доминантный по этому признаку, будет равна $^3/_4$ ($^1/_4$ для генотипа ***AA*** + $^1/_2$ для генотипа ***Aa***).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ ХАРАКТЕР РАСЩЕПЛЕНИЯ. Пусть в скрещивании *Aa* × *Aa* получено только четыре потомка. Можно ли точно предсказать генотип каждого из них? Вероятность того, что соотношение генотипов будет равно 1*AA* : 2*Aa* : 1*aa*, мала. Может случиться, что все четыре потомка будут иметь генотип *AA* или *Aa*. Возможно и любое другое соотношение, например три особи будут иметь генотип *Aa* и одна — *aa*. Значит ли это, что закон расщепления в данном случае нарушается? Конечно нет. Отклонение от ожидаемого соотношения (в нашем случае 1 : 2 : 1) объясняется тем, что законы генетики носят *статистический характер*. Это означает, что соотношение фенотипов потомков, ожидаемых в любом скрещивании, будет выполняться тем точнее, чем больше потомков.

В опыте по скрещиванию растений гороха с жёлтыми и зелёными семенами Г. Мендель получил в F_2 большое количество семян, и поэтому расщепление оказалось 3,01 : 1, т. е. близким к статистическому. Таким образом, для того чтобы в каком-либо скрещивании получить расщепление, близкое к теоретически ожидаемому, необходимо иметь достаточно большую выборку потомков. Существуют различные статистические методы для того, чтобы оценить, соответствует или нет отклонение, наблюдающееся в данной выборке, теоретически ожидаемому.

ОТКЛОНЕНИЯ ОТ ТЕОРЕТИЧЕСКИ ОЖИДАЕМЫХ РАСЩЕПЛЕНИЙ. Такие отклонения возникают, когда нарушаются условия выполнения теоретически ожидаемого расщепления — случайность и равновероятность участия аллелей в формировании генотипа будущего организма. Например, если при полигибридном скрещивании анализируемые неаллельные гены находятся в одной хромосоме (а это случается часто), то в ходе мейоза эти гены не могут расходиться в разные гаметы независимо. (Явление совместного наследования генов будет подробнее рассмотрено в следующем параграфе.)

К отклонениям от классических схем расщепления потомства по фенотипу приводят и случаи нарушения мейотического процесса, в которых образуются гаметы, зиготы или эмбрионы со сниженной жизнеспособностью. Например, у самцов мышей в природе достаточно часто встречается рецессивный аллель *t* гена *T*, который, как предполагается, оказывает влияние на свойства клеточной поверхности, в частности при созревании сперматозоидов. Гетерозиготные самцы (знаком «+» часто обозначают нормальный, немутантный аллель гена) способны передавать 80—90 % своих потомков именно аллель *t*:

$$\boldsymbol{P}\quad \frac{t}{+}\times\frac{+}{+}$$

$$\boldsymbol{F_1}\quad 80\%\,\frac{t}{+}:20\%\,\frac{+}{+}$$



Рис. 153. Гетерозиготный лисёнок платиновой окраски (W^pW)

Исследования показали, что причина такого резко отличающегося от ожидаемого расщепления (1 : 1) состоит в более высокой оплодотворяющей способности (что может быть связано со свойствами поверхности сперматозоидов) гамет, несущих рецессивный аллель, т. е. нарушается условие равной вероятности участия обоих аллелей в образовании зиготы.

Другим примером может служить наследование платиновой окраски, определяемой доминантным аллелем *Wp*, у лисиц. При скрещивании гетерозиготных лисиц с платиновой окраской (рис. 153) в потомстве наблюдают расщепление: две платиновые, одна серебристо-чёрная. Изучение этого и других подобных случаев показало, что гомозиготные по гену платиновой окраски эмбрионы гибнут задолго до рождения. По этой причине вместо соотношения 1 : 2 : 1 наблюдают соотношение 2 : 1. В этом случае среди потомков отсутствует целый генотипический класс — гомозиготы *WpWp*. Обнаружение расщепления 2 : 1 вместо ожидаемого 3 : 1 всегда указывает на *рецессивное летальное (смертельное) действие* анализируемого гена (см. § 54).

NB Необычные количественные соотношения фенотипов потомков (9 : 7, 13 : 3, 15 : 1 и т. п.) в случае взаимодействия неаллельных генов являются не отклонением от менделевских расщеплений, а следствием объединения нескольких генотипических классов в один фенотипический.

Вопросы и упражнения

1. Как вы можете объяснить то, что реальное расщепление по фенотипу тем ближе к ожидаемому, чем большее число потомков получено при скрещивании?
2. Какие причины могут вызвать существенные отклонения от ожидаемого расщепления?
3. Объясните, как вы понимаете термин «рецессивное летальное действие».

Задачи

4. У человека голубой цвет глаз рецессивен. Карие глаза определяются доминантным аллелем этого же гена. Определите вероятность рождения голубоглазого ребёнка, если его родители гетерозиготны.
5. У мышей короткая шерсть доминирует над длинной, чёрная окраска над коричневой, тёмные глаза над розовыми, длинные уши над короткими. Какова вероятность рождения длинношёрстной коричневой мыши с длинными ушами и розовыми глазами при скрещивании двух мышей, гетерозиготных по этим генам?

6. При скрещивании бесхвостых кошек мэнской породы в потомстве, кроме бесхвостых, всегда оказываются хвостатые котята. Подсчёт показывает, что хвостатые котята обычно составляют примерно $^1/_3$ всего потомства. Чем можно объяснить такое расщепление? Каким может быть генотип бесхвостых кошек?

§43 Наследование сцепленных генов

• Сцепление генов • Группы сцепления • Генетическая карта

ГРУППЫ СЦЕПЛЕНИЯ. Число генов у каждого организма, как мы уже отмечали, гораздо больше числа хромосом. Следовательно, в одной хромосоме расположено множество генов. Как наследуются гены, находящиеся в одной паре гомологичных хромосом?

Большую работу по изучению наследования неаллельных генов, расположенных в одной паре гомологичных хромосом, и созданию хромосомной теории наследственности осуществили американский учёный Томас Хант Морган (1866—1945) и его ученики Альфред Стёртевант (1891—1970), Кэлвин Бриджес (1899—1938) и Герман Мёллер (1890—1967). Учёные установили, что гены, расположенные в одной хромосоме, наследуются *совместно*, или *сцепленно*. Группы генов, расположенные в одной хромосоме, называют **группами сцепления**. Число групп сцепления равно числу пар хромосом, отличающихся друг от друга. У человека 24 разновидности хромосом и 24 группы сцепления, у гороха 7 пар хромосом и 7 групп сцепления и т. д.

СЦЕПЛЕННОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ И КРОССИНГОВЕР. Рассмотрим, какие типы гамет будет производить особь, два гена которой находятся в одной хромосоме: $\frac{AB}{ab}$. Особь с таким генотипом производит в равных количествах два типа гамет: AB и ab, которые повторяют комбинации аллелей в хромосомах родителя.

В потомстве двух таких дигетерозигот будет наблюдаться расщепление в соотношении $3A\text{–}B\text{–} : 1aabb$, которое характерно не для дигибридного, а для моногибридного скрещивания. Но было установлено, что, кроме таких «обычных» гамет, возникают и другие, с новыми комбинациями аллелей — Ab и aB.

Откуда же могут взяться такие гаметы, ведь аллели A и B, так же как a и b, находятся в одной хромосоме, т. е. в одной непрерывной молекуле ДНК? Дело в том, что в процессе мейоза происходит *кроссинговер* — перекрёст гомологичных хромосом.

Хроматиды гомологичных хромосом при конъюгации в процессе мейоза могут обмениваться участками. В результате этого возникают качественно новые хромосомы. Плодовая мушка дрозофила — первый генетический объект, для которого было установлено явление перекрёста, или кроссинговера, и были определены все группы сцепления. На рисунке 154 показана схема одного из опытов Т. Моргана.

Он скрестил двух гомозиготных дрозофил, различающихся по двум признакам. Один родитель имел нормальную (серую) окраску тела и зачаточные

крылья, другой — чёрную окраску тела и нормальные крылья. Соответствующие гены находятся в одной хромосоме, т. е. скрещивание можно записать так:

$$\frac{b^{+}vg}{b^{+}vg} \times \frac{bvg^{+}}{bvg^{+}},$$

где b — чёрное тело, b^{+} — нормальный аллель этого гена, серая окраска; vg — зачаточные крылья, vg^{+} — нормальный аллель этого гена.

Полученные потомки были дигетерозиготами $\frac{b^{+}vg}{bvg^{+}}$ и имели нормальный фенотип. Далее проводилось анализирующее скрещивание с рецессивной гомозиготой $\frac{bvg}{bvg}$.

При таком скрещивании следует ожидать появления потомков $\frac{b^{+}vg}{bvg}$ и $\frac{bvg^{+}}{bvg}$ в равном соотношении. Однако оказалось, что дигетерозиготная особь производит не два типа гамет, а четыре, поэтому возникает потомство с новой комбинацией признаков, не встречавшейся в двух предшествовавших поколениях.

Нетрудно видеть, что в результате такого скрещивания получаются такие же генотипические и фенотипические классы потомков, как и при обычном дигибридном скрещивании, но в других количественных соотношениях, отличающихся от классических менделевских. Частота перекрёста между двумя сцепленными генами в одних случаях может быть большей, в других — меньшей. Это зависит от расстояния между генами в хромосоме.

NB Частота кроссинговера между двумя неаллельными генами, расположенными в одной хромосоме, пропорциональна расстоянию между ними.

Чем ближе расположены гены в хромосоме, тем реже они разделяются при перекрёсте. И наоборот, чем дальше гены отстоят друг от друга, тем чаще между ними происходит кроссинговер.

Рассмотрим три гена — A, B и C, которые наследуются сцепленно, т. е. находятся в одной группе сцепления.

При дигибридном скрещивании установлены частоты кроссинговера между ними: $A—B$ — 5 %, $A—C$ — 12 %, $B—C$ — 7 %.

Такие цифры могут получиться только в том случае, если гены в хромосоме расположены следующим образом:

$$\overbrace{\underbrace{A—B}_{5\%}—C}^{12\%} \qquad \overbrace{A—\underbrace{B—C}_{7\%}}^{12\%}$$

Следовательно, сцепленные гены расположены в хромосоме линейно и частота кроссинговера между ними прямо пропорциональна расстоянию. Схему

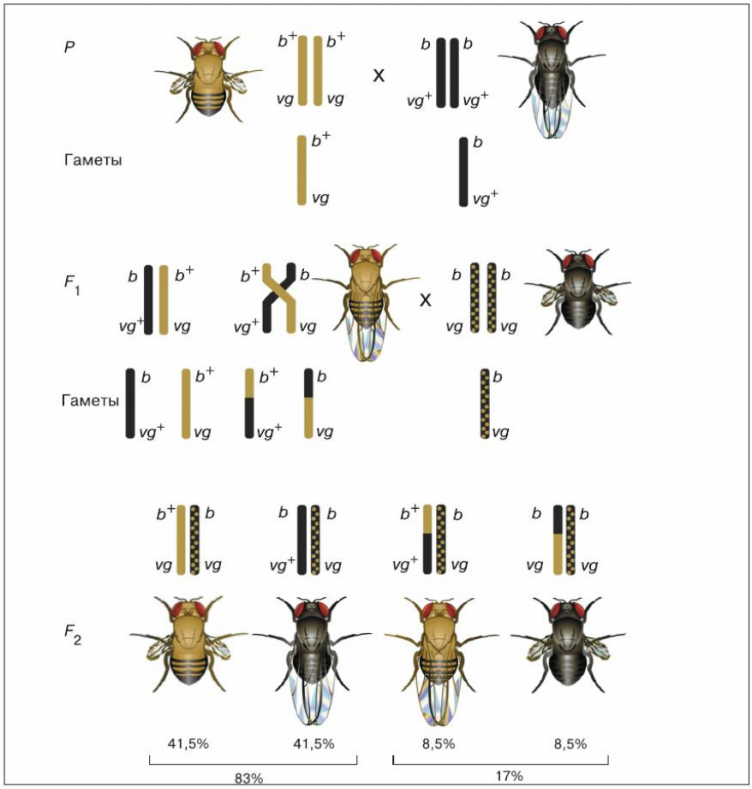


Рис. 154. Наследование сцепленных генов и перекрёст у дрозофилы:
vg^+ — нормальные крылья; *vg* — зачаточные крылья (*vestigial*); *b* — тёмная окраска тела (*black*); b^+ — серая окраска тела

взаимного расположения генов и расстояния между ними в одной группе сцепления называют **генетической картой** (рис. 155). Таким образом, о расстоянии между генами в хромосоме судят по частоте кроссинговера.

Генетическое расстояние между генами в хромосоме измеряют в единицах, получив-

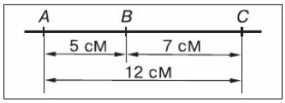


Рис. 155. Расстояние между генами на генетической карте

ших название *сантиморганиды* (сМ). Одна сантиморганида соответствует частоте возникновения кроссоверных гамет, равной 1%.

Вопросы и упражнения

1. Сформулируйте определения понятий: сцепление генов, группа сцепления, кроссинговер, генетическая карта, сантиморганида.
2. Как вы думаете, каков будет результат скрещивания, если между анализируемыми генами произойдёт не один, а два события кроссинговера?

Задачи

3. Южноамериканский грызун красная вискаша является рекордсменом по числу хромосом среди млекопитающих. В её соматических клетках содержится 102 хромосомы. Сколько групп сцепления должно быть у этого животного? А у австралийского огненного муравья, самцы которого имеют одну хромосому, а самки — две?
4. У томатов высокий стебель доминирует над карликовым, а круглая форма плодов — над грушевидной. Гены, определяющие высоту стебля и форму плодов, находятся в одной хромосоме, а частота кроссинговера между ними составляет 10%. Скрестили гомозиготное высокое растение с грушевидными плодами с гомозиготным карликовым растением с круглыми плодами. Какое расщепление следует ожидать от скрещивания полученного растения, гетерозиготного по обоим признакам, с карликовым растением, имеющим грушевидные плоды?
5. Если допустить, что гены *A* и *B* сцеплены и частота кроссинговера между ними составляет 20%, то какие гаметы и в каком количественном соотношении будет образовывать гетерозигота?
6. Гладкая форма семян кукурузы доминирует над морщинистой, наличие окраски доминирует над её отсутствием. Гены, определяющие соответствующие признаки, сцеплены. При скрещивании кукурузы с гладкими окрашенными семенами с растениями, имеющими морщинистые неокрашенные семена, получено потомство: окрашенных гладких семян 4152, окрашенных морщинистых — 149, неокрашенных гладких — 152, неокрашенных морщинистых — 4163. Определите расстояние между генами.

§44 Картирование хромосом

• Политенные хромосомы • Цитологические карты • Флуоресцентная гибридизация *in situ*

ПОСТРОЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ КАРТ. Определение групп сцепления и определение расстояний между генами — только часть работы по составлению карты хромосом данного вида организмов. Следующая задача — определить, какой конкретной хромосоме кариотипа соответствует установленная группа сцепления. Для решения этой задачи используют хромосомы с видимыми в микроскоп изменениями структуры. Далее проводят обычный анализ результатов дигибридного скрещивания, в котором один исследуемый признак — хромосома с изменённой структурой, а другой — фенотипическое проявление картируемого

гена. В том случае, если наблюдают сцепленное наследование этих двух признаков, следует вывод об установлении связи конкретной хромосомы с определённой группой сцепления.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ КАРТЫ. Некоторые клетки насекомых, в частности дрозофилы или комара хирономуса, оказались замечательным объектом для изучения расположения генов в хромосомах с помощью светового микроскопа. Дело в том, что в этих клетках существуют так называемые **политенные хромосомы** (от греч. *polys* — многочленный и лат. *taenia* — лента) — хромосомы в состоянии интерфазы, в которых произошло многократное удвоение ДНК, не сопровождавшееся делением клетки и расхождением хроматид. Такие хромосомы состоят из сотен, а иногда и тысяч хроматид, тесно прилегающих друг к другу. Это приводит к тому, что интерфазная хромосома становится видимой в световой микроскоп или даже в сильную лупу (рис. 156). Поскольку в каждой хроматиде чередуются более плотные и менее плотные участки, то в целом политенная хромосома оказывается поперечно исчерченной. При этом чередование плотных и рыхлых участков разной толщины постоянно для каждого участка хромосом данного вида насекомых, что позволяет узнавать каждую хромосому в лицо. Совмещая анализ результатов скрещивания организмов с разными генотипами с цитологическим изучением политенных хромосом, строят **цитологические карты** — схемы расположения генов в определённых участках хромосом, видимых в микроскоп. В настоящее время существуют особые методы окраски, позволяющие и обычные, не политенные хромосомы, в частности хромосомы млекопитающих, различать по расположению и толщине поперечных полос, а значит, и строить цитологические карты.

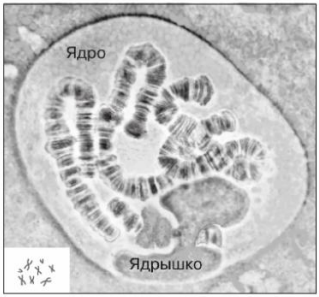


Рис. 156. Политенные хромосомы в ядре клетки слюнной железы одного из видов комаров. В левом углу помещена фотография метафазных хромосом в том же масштабе

Сопоставление генетических карт с цитологическими указывает на их корреляцию (рис. 157). Гены, удалённые друг от друга на генетической карте, действительно располагаются в хромосоме на значительном расстоянии. Близко расположенные на генетической карте гены соседствуют и на цитологической. В то же время заметно отсутствие полной пропорциональности: вблизи центромеры на генетической карте гены расположены существенно плотнее, чем на цитологической. Это связано с пониженной частотой кроссинговера в районе центромеры. Таким образом, генетические карты отражают реальный порядок генов в хромосоме и дают приблизительное представление о физических расстояниях между генами.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПОСТРОЕНИЯ КАРТ. Построение генетических карт классическим способом — длительный и трудоёмкий процесс, осуществимый далеко не для всех биологических объектов. В 70-х гг. XX в. были

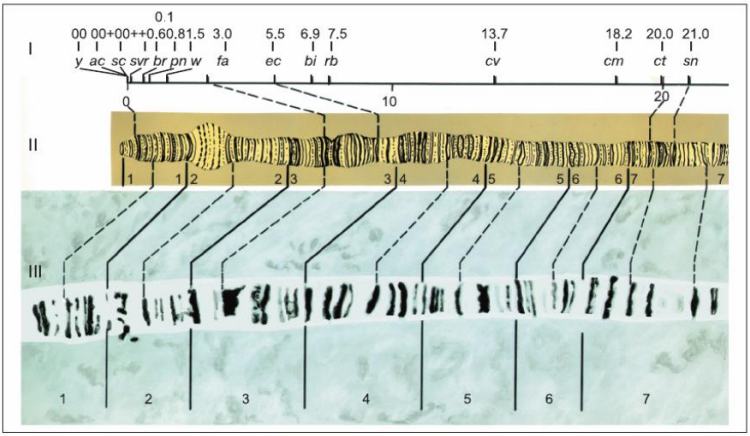


Рис. 157. Сравнение генетической и цитологической карт *X*-хромосомы дрозофилы:
I — генетическая карта (цифра 0 обозначает центромеру); II — цитологическая карта;
III — фотография фрагмента *X*-хромосомы

развиты новые, дополнительные методы картирования генов, позволяющие обойтись без гибридологического анализа.

В настоящее время широко используют прямое определение расположения того или иного участка ДНК в хромосомах. Для этого интересующий исследователя участок ДНК, выделенный из клетки с использованием методов генной инженерии, метят, т. е. присоединяют к нему молекулы, которые можно увидеть под микроскопом. В основном используют флуоресцентные метки — молекулы, которые при освещении ультрафиолетом начинают светиться видимым светом. Раствор, содержащий такие меченые фрагменты ДНК, наносят на цитологический препарат хромосом. Вся ДНК на препарате подвергается нагреванию, а потом охлаждению. При этом двухцепочечные молекулы сначала разделяются на отдельные цепочки (денатурируют), а затем при охлаждении начинают снова объединяться (ренатурировать). В это время меченые фрагменты ДНК (их называют *ДНК-зондами*) могут присоединяться к молекулам ДНК в хромосомах, но не в любом месте, а только там, где есть комплементарные им участки, т. е. именно там, где находится изучаемый ген. На освещаемых ультрафиолетом хромосомах такая

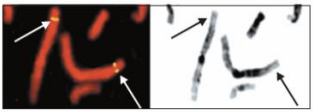


Рис. 158. Картирование гена путём гибридизации фрагмента ДНК с хромосомами. *Слева* — фотография хромосом в ультрафиолетовом свете (жёлтым светятся места гибридизации изучаемого фрагмента ДНК), *справа* — фотография этих же хромосом в видимом свете. Стрелками указаны участки гомологичных хромосом, в которых находится картируемый ген

метка ярко светится, её можно сфотографировать, а затем эти же хромосомы, окрашенные уже обычными красителями, проанализировать с помощью светового микроскопа (рис. 158). Этот процесс называют **флуоресцентной гибридизацией *in situ*** (т. е. на месте).

Современные методы позволили картировать сотни генов человека и некоторых животных. Оказалось, что гены, сцепленные у одних видов животных, очень часто оказываются сцепленными у других. Как правило, чем эволюционно ближе друг к другу виды животных, тем длиннее у них участки хромосом с одинаковым расположением генов. Поэтому для получения генетических карт малоизученных видов сейчас нет необходимости в длительном и трудоёмком процессе картирования большого количества отдельных генов. Для *сравнительного картирования* используют ДНК определённых хромосом хорошо изученного вида. С помощью метода флуоресцентной гибридизации находят гомологичные им, т. е. содержащие те же гены, участки в хромосомах изучаемого вида (рис. 159). Это в сотни раз убыстряет и удешевляет процесс картирования и позволяет за короткое время построить генетические карты большого числа видов.

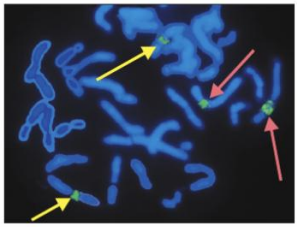


Рис. 159. Сравнительное картирование хромосом свиньи (светятся синим) с помощью флуоресцентно меченной ДНК 20-й хромосомы собаки (светится зелёным). Одна часть 20-й хромосомы собаки гомологична участку 2-й хромосомы свиньи (красные стрелки), другая часть этой же хромосомы собаки гомологична участку 13-й хромосомы свиньи (жёлтые стрелки)

В настоящее время разработаны и автоматизированы методы прямого определения последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК — так называемого секвенирования. Специальные компьютерные программы позволяют строить *секвенсовые карты* хромосом. Их использование сделало возможным определение эволюционных связей между видами, позволило уточнить, а иногда и даже изменить систематическое положение некоторых видов. К настоящему времени секвенированы геномы нескольких тысяч прокариот и нескольких сотен эукариот.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ КАРТ. Построение детальных генетических карт демонстрирует высокую степень биологической изученности объекта и представляет большой интерес для фундаментальной науки. Так, сравнительное картирование хромосом большого числа животных помогает лучшему пониманию путей эволюции живого.

Селекция животных, растений и микроорганизмов — другое важное направление, в котором используют генетические карты. Например, микробиологический синтез в биотехнологии невозможен без детального знания генетических карт. Создание штаммов микроорганизмов, способных синтезировать необходимые для фармакологии и сельского хозяйства белки, гормоны и другие органические соединения, базируется на знании генетических карт соответствующих микроорганизмов.

Генетические карты человека могут оказаться очень полезными в решении практических проблем медицины. Уже в настоящее время сведения о локализа-

ции гена в определённой хромосоме используют при диагностике ряда тяжёлых наследственных заболеваний человека. Некоторые из таких заболеваний проявляются не с самого рождения, а уже во взрослом состоянии. Зная, с какими генами сцеплен вредный аллель, можно определить, есть ли у человека это заболевание, и заранее начать лечение.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ХРОМОСОМНОЙ ТЕОРИИ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ. Итак, мы рассмотрели явления сцепленного наследования генов, кроссинговера, линейного расположения генов в хромосомах и сравнили генетические и цитологические карты. Эти закономерности, открытые генетиками в начале XX в., позволили Томасу Ханту Моргану в 1915 г. сформулировать основные положения *хромосомной теории наследственности*:

- каждый ген имеет определённое место в хромосоме;
- гены расположены в хромосоме в определённой линейной последовательности;
- гены одной хромосомы образуют группу сцепления;
- частота кроссинговера между генами прямо пропорциональна расстоянию между ними;
- каждый биологический вид обладает уникальным набором хромосом.

Следует отметить, что, хотя ДНК к этому времени уже была открыта, о её роли в наследственности ничего ещё не было известно. В настоящее время, когда нам известны и строение хромосом, и строение ДНК, и строение гена, и генетический код, и процессы реализации генетической информации, мы можем подумать: а как же ещё могут быть расположены гены в хромосоме? А как же может не быть групп сцепления, если гены находятся в одной молекуле ДНК? А век назад для выявления этих закономерностей потребовались годы кропотливой работы, сотни генетических и цитологических экспериментов. Поэтому в 1933 г. Т. Морган заслуженно получил Нобелевскую премию за открытия, связанные с ролью хромосом в наследственности.

Вопросы и упражнения

1. Сформулируйте определения понятий: политенная хромосома, цитологическая карта, ДНК-зонд, сравнительное картирование, секвенирование.

2. Как вы думаете, почему, несмотря на настоятельную потребность, подробные генетические карты для человека удалось получить почти на полвека позже, чем для дрозофилы?

3. Почему расстояния между генами, определённые по генетической и цитологической картам, в некоторых случаях могут довольно сильно отличаться друг от друга?

4. Что даёт для научной и практической деятельности человека изучение и составление генетических и цитологических карт?

Планирование эксперимента

5. Как вы думаете, можно ли построить генетическую карту редкого животного, если в распоряжении исследователя имеется всего один экземпляр этого вида? Как это сделать? Составьте план эксперимента.

6. Представьте, что вы генетик, изучающий сцепленное наследование у дрозофилы. В вашем распоряжении есть линия дрозофил с очень тёмным телом (такую ре-

цессивную мутацию называют *ebony*) и линия мух с нормальным цветом тела и ярко-алыми глазами (мутация *cinnabar*). Спланируйте эксперимент, в котором можно определить, сцеплены ли гены *ebony* и *cinnabar* или нет.

§45 Сцепленное с полом наследование

• Гемизиготные организмы • Инактивация *X*-хромосомы

НАСЛЕДОВАНИЕ, СЦЕПЛЕННОЕ С ПОЛОМ. Если гены, ответственные за формирование признака, расположены в аутосомах, наследование осуществляется независимо от того, какой из родителей (мать или отец) является носителем изучаемого признака. Однако ситуация резко изменяется, когда признаки определяются генами, лежащими в половых хромосомах.

У очень многих животных принадлежность организма к мужскому или женскому полу определяется тем, какие половые хромосомы он получил от родителей — две одинаковые (*XX*) или разные (*XY*) (см. § 41). И в *X*-, и в *Y*-хромосомах, как и в аутосомах, находятся гены, которые могут быть и доминантными, и рецессивными. У гетерогаметных организмов (у млекопитающих и некоторых насекомых гетерогаметным является мужской пол, у птиц и части насекомых — женский) каждая из половых хромосом присутствует в единственном экземпляре, так как *X*- и *Y*-хромосомы негомологичны. Поэтому у таких организмов, называемых **гемизиготными**, гены, находящиеся в этих хромосомах, также присутствуют в единственном экземпляре. Признаки, кодируемые этими генами, у них проявляются в первом же поколении, независимо от того, доминантны они или рецессивны.

В *Y*-хромосоме животных содержится очень мало генов. Это и понятно — ведь большинство генов необходимо для нормального развития и самцам, и самкам, а *Y*-хромосомы у самок не бывает. У некоторых животных в *Y*-хромосоме находятся гены, определяющие признаки, передающиеся только по отцовской линии. Примером может служить окраска хвостового плавника у самцов аквариумной рыбки гуппи (рис. 160). В *Y*-хромосоме многих животных находится ген, в ходе индивидуального развития направляющий дифференцировку организма по мужскому пути.

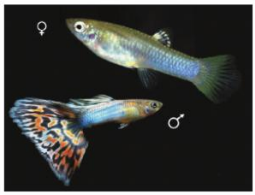


Рис. 160. Сцепленная с *Y*-хромосомой окраска хвостового плавника у гуппи

X-хромосомы, которые есть и у самцов, и у самок, содержат большое количество генов. Большинство этих генов не имеет отношения к формированию специфических свойств женского или мужского пола, они отвечают за развитие самых разнообразных признаков. Однако наследование генов, находящихся в *X*-хромосомах, имеет свои особенности. Рассмотрим эту ситуацию на примере наследования окраски глаз у дрозофилы. У этих

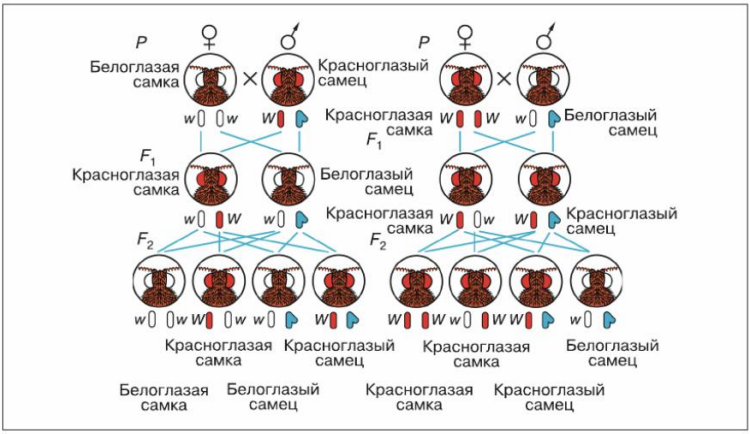


Рис. 161. Схема сцепленного с полом наследования у дрозофилы

насекомых гетерогаметными являются самцы, которые имеют половые хромосомы X и Y. Рецессивный ген w (белые глаза) и его доминантный аллель W (красные глаза) находятся в X-хромосоме. При скрещивании белоглазых и красноглазых мух расщепление по фенотипу в потомстве зависит от того, кто из родителей был белоглазым — самец или самка (рис. 161). Чтобы подчеркнуть, что гены находятся в X-хромосоме, генотип белоглазой самки записывают как X^wX^w, а генотип красноглазого самца — как X^WY. В левой части рисунка изображена схема скрещивания белоглазой самки с красноглазым самцом:

P	X^wX^w	×	X^WY
Гаметы	X^w		X^W; Y
$\boldsymbol{F_1}$	$1\ X^WX^w$	:	$1\ X^wY$

В F_1 все самки будут красноглазыми, а все самцы — белоглазыми. В F_2 половина самок и половина самцов будут белоглазыми, половина — красноглазыми.

Если в качестве родителей взять красноглазую самку и белоглазого самца, то результаты скрещивания будут совсем другими:

P	X^wX^w	×	X^WY
Гаметы	X^w		X^W; Y
$\boldsymbol{F_1}$	$1\ X^WX^w$	:	$1\ X^wY$
Гаметы	X^W, X^w		X^W, Y
$\boldsymbol{F_2}$	$1\ X^WX^W : 1\ X^WX^w$	:	$1\ X^WY : 1\ X^wY$

В F_1 и самцы, и самки будут красноглазыми, а в F_2 будет расщепление в отношении три красноглазых к одному белоглазому, причём белоглазыми будут только самцы.

Признаки, сцепленные с полом, известны и у человека, например очень тяжёлое наследственное заболевание *гемофилия*, при котором снижена способность крови к свёртыванию. У гемофиликов даже небольшие царапины и ссадины вызывают тяжёлые кровотечения. Это заболевание встречается, за редчайшими исключениями, только у мужчин. Было установлено, что гемофилия обусловлена рецессивным геном, поэтому гетерозиготные по данному гену женщины обладают обычной свёртываемостью крови. Рассмотрим, какое потомство может появиться у женщины — носительницы гена гемофилии, вступающей в брак с нормальным по этому признаку мужчиной.

Ген, обусловливающий нормальную свёртываемость крови, обозначим H, а ген, при котором кровь теряет способность свёртываться, — h. Учитывая, что в генотипе женщины присутствуют две X-хромосомы, а у мужчины — одна X-хромосома и одна Y-хромосома, запишем схему наследования гемофилии:

P		X^HX^h носительница гена гемофилии	× X^HY здоровый мужчина	
Гаметы		X^H, X^h	X^H, Y	
F1	X^HX^H здоровая женщина	X^HX^h носительница гена гемофилии	X^HY здоровый мужчина	X^hY мужчина, больной гемофилией

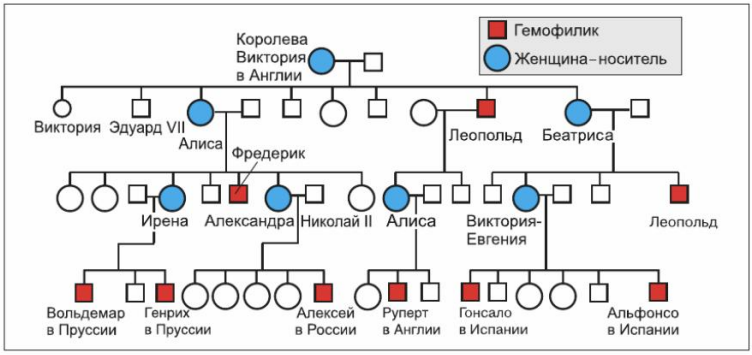


Рис. 162. Наследование гемофилии у потомков королевы Виктории

Женщина передаёт половине своих сыновей *X*-хромосому с геном нормальной свёртываемости крови, а половине — *X*-хромосому с геном гемофилии. Среди её сыновей могут быть и здоровые, и больные гемофилией с вероятностью $^1/_2$ (рис. 162). В то же время все дочери в любом случае получают *X*-хромосому от своего отца с геном *H*, поэтому у них всегда нормальная свёртываемость крови, но половина дочерей будут гетерозиготными носительницами этого гена.

Ген дальтонизма (неспособность различать красный и зелёный цвета) также локализован в *X*-хромосоме.

ИНАКТИВАЦИЯ *X*-ХРОМОСОМЫ У САМОК МЛЕКОПИТАЮЩИХ. Вы знаете, что в соматических клетках диплоидных организмов все гены находятся в двойном количестве. Но есть одно исключение из этого правила — у самцов гены, находящиеся в *X*-хромосоме, присутствуют в одном экземпляре. Если все гены, находящиеся в аутосомах, обозначить буквой *A*, то соотношение *X*/*A* у самцов и самок будет различаться в 2 раза. А *баланс генов* очень важен для нормального функционирования генома. Нарушение этого баланса может приводить к серьёзным нарушениям в развитии организма. Каков же выход из такого положения? Оказывается, у самок млекопитающих «лишняя» *X*-хромосома в соматических клетках подвергается дополнительной очень плотной упаковке, в результате чего гены, находящиеся в ней, не работают. Таким образом, у самок работающей оказывается только одна из *X*-хромосом, и баланс генов сохраняется. В половых клетках и на ранних стадиях дробления в женских клетках активны обе *X*-хромосомы. Затем одна из *X*-хромосом подвергается инактивации, причём то, какая это будет хромосома — полученная от матери или от отца, является делом случая. При последующих делениях в каждой клетке в ходе роста организма инактивированной остаётся та же *X*-хромосома, что и в клетке-предшественнице. В результате женский организм оказывается мозаичным — в одной части клеток работает отцовская хромосома, в другой — материнская.

Рассмотрим это на примерах. Ген, обусловливающий нормальную свёртываемость крови *H*, полностью доминирует над геном гемофилии *h*. Так как инактивация *X*-хромосомы случайна, в организме женщины, гетерозиготной носительницы гемофилии X^HX^h, только половина клеток оказывается способной синтезировать фактор свёртываемости. Однако этого количества белка достаточно для того, чтобы кровь свёртывалась и болезнь не проявлялась.

Теперь рассмотрим пример, когда ген, находящийся в *X*-хромосоме, взаимодействует с неаллельными генами, находящимися в аутосомах самцов

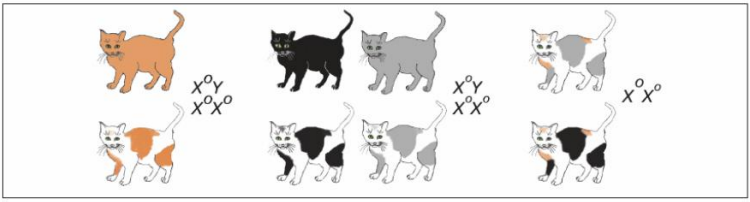


Рис. 163. Наследование окраски у кошек

(рис. 163). На окраску шерсти у кошек влияют разные аутосомные гены, в том числе и ген чёрной (или серой) окраски. Эти гены одинаковы и у самцов, и у самок. Ещё один аутосомный ген отвечает за то, что эта окраска будет не сплошной, а пятнами на белом фоне. Кроме того, в *X*-хромосоме есть ген, доминантный аллель которого (*O*) любую небелую окраску переводит в рыжую. Рецессивный аллель *o* такой способностью не обладает. При наличии в генотипе доминантного гена *O* окраска будет рыжей независимо от того, какая окраска (небелая) закодирована в аутосомных генах. Если доминантного гена *O* нет, то проявится серая или чёрная окраска. У котов *X*-хромосома одна, поэтому, если в ней находится доминантный ген *O*, кот будет рыжий или рыже-белый. Если же в *X*-хромосоме будет рецессивный ген *o*, то в зависимости от того, какие у кота аутосомные гены окраски, он будет чёрным, чёрно-белым, серым или серо-белым.

У кошек две *X*-хромосомы, поэтому у них больше возможных вариантов окраски. Если кошка гомозиготна по гену *O*, то варианты окраски у неё такие же, как и у котов, — рыжая и рыже-белая (*OO*); если по гену *o* (*oo*), то окраска будет чёрная, чёрно-белая, серая или серо-белая. Ситуация меняется, если кошка гетерозиготна (*Oo*). Ведь у неё одна из *X*-хромосом инактивирована, причём в разных участках тела разная (X^O или X^o). Значит, у неё в одних участках тела работает хромосома X^O, и эти участки будут рыжими или рыже-белыми. В других участках эта хромосома инактивирована, работает X^o, и эти участки будут чёрными, чёрно-белыми, серыми или серо-белыми. В результате у кошки на шкурке будут чередоваться рыжие и чёрные или серые пятна, а если у неё ещё есть и ген пегости, то она будет трёхцветная. Таким образом, трёхцветной может быть только кошка, а кот не может. Такой способ компенсации дозы гена характерен для млекопитающих. У других животных, например у дрозофилы, компенсация происходит за счёт более интенсивной работы генов, находящихся в единственной *X*-хромосоме.

Вопросы и упражнения

1. Подумайте, в каких случаях сцепленный с полом рецессивный признак может проявляться у животных и мужского, и женского пола. А только у мужского? А только у женского?
2. Какое практическое значение может иметь изучение признаков, сцепленных с полом?

Задачи

3. У человека цветовая слепота обусловлена рецессивным геном *c*, а нормальное цветовое зрение — его доминантным аллелем *C*. Ген цветовой слепоты локализован в *X*-хромосоме. В браке женщины с нормальным зрением, брат которой страдал цветовой слепотой, и мужчины с нормальным зрением, у отца которого также была цветовая слепота, родились три дочери с нормальным зрением и два сына с цветовой слепотой. Определите генотипы всех упомянутых лиц.
4. У чёрной кошки родились чёрные и трёхцветные котята. Какова окраска их отца? Какого пола чёрные котята? А трёхцветные?
5. У дрозофилы рецессивный ген *l* находится в *X*-хромосоме. Внешне он никак не проявляется, но обладает рецессивным летальным действием. Доминантный ген *Bar* также находится в *X*-хромосоме и определяет признак «полосковидные глаза». Скрестили самку с полосковидными глазами и самца с нормальными глазами.

В потомстве все самцы имели полосковидные глаза, а среди самок половина была с нормальными глазами, половина — с полосковидными. Какие мухи получатся в F_2? Рассмотрите оба варианта получения F_2.

6. У человека аниридия (вид слепоты) зависит от доминантного аутосомного гена, летального в гомозиготном состоянии, а оптическая атрофия (другой вид слепоты) — от рецессивного гена, локализованного в X-хромосоме. Мужчина с оптической атрофией, родители которого имели нормальное зрение, женился на женщине с аниридией, гомозиготной по аллелю, отвечающему за отсутствие оптической атрофии. Определите возможный фенотип потомства.

7. Самостоятельно составьте достаточно сложную генетическую задачу (полигибридное скрещивание, сцепленное наследование, взаимодействие генов). При составлении задачи обратите внимание на то, чтобы в условии было достаточно данных для её решения, но не было лишних сведений. Обязательно проверьте, решается ли задача однозначно. Проведите в классе конкурс на лучшую задачу.

ГОТОВИМСЯ К ЭКЗАМЕНУ

1. Известно, что самцы медоносной пчелы (трутни) развиваются из неоплодотворённых яиц. Сколько аллелей каждого гена может быть в их клетках?

2. Вы знаете, что митохондрии эукариот содержат ДНК. Подчиняются ли признаки, кодируемые митохондриальными генами, законам Менделя? Почему?

3. Вспомните, что такое ген. Чем можно объяснить, что один ген может иметь множество аллелей?

4. У человека высота певческого голоса определяется одним геном с неполным доминированием: AA — бас у мужчин и альт у женщин, Aa — баритон у мужчин и меццо-сопрано у женщин, aa — тенор у мужчин и сопрано у женщин. Какова вероятность того, что у девочки будет меццо-сопрано, если у папы баритон, а у мамы сопрано?

5. У человека курчавые волосы C доминируют над прямыми c, наличие веснушек D — над их отсутствием d. Курчавый отец без веснушек и мать с прямыми волосами и веснушками имеют троих детей. Все дети курчавые и с веснушками. Каковы генотипы родителей? Какие и с какой вероятностью у них могут быть внуки, если их сын женится на женщине с гладкими волосами и без веснушек?

6. У мышей серая окраска доминирует над чёрно-огненной окраской (тёмная спинка, ярко-жёлтое брюшко), которая, в свою очередь, доминирует над чёрной окраской. Жёлтая окраска доминантна по отношению ко всем окраскам ($A^y > A > a^t > a$). Жёлтую мышь (1) скрестили с чёрной (2). Получили четыре жёлтых и пять серых мышей. Затем серую мышь (3) из этого потомства скрестили с чёрно-огненной (4), получили серых (5), чёрно-огненных (6) и чёрных (7) мышей. Каковы генотипы всех мышей?

7. В семье, где отец имеет III группу крови и карие глаза, а мать — II группу крови и карие глаза, родился голубоглазый ребёнок с I группой крови. Определите генотипы родителей и вероятность рождения в этой семье ребёнка с IV группой крови и карими глазами.

8. У дрозофилы доминантный ген H определяет признак «волосатые крылья», а рецессивный ген v, наследуемый независимо, — признак «зачаточные крылья». Самку с нормальными крыльями скрестили с бескрылым самцом. Все самки в потомстве оказались с волосатыми крыльями, а все самцы — с нормальными. Какое потомство получится от скрещивания мух F_1 между собой?

9. Окраска цветков растения определяется комплементарным действием трёх доминантных генов — *A*, *B* и *C*. Скрестили два растения, гетерозиготные по всем трём генам. Какая часть потомства будет иметь белые цветки?

10. У человека цвет кожи определяется двумя несцепленными генами A_1 и A_2. Функции этих двух генов идентичны — синтез тёмного пигмента. Доминантные аллели этих генов не полностью доминируют над своими рецессивными аллелями. Наличие четырёх доминантных аллелей ($A_1A_1A_2A_2$) характерно для чернокожих, трёх — для темнокожих. Два доминантных аллеля в любом сочетании ($A_1A_1a_2a_2$, $a_1a_1A_2A_2$ или $A_1a_1A_2a_2$) обусловливают смуглую кожу, один доминантный аллель — светлую кожу, а в отсутствие доминантных аллелей кожа белая. В браке двух смуглых людей родился белокожий ребёнок. Каковы генотипы родителей?

11. У лошадей ген вороной масти *B* доминирует на геном рыжей масти *b*, а доминантный ген *C* вызывает развитие серой окраски (из-за ранней седины) при любой масти. В результате скрещивания серого жеребца с рыжей кобылой родился вороной жеребёнок. Каких потомков в будущем можно ожидать от скрещивания этого жеребёнка с рыжей кобылой?

12. У морских свинок сплошная окраска (*A*) доминирует над наличием белых отметин, чёрная окраска (*B*) — над коричневой, короткая шерсть (*L*) — над длинной, тёмный цвет глаз (*E*) — над розовым, наличие звёздочки (вихра) на лбу (*N*) — над гладкой шерстью.

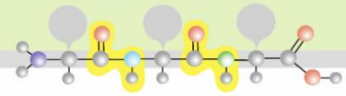
Чёрная короткошёрстная свинка с розовыми глазами и звёздочкой была скрещена с бело-коричневым короткошёрстным самцом с тёмными глазами и со звёздочкой. У них родились два детёныша: один бело-коричневый длинношёрстный с тёмными глазами и со звёздочкой, другой чёрный длинношёрстный с розовыми глазами и без звёздочки. Определите генотипы родителей. Какова вероятность рождения коричневого длинношёрстного розовоглазого детёныша без звёздочки?

13. У человека катаракта (*K*) и полидактилия (*P*) обусловлены тесно сцепленными доминантными аутосомными генами (вероятность кроссинговера между ними чрезвычайно мала). Мужчина, унаследовавший катаракту от своей матери, а полидактилию от отца, вступает в брак со здоровой женщиной. Какова вероятность, что в этой семье родится ребёнок, страдающий обоими дефектами? Какова вероятность рождения ребёнка, имеющего один дефект? Какова вероятность рождения здорового ребёнка?

14. Гибриды F_1 от скрещивания мышей с длинной (*l*) волнистой (*w*) шерстью с мышами, имеющими прямую шерсть нормальной длины, имели прямую шерсть нормальной длины. В результате анализирующего скрещивания получили 198 особей с длинной волнистой шерстью, 46 — с волнистой шерстью нормальной длины, 54 — с прямой длинной и 202 — с прямой шерстью нормальной длины. Напишите схему скрещивания. Каково расстояние между указанными генами?

15. У дрозофилы в одной хромосоме находятся рецессивные гены *b* (чёрное тело), *c* (кинноварные глаза), *p* (пурпурные глаза) и *v* (зачаточные крылья). В попарных анализирующих скрещиваниях дигетерозигот с соответствующими гомозиготами были получены следующие значения частот кроссинговера: между генами *b* и *v* — 18,5%, между генами *b* и *c* — 9%, между генами *b* и *p* — 6%, между генами *c* и *v* — 9,5%, между генами *p* и *v* — 12,5%. На основании этих результатов постройте генетическую карту данного района хромосомы.

16. Известно, что рецессивные гены гемофилии (*h*) и дальтонизма (*d*) находятся в *X*-хромосоме; расстояние между ними определено в 10 сантиморганид. Здоровая девушка, мать которой дальтоник, а отец гемофилик, выходит замуж за здорового мужчину, все родственники которого также здоровы. Определите, какова вероятность появления в этой семье здоровых девочек и мальчиков.



ГЛАВА IX. Основные закономерности явлений изменчивости

Для того чтобы понять и усвоить материал данной главы, вам нужно вспомнить:

- что такое мейоз и как он протекает;
- как формулируется третий закон Менделя;
- в чём особенности полового размножения;
- что называют кроссинговером;
- какой набор хромосом называют гаплоидным;
- как организован генетический аппарат митохондрий и пластид;
- какие признаки называют полигенными.

Изучив эту главу, вы сможете:

- объяснять, как возникают новые признаки или их новые сочетания;
- объяснять важнейшие различия наследственной и ненаследственной изменчивости;
- различать особенности наследования соматических и генеративных мутаций;
- объяснять, какие преимущества для исследования родства разных видов имеет митохондриальная ДНК по сравнению с ядерной;
- научиться строить вариационный ряд и график изменчивости изучаемого признака.

§46 Комбинативная изменчивость

• Изменчивость • Комбинативная изменчивость
• Конъюгация у прокариот • Горизонтальный перенос генов

Изменчивость — свойство живых организмов существовать в различных формах (вариантах). Различают изменчивость наследственную и ненаследственную (модификационную).

Наследственная (генотипическая) изменчивость связана с изменением генетической информации у потомков (клеток или организмов) по сравнению с родителями. Под **модификационной изменчивостью** понимают способность организмов изменять фенотип под влиянием условий окружающей среды. В отличие от наследственной изменчивости, она не связана с изменениями генотипа и последующим поколениям не передаётся.

Наследственная, или генотипическая, изменчивость — основа разнообразия живых организмов и главное условие их способности к эволюционному развитию. Основной вклад в наследственную изменчивость вносят изменения ядерного генома. Существует также **внеядерная изменчивость** — изменчивость цитоплазматических органелл (митохондрий и хлоропластов). Генотипическая изменчивость слагается из мутационной и комбинативной изменчивости (рис. 164). При этом надо учитывать, что для генетического материала митохондрий и пластид характерна только мутационная изменчивость.

КОМБИНАТИВНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ. Генотип потомков, как известно, представляет собой сочетание аллелей генов, полученных от родителей. Число генов у большинства организмов исчисляется тысячами, поэтому комбинирова -

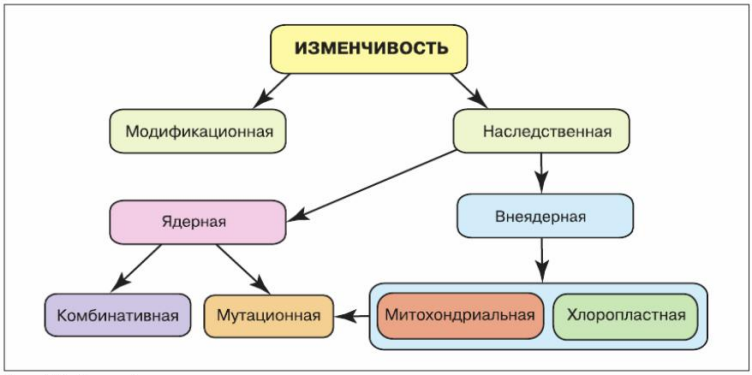


Рис. 164. Классификация изменчивости

ние аллелей при половом размножении приводит к формированию нового уникального генотипа и фенотипа. **Комбинативная изменчивость** представляет собой формирование генотипа потомков в результате перекомбинации родительских генов.

ИСТОЧНИКИ КОМБИНАТИВНОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ. Сама возможность комбинативной изменчивости обусловлена наличием мейоза и полового размножения. *Независимое расхождение гомологичных хромосом в первом делении мейоза* — важнейший источник комбинативной изменчивости. Именно независимое расхождение хромосом, как вы знаете, — основа третьего закона Менделя (см. § 33). Появление зелёных гладких и жёлтых морщинистых семян во втором поколении от скрещивания растений с жёлтыми гладкими и зелёными морщинистыми семенами — результат комбинативной изменчивости.

Зададимся вопросом: чему равно число гамет различных типов, образуемых гибридом F_1?

У моногибрида *Aa* образуется два сорта гамет, или 2^1, у дигибрида $\frac{A}{a}\frac{B}{b}$ — четыре, или 2^2, у тригибрида — 2^3, а у полигибрида — $2n$. Цифра 2 указывает на наличие двух разных аллелей данного гена, а n — на число генов, по которым осуществляется расщепление. У домовой мыши, хорошо изученного генетического объекта, 20 пар хромосом. Пусть в каждой паре гомологов только один из генов находится в гетерозиготном состоянии, тогда разнообразие типов гамет, которые потенциально могут образовываться у любой особи, достигает величины $2^{20} = 1\,048\,576$, т. е. превышает миллион. В действительности каждая пара хромосом содержит много генов в гетерозиготном состоянии. Следовательно, и число различных типов гамет может быть значительно больше.

NB В комбинативную изменчивость вносят вклад только те гены, которые у данного индивидуума находятся в гетерозиготном состоянии.

Большой вклад в комбинативную изменчивость вносит также *кроссинговер*, поскольку в результате этого процесса появляются хромосомы, несущие отличные от родительских наборы аллелей. Известно, например, что в каждой паре хромосом у мыши происходит как минимум один перекрёст, и в результате могут появиться две кроссоверные хромосомы, а следовательно, и два новых типа гамет. Формирование кроссоверных хромосом в мейозе — мейотическая рекомбинация резко расширяет разнообразие гамет, что при оплодотворении приводит к появлению комбинаций признаков, не характерных для родителей.

И наконец, ещё один источник комбинативной изменчивости — *случайная встреча гамет при оплодотворении*. При моногибридном скрещивании возможны четыре комбинации: *AA, Aa, Aa* и *aa*, т. е. 4^1. При дигибридном скрещивании число комбинаций возрастает до $4^2 = 16$, при тригибридном — до $4^3 = 64$, а при полигибридном — до $4n$. Для мышей при условии, о котором сказано выше, получаем $4^{20} = 2^{40} \approx 10^{12}$. Это минимальная оценка из всех возможных.

Явление множественного аллелизма значительно увеличивает число потенциально возможных комбинаций.

NB Все три основных источника комбинативной изменчивости: кроссинговер, независимое расхождение хромосом в мейозе и случайное сочетание гамет при оплодотворении — действуют независимо и одновременно, создавая огромное разнообразие генотипов.

Однако новые комбинации генов не только часто и легко возникают, но и легко разрушаются. Именно поэтому нередко в потомстве выдающихся по своим качествам живых организмов появляются особи, уступающие родителям.

У организмов, не имеющих полового размножения, возможности комбинативной изменчивости значительно меньше. У прокариот нет ни мейоза, ни кроссинговера, ни оплодотворения. Тем не менее обмен генетическим материалом у них может происходить во время **конъюгации** — особого процесса, при котором две бактерии тесно сближаются друг с другом и часть вновь синтезированной молекулы ДНК переходит из одной клетки в другую. Эта ДНК встраивается в молекулу ДНК бактерии, а гомологичный ей участок, который ранее находился в «хозяйской» молекуле, вырезается и разрушается с помощью ферментов. Этот процесс не связан с размножением, его единственное предназначение — горизонтальный (т. е. между организмами, которые не являются предками или потомками друг друга) обмен генетической информацией, или **горизонтальный перенос генов**. Рекомбинация у прокариот может происходить также с помощью обмена плазмидами — небольшими кольцевыми молекулами ДНК, несущими некоторые важные гены.

Вопросы и упражнения

1. Дайте определение понятия «изменчивость». Встречается ли подобное явление в неживой природе?
2. Каковы причины возникновения комбинативной изменчивости?
3. Может ли комбинативная изменчивость проявляться при отсутствии полового размножения?

Задача

4. В геноме человека содержится около 25 тыс. генов. Установлено, что каждый человек гетерозиготен в среднем по 6,7% генов. Определите, сколько вариантов гамет возможно у людей.



Мутационная изменчивость. Генные мутации

• Мутационная теория • Генные мутации • Генеративные и соматические мутации • Закон гомологических рядов наследственной изменчивости

Причиной мутационной изменчивости являются **мутации** — стойкие, внезапно возникшие наследуемые изменения генотипа. Термин «мутация» был

введён голландским учёным Х. де Фризом. Изучая наследование различных признаков у садового растения энотеры, он обнаружил случайно возникшие отклонения от обычного фенотипа — изменение формы и окраски листьев, высоты растения и т. д. Эти отклонения оказались стойкими, т. е. при семенном размножении передавались по наследству без изменений. На основании его опытов были сформулированы положения **мутационной теории**:

- мутации дискретны и не образуют непрерывных рядов изменчивости;
- мутации константны и устойчиво передаются из поколения в поколение;
- мутации возникают редко;
- мутации ненаправленны.

Мутации могут затрагивать весь геном, отдельные хромосомы или гены. Такие мутации называют соответственно геномными, хромосомными и генными. В настоящее время к мутационным изменениям относят и перемещение мобильных генетических элементов (подробнее о них см. § 53).

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ. Наиболее часто встречающийся класс мутационных изменений — **генные мутации**. Они связаны с изменением первичной структуры ДНК в пределах гена.

Генные мутации называют *точковыми*, если затрагивается одна пара нуклеотидов. В результате точковой мутации может произойти замена одной пары нуклеотидов на другую, выпадение или вставка пары нуклеотидов. Каковы же будут результаты такого изменения? Поясним это на примере, который приводился при объяснении свойств генетического кода:

жил был кот тих был сер мил мне тот кот

Замена одной буквы в этой фразе не сделает фразу бессмысленной, но приведёт к изменению смысла:

жил был кот лих был сер мил мне тот кот

На «языке» белка это будет означать замену аминокислоты, что приведёт к изменению «смысла» — синтезу изменённого белка. Подобные мутации так и называют — *миссенс-мутации* (от англ. *missence* — неправильный смысл). Примером такой мутации может служить замена аденина на тимин в шестом кодоне β-цепи гемоглобина у человека, приводящая к синтезу изменённого гемоглобина и развитию наследственного заболевания серповидноклеточной анемии.

Иногда замена нуклеотида может полностью нарушать смысл гена, например приводя к возникновению стоп-кодонов внутри гена и синтезу укороченной белковой молекулы или, наоборот, превращая стоп-кодон в значащий, в результате чего будет синтезироваться необычно длинная молекула белка. Обычно в таких случаях функция белка нарушается полностью. Такие мутации называют *нонсенс-мутациями* (от англ. *nonsence* — бессмыслица).

Выпадение или добавление пары комплементарных нуклеотидов может очень сильно нарушить работу гена, так как при этом нарушается смысл всех кодонов, стоящих после такой вставки или выпадения. Мутация этого типа приводит к так называемому *сдвигу рамки считывания*, что обычно также полностью выключает ген.

Генные мутации могут возникать в результате ошибок в процессе удвоения молекул ДНК. Так как точность этого процесса велика, то мутации возникают редко — в среднем одна на 10—100 тыс. копий.

NB Благодаря тому что мутации возникают периодически, они накапливаются в генотипах организмов, создавая генетическое разнообразие всего живого. Ведь именно благодаря мутациям возникают аллельные варианты генов.

Изменяться в результате возникновения мутаций (мутировать) может любой ген, контролирующий любой признак организма. В зависимости от того, какие признаки изменяются в результате мутации, мутации могут быть вредны для организма или нейтральны, а в редких случаях при определённых условиях даже полезны. Мутации регуляторных генов, которые включают или выключают другие гены в ходе индивидуального развития, могут приводить к значительным изменениям в темпах и направлении развития организма, а также играть большую роль в эволюции.

ГЕНЕРАТИВНЫЕ И СОМАТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ. Мутации могут возникать в любых клетках организма. Те из них, которые возникают в половых клетках, получили название **генеративных мутаций**. Мутации, возникающие в любых клетках тела, за исключением половых, называют **соматическими**. Хотя механизмы возникновения обоих типов мутаций одинаковы, их вклад в изменение признаков и, следовательно, эволюционное значение различны.

Соматические мутации проявляются мозаично. Это означает, что только та часть клеток организма, которая является потомком первой мутантной соматической клетки, имеет мутантный фенотип. Чем раньше в ходе индивидуального развития возникает соматическая мутация, тем бóльшим оказывается участок тела, несущий мутантный признак (изменённая окраска, форма и т. д.). У растений вегетативный орган с вновь возникшей соматической мутацией можно отделить и размножить. Так были получены некоторые сорта плодовых и ягодных растений.

ЗАКОН ГОМОЛОГИЧЕСКИХ РЯДОВ. Выдающийся советский биолог Николай Иванович Вавилов (1887—1943) многие годы изучал мутационную изменчивость у культурных растений и их диких предков. Мутационный процесс у генетически близких родов и видов протекает параллельно. В результате этого у разных форм возникают сходные мутации, которые Вавилов назвал **гомологическими рядами наследственной изменчивости**. Генетически близкие виды и роды он расположил в определённом порядке в соответствии с вариантами изменчивости:

$$g_1(a_1 + b_1 + c_1 + \ldots),$$
$$g_2(a_2 + b_2 + c_2 + \ldots),$$
$$g_3(a_3 + b_3 + c_3 + \ldots),$$

где g_1, g_2, g_3 — генетически родственные виды; a_1, b_1, c_1, a_2, b_2, c_2, a_3, b_3, c_3 — варьирующие признаки.

Это позволило Вавилову обнаружить следующую закономерность: *близкородственные виды и роды благодаря большому сходству их генотипов обладают*

сходной наследственной изменчивостью. Обнаруженное Вавиловым явление известно в биологии как **закон гомологических рядов наследственной изменчивости.**

Вопросы и упражнения

1. Сформулируйте основные положения мутационной теории.
2. В каких случаях проявление мутации будет более выраженным — при выпадении одной, двух или трёх пар нуклеотидов? Ответ аргументируйте.
3. Разработка методов определения последовательности нуклеотидов в ДНК позволила установить, что гены всех организмов содержат огромное количество точковых мутаций, которые, даже находясь в гомозиготном состоянии, не изменяют белки, кодируемые этими генами, и поэтому никак не проявляются в фенотипе. Чем можно объяснить такое «скрытное» существование мутаций?
4. Чем различается наследование соматических и генеративных мутаций и какова их значимость для организма?

Поиск, анализ и переработка информации

5. В средствах массовой информации время от времени появляются сообщения о рождении животных-мутантов (например, двухголового телёнка или четырёхногого цыплёнка). Некоторые из этих сообщений являются газетными утками, однако такие уродливые животные действительно иногда рождаются. Как вы думаете, насколько правильно считать их мутантами? Если это не мутации, то что это за явление?
6. Свой закон гомологических рядов изменчивости Н. И. Вавилов вывел, наблюдая изменчивость растений. Однако этот закон в той же мере выполняется и для животных. В доступных источниках информации найдите примеры таких рядов для человека и других млекопитающих и подготовьте доклад или презентацию.

§48 Геномные и хромосомные мутации

• Полиплоидия • Анеуплоидия

Геномные и хромосомные мутации связаны не с изменением отдельных генов, а с изменением числа или структуры хромосом. Эти мутации отличаются от генных и механизмом возникновения. Чаще всего они возникают при нарушении мейотических процессов — конъюгации и перекрёста хромосом и расхождения хромосом во время анафазы.

ГЕНОМНЫЕ МУТАЦИИ. Мутации, приводящие к изменению числа хромосом, называют **геномными мутациями**. Наиболее распространённым типом геномных мутаций является **полиплоидия** — изменение числа хромосом, кратное гаплоидному. У полиплоидных организмов гаплоидный *(n)* набор хромосом в клетках повторяется не два раза, как у диплоидов, а три, четыре и более.

Возникновение полиплоидов связано с нарушением протекания митоза или мейоза. В частности, нарушение расхождения гомологичных хромосом в мейозе

приводит к формированию гамет с «неправильным» числом хромосом. У диплоидных организмов в результате такого процесса могут образоваться диплоидные ($2n$) гаметы.

Полиплоидные виды растений довольно часто обнаруживают в природе, у животных полиплоидия встречается намного реже. Многие полиплоидные растения характеризуются более мощным ростом, крупными размерами и другими свойствами, что делает их ценными для генетико-селекционных работ. Растения, имеющие нечётный набор геномов — три (триплоиды), пять (пентаплоиды), характеризуются резким снижением плодовитости. Главная причина этого явления связана с нарушениями нормального протекания мейоза: при расхождении конъюгирующих гомологичных хромосом в первом делении мейоза постоянно возникают «лишние» хромосомы, а в конечном счёте — гаметы с недостаточным или избыточным числом хромосом.

Среди полиплоидов различают формы, у которых несколько раз повторён один и тот же набор хромосом (*автополиплоиды*), а также полиплоиды, возникшие при межвидовой гибридизации и содержащие несколько разных наборов хромосом (*аллополиплоиды*) (об этом будет рассказано в § 65).

Изменение числа хромосом, некратное гаплоидному набору, называют **гетероплоидией** или **анеуплоидией**. Такие мутации являются следствием нарушения правильности расхождения хромосом в мейозе. Если обе гомологичные хромосомы отойдут к одному и тому же полюсу делящейся клетки, то возникнут несбалансированные гаметы, в одной из которых будет лишняя

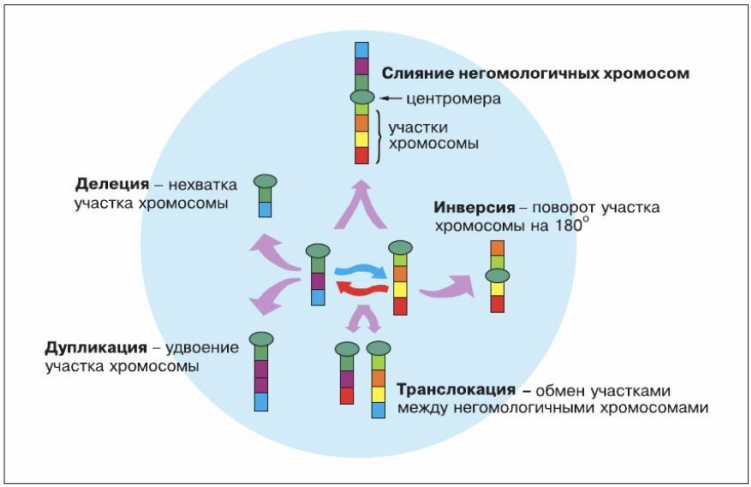


Рис. 165. Возникновение основных типов хромосомных перестроек

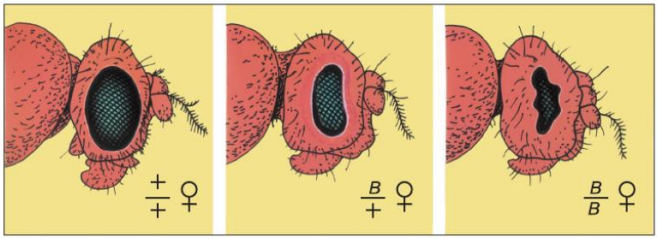


Рис. 166. Фенотип (форма глаз) у дрозофил различных генотипов, несущих мутацию *Bar*

хромосома, а в другой одной хромосомы будет не хватать. При оплодотворении такой гаметы возникнет зигота с нечётным числом хромосом: $2n + 1$ или $2n - 1$. Наличие одной лишней хромосомы в клетках организма называют **трисомией**, отсутствие одной хромосомы — **моносомией**. Растения — трисомики или моносомики — обычно растут нормально и даже могут размножаться половым путём. При этом растение образует как гаплоидные гаметы, так и гаметы с лишней хромосомой. Поэтому если растение гетерозиготно по гену *a*, находящемуся в лишней хромосоме, у него образуется не два, а четыре типа гамет: *A*, *a*, *Aa* и *aa*.

У животных анеуплоидия — серьёзное нарушение баланса генов. Хотя в анеуплоидных клетках присутствуют все гены, изменение генного баланса приводит к значительным, иногда даже несовместимым с жизнью нарушениям в развитии организмов. Анеуплоидия по большему числу хромосом встречается очень редко.

ХРОМОСОМНЫЕ МУТАЦИИ. **Перестройки хромосом**, или **хромосомные мутации**, — это изменения структуры хромосом, обычно видимые под микроскопом. Необходимым условием возникновения этих изменений являются разрывы хромосом. В дальнейшем разрывы могут восстанавливаться — для этого в клетке существуют специальные молекулярные механизмы. Однако восстановление исходной структуры происходит не всегда; в таком случае возникают хромосомные перестройки. Основные типы хромосомных перестроек изображены на рисунке 165. Удвоение участка хромосомы называют *дупликацией*, выпадение участка — *делецией*, поворот участка внутри хромосомы на 180° — *инверсией*, обмен участками между негомологичными хромосомами — *транслокацией*. Частным случаем транслокации является *слияние* хромосом, когда на другую хромосому переносится не участок хромосомы, а целая хромосома.

Как же проявляются подобные мутации? Если удвоился или выпал небольшой участок хромосомы и нарушения баланса генов невелики, мутации мало сказываются на жизнеспособности организма. Пример дупликации — хорошо известная мутация *Bar* (полосковидные глаза) у дрозофилы, затрагивающая структуру глаза (рис. 166).

Делеции или дупликации, затрагивающие протяжённые участки хромосом, могут значительно нарушать баланс генов, что сказывается на жизнеспособности организмов. Примером такого действия делеции служит доминантная

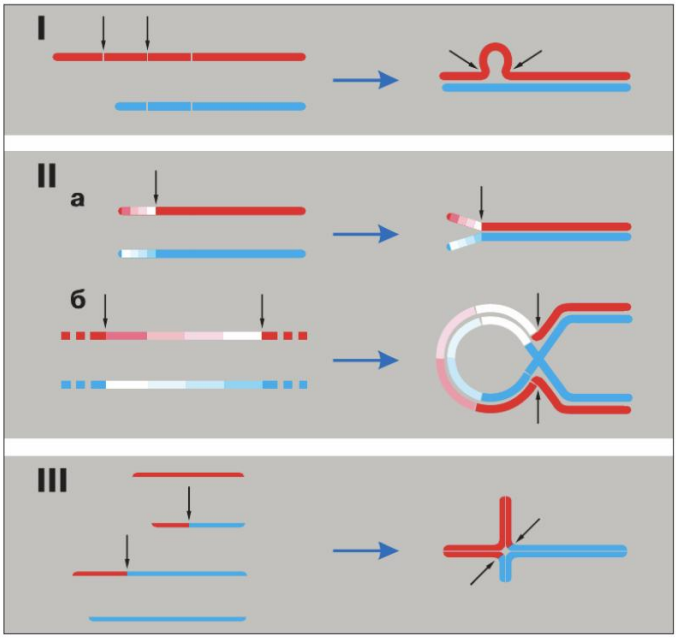


Рис. 167. Конъюгация хромосом в мейозе у носителей хромосомных мутаций:
I — дупликации; II — инверсии (*а* — небольшой, *б* — протяжённой); III — транслокации. Чёрные стрелки указывают на точки разрывов в хромосоме

мутация «*жёлтая мышь*», в гомозиготном состоянии приводящая к гибели во время эмбрионального развития (подробнее см. § 54). Известно, что у млекопитающих доминантные мутации, приводящие к гибели ещё до рождения (естественно, что такие мутации наследоваться не могут, а каждый раз возникают заново), почти всегда представляют собой крупные делеции и дупликации.

Возникновение всех этих мутаций приводит к нарушению идентичности гомологичных хромосом. Как же в этих случаях протекает мейоз и образование гамет? В клетках с дупликациями и делециями при конъюгации хромосом непарный участок образует петлю, и конъюгация, кроссинговер и расхождение хромосом происходят без затруднений (рис. 167, I). У носителей инверсий, если участок инверсии мал, во время мейоза хромосомы в этом месте не конъюгируют и расхождение хромосом также происходит нормально (рис. 167, II, *а*). Но если инвертирован достаточно протяжённый участок хромосомы, то конъюгация происходит с образованием сложной петли. Сама по себе эта петля не пре-

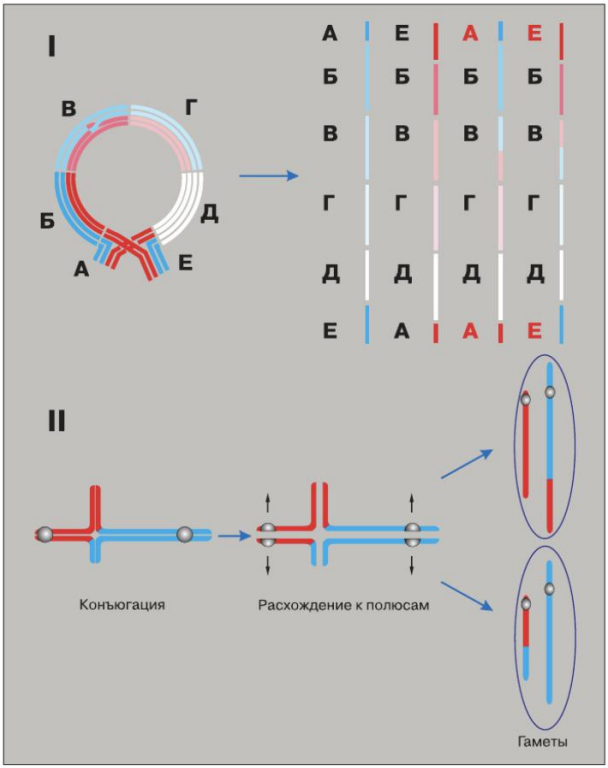


Рис. 168. Возникновение несбалансированных гамет в мейозе у носителей инверсий (I) и транслокаций (II). Буквами *А*—*Е* обозначены различные участки хромосом

пятствует нормальному расхождению хромосом во время деления, но только в том случае, если в этом месте не произошло кроссинговера (рис. 167, II, *б*). Если же кроссинговер произошёл внутри петли, то наряду с нормальными получатся несбалансированные гаметы, содержащие хромосомы с большими делециями и дупликациями (рис. 168, I). Такие гаметы могут дать начало организмам с врождёнными нарушениями, иногда очень значительными, или вообще будут нежизнеспособными. При наличии в клетке транслокации нарушается правильное расхождение гомологов к полюсам клетки во время деления. Дело в том, что две части одной хромосомы, разделённые при транслокации, принадлежат

теперь разным хромосомам. В результате хромосома одной пары, расходящейся правильно, притащит за собой часть негомологичной хромосомы. Это приведёт к тому, что в зиготе может оказаться три гомологичных участка одной хромосомы или, наоборот, участок может оказаться без гомолога (рис. 168, II). Такая частичная трисомия или моносомия (несбалансированная транслокация) сильно нарушает генный баланс и приводит к очень серьёзным нарушениям развития.

Слияния негомологичных хромосом не приводят к нарушению баланса генов и, как правило, не проявляются фенотипически. В мейозе у носителей таких перестроек могут образовываться несбалансированные нежизнеспособные гаметы. Это может приводить к значительному снижению плодовитости, но в целом особого вреда не приносит.

В некоторых случаях хромосомные мутации могут приводить к изменению функционирования генов и даже к возникновению новых генов. Так же как и полиплоидия, они играют важную роль в эволюции.

Вопросы и упражнения

1. Какие существуют типы хромосомных мутаций? Ответ оформите в тетради в виде таблицы, в которой будет дано название мутации, её суть и степень фенотипического проявления.

2. Очень многие культурные растения, в отличие от своих диких предков, являются полиплоидами. Как вы думаете, почему люди предпочитают разводить не диплоидные, а полиплоидные овощи, фрукты и цветы?

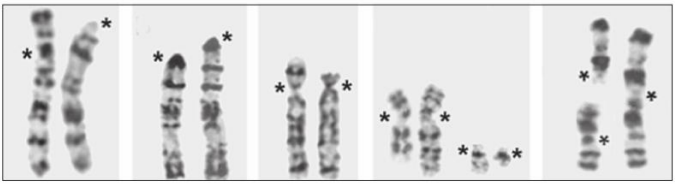
3. Триплоидные арбузы весьма ценятся, так как не имеют семян. Однако создать сорт такого арбуза оказалось невозможно. Как вы думаете, почему? Для каких культурных растений можно получить бессемянные сорта?

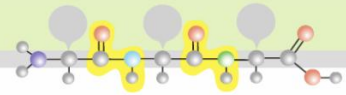
4. Какие гаметы и в каких количественных соотношениях образует растение-триосомик с генотипом *AA**a* (второй звёздочкой обозначена лишняя хромосома)?

5. У человека анеуплоидия по *X*-хромосоме приводит к значительно более лёгким последствиям, чем анеуплоидия по аутосомам. Как вы думаете, с чем это связано?

Лабораторный практикум

6. На рисунке приведены фотографии нескольких хромосом разных млекопитающих. Специальная окраска позволяет видеть гомологичные участки хромосом — они имеют одинаковую исчерченность. Звёздочками обозначено положение центромеры. Рассмотрите фотографии и определите, какие хромосомные мутации на них изображены (во всех случаях в каждой паре слева изображена немутантная хромосома).





§49 Внеядерная наследственность

• Цитоплазматическая мужская стерильность

Мы увидели, что гены, находящиеся в хромосомах в ядре клетки, играют определяющую роль в явлениях наследственности. Однако не следует думать, что цитоплазма совсем не оказывает влияния на передачу свойств из поколения в поколение. Вы знаете, что в таких органеллах, как митохондрии и хлоропласты, есть собственная ДНК, а значит, и собственные, *внеядерные*, гены (см. § 9).

В ДНК митохондрий и хлоропластов находятся гены, кодирующие некоторые белки, участвующие в процессах преобразования энергии в клетке. Как и все другие гены, они могут мутировать и существовать в разных аллельных состояниях. Однако закономерности их наследования и проявления в фенотипе потомков резко отличаются от законов Менделя. С чем это связано? Во-первых, в клетке находится много, иногда тысячи митохондрий, десятки хлоропластов. В каждой органелле может быть несколько молекул ДНК. Поэтому в одной клетке находятся сотни и тысячи копий одних и тех же митохондриальных и хлоропластных генов, а не две, как в случае большинства ядерных генов. Во-вторых, митохондрии и хлоропласты размножаются независимо от клеточного деления и распределяются по дочерним клеткам случайно. В них нет ни митоза, ни мейоза, ни кроссинговера. Это означает, что для внеядерных генов не существует тех процессов рекомбинации, которые лежат в основе менделевских закономерностей. И наконец, в-третьих, у большинства организмов все зиготы получают митохондрии или хлоропласты только от яйцеклетки, органеллы мужских половых клеток при оплодотворении в яйцеклетку не попадают. Гораздо реже (только у некоторых видов растений) встречается наследование пластид по мужской линии, но в этом случае не наследуются материнские пластиды. Следствием этого является то, что *митохондриальные и хлоропластные гены наследуются в основном по материнской линии.*

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ ГЕНЫ. Поскольку митохондриальные гены в основном отвечают за синтез белков, связанных с выполнением митохондриями функций клеточного дыхания, их мутации часто ведут к нарушениям этих функций. Сильнее всего такие мутации проявляются в тех клетках, потребность которых в энергии велика, например в мышечных. У человека известно несколько наследственных болезней, вызванных мутациями митохондриальных генов. Эти заболевания, передающиеся по материнской линии, проявляются тяжёлой мышечной слабостью, слепотой, умственной отсталостью.

У растений мутации митохондриальных генов могут вызывать явление так называемой **цитоплазматической мужской стерильности** (ЦМС) — нарушение развития пыльцы, которая становится неспособной к оплодотворению. Явление ЦМС широко используют в селекции растений, когда для получения гибридных семян нужно избежать самоопыления (см. § 64).

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ, СВЯЗАННАЯ С ПЛАСТИДАМИ. Как вы знаете, пластиды бывают окрашенными (хлоропласты и хромопласты) и неокрашенными (лейкопласты), причём они могут переходить друг в друга. Поскольку чаще

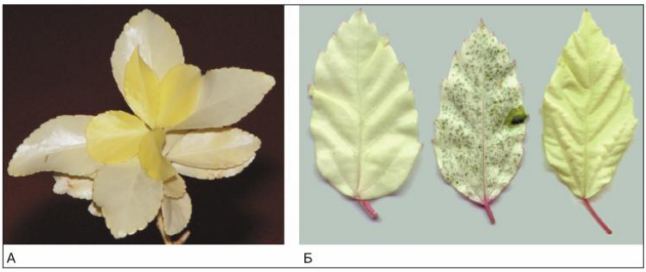


Рис. 169. Пестролистность у растений:
А — неокрашенное растение бересклета, привитое на зелёное растение; *Б* — листья одного растения гибискуса с разной степенью окрашенности

всего пластиды представляют собой хлоропласты, то обычно говорят не о пластидной, а о хлоропластной ДНК.

О функционировании генов, находящихся в хлоропластах, известно намного меньше, чем о митохондриальных. Так как зелёная окраска растений связана именно с хлоропластами, то некоторые изменения генома этих органоидов могут привести к появлению неокрашенных участков на листьях или даже целых неокрашенных растений. Разумеется, такие растения не способны к самостоятельному существованию и вскоре после прорастания погибают. Их можно выращивать только привитыми на нормальное зелёное растение (рис. 169).

Таким образом, в клетках растений сосуществуют три разных генома — ядерный, митохондриальный и хлоропластный. Внеядерные геномы относительно самостоятельны, однако эта самостоятельность ограниченна, так как некоторые важные гены (например, гены, отвечающие за синтез ферментов, участвующих в репликации ДНК) в них отсутствуют. Эти функции находятся под контролем ядерного генома. В ходе эволюции некоторые гены, по-видимому, могут перемещаться из одного генома в другой. В частности, известно, что существует «поток генов», т. е. перемещение некоторых генов из хлоропластов в митохондрии (но не наоборот). Возможно, что именно с этим связано существование двух видов цитоплазматической пестролистности растений — хлоропластной и митохондриальной (существует и кодируемая ядерными генами, а также вызываемая вирусами пестролистность растений).

Вопросы и упражнения

1. Каковы основные черты внеядерной наследственности?
2. Чем обусловлена преимущественная роль женских организмов во внеядерной наследственности?
3. Установление последовательности нуклеотидов в определённых участках митохондриальной ДНК и сравнение этих последовательностей часто используются учёными для установления родственных отношений разных видов животных, времени их происхождения (точнее, времени расхождения их от общего предка). В других случаях исследование митохондриальной ДНК позволяет подтвердить или опро-

вергнуть родство конкретных людей. Как вы думаете, какие преимущества для такого рода исследований имеет митохондриальная ДНК по сравнению с ядерной?

4. В чём суть явления цитоплазматической мужской стерильности у растений и какое значение она может иметь в практике сельского хозяйства?

§50 Причины возникновения мутаций. Искусственный мутагенез

• Мутагенез • Мутагены

ЕСТЕСТВЕННЫЙ МУТАЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС. Возникновение мутаций связано с нарушением основных генетических процессов, протекающих в клетке: репликации (воспроизведения молекул ДНК), репарации (исправления нарушений целостности молекул ДНК), рекомбинации и деления. Далеко не каждое возникающее повреждение ДНК непременно реализуется в мутацию, часто происходит его исправление с помощью особых ферментов; этот процесс называют репарацией. Однако сколь бы точно ни осуществлялись генетические процессы и как бы ни были эффективны ферментативные системы исправления возникающих повреждений ДНК, *мутационный процесс — неотъемлемая характеристика любого живого организма.*

Условия среды, в которых живут те или иные организмы, могут оказывать существенное влияние на скорость мутационного процесса. Факторы, вызывающие возникновение мутаций, называют **мутагенными факторами** или просто **мутагенами**.

МУТАГЕННЫЕ ФАКТОРЫ СРЕДЫ. В настоящее время достаточно хорошо изучены факторы среды, оказывающие наиболее мощное мутагенное действие, т. е. приводящие к появлению мутаций — **мутагенезу**.

Выделяют три основные группы мутагенов: физические, химические и биологические. Самым эффективным **физическим мутагеном** является ионизирующее излучение — рентгеновские лучи, гамма-лучи, ядерные частицы. Проходя сквозь клетки, они на своём пути ионизируют атомы и молекулы, что заставляет тех активно вступать в «незапланированные» химические реакции. Это может привести к повреждению ДНК. Количество возникающих повреждений зависит от дозы радиации и прямо пропорционально ей. Ионизирующее излучение высоких энергий значительно увеличивает частоту хромосомных мутаций; генных мутаций возникает относительно мало. Однако «мягкое» (невысокой мощности) гамма-излучение, почти не повреждая структуру хромосом, может вызывать генные мутации. Поэтому его используют в селекции и биотехнологии для искусственного получения мутаций у растений и микроорганизмов.

К физическим мутагенам относят также ультрафиолетовое излучение, что было установлено отечественными генетиками в начале 20-х гг. XX в. Так как через покровные ткани УФ-излучение проникает только на несколько микрометров, его влияние на частоту генеративных мутаций у многоклеточных организмов невелико. Однако для человека интенсивное ультрафиолетовое облучение представ-

ляет опасность, поскольку отсутствие шёрстного покрова делает клетки кожи легко уязвимыми. Возникающие соматические мутации могут стать причиной интенсивного старения клеток кожи и даже развития злокачественной опухоли.

Вторую группу факторов представляют **химические мутагены**, которые очень разнообразны по своей структуре и механизму мутагенного действия. Тем не менее все они непосредственно или через образование промежуточных соединений взаимодействуют с ДНК, вызывая нарушение её структуры. Мутагенными могут быть и в норме присутствующие в клетке агенты, например кислород, особенно в форме пероксидов. Митохондрии, используя кислород для окислительного фосфорилирования, одновременно защищают клетки от его вредного действия.

Третью группу факторов представляют **биологические мутагены** — мобильные генетические элементы (МГЭ; см. § 53) и вирусы. Установлено, что целый ряд хорошо изученных мутаций у животных и растений — результат перемещения МГЭ. Встраиваясь в определённые участки ДНК, они могут выключать находящиеся там гены. Фенотипически это будет выглядеть как рецессивная мутация.

NB Мутагены усиливают интенсивность естественного мутационного процесса в 10—100 раз, а наиболее мощные из них — в тысячи раз.

Говоря об общих свойствах мутагенов, следует указать на следующие:

- *универсальность*, т. е. способность вызывать мутации во всех живых организмах;
- *отсутствие нижнего порога мутационного действия*, т. е. способность вызывать мутации при действии в любых малых дозах;
- *ненаправленность* возникающих мутаций.

ИСКУССТВЕННЫЙ МУТАГЕНЕЗ. Открытие мутагенных факторов, изучение их свойств создали предпосылку для их практического использования в селекционной практике. Именно благодаря методу искусственного мутагенеза были выведены многие ценные сорта растений, штаммы микроорганизмов (см. § 65).

В настоящее время интенсивно ведутся работы по созданию методов направленного мутагенеза. Зная последовательность нуклеотидов в интересующем исследователя участке ДНК, можно искусственно синтезировать этот участок, внеся необходимые изменения. Использование особых ферментов, выделенных из бактерий, позволяет провести в клетке замену собственного участка гена на синтезированный. Этот метод называют *редактированием генома*. Учёные надеются, что, заменяя дефектный мутантный ген человека на нормальный, можно будет лечить наследственные заболевания (см. § 61).

ОПАСНОСТЬ ЗАГРЯЗНЕНИЯ СРЕДЫ МУТАГЕНАМИ. Многие мутации вызывают у человека и животных отклонения от нормального развития и появление разнообразных уродств, они же причина многих тяжёлых наследственных заболеваний.

NB Сохранение естественного уровня мутационного процесса и охрана среды обитания человека от действия мутагенных факторов — задача очень большой важности.

Осознание этой проблемы стало причиной заключения международного договора о прекращении испытаний ядерного оружия в воздухе, на земле и в воде. Однако не меньшую опасность представляет загрязнение среды химическими мутагенами. Огромное количество мутагенных молекул синтезировано человеком в результате развития химической промышленности. Мутагенами являются многие красители, мономеры пластмасс, вещества для борьбы с сорняками, вредными насекомыми, грызунами. Загрязнение среды обитания мутагенами опасно не только для человека, но и для всего живого. Поэтому в настоящее время в странах с развитой промышленностью существуют специальные службы для проверки любого выпускаемого вещества на мутагенность. Без такой проверки не даётся разрешение на его производство. Ограничение применения мутагенов и оздоровление среды обитания — условия, необходимые для эффективной защиты генома человека.

Из истории науки

Отечественные генетики

Основоположник отечественной экспериментальной биологии — Николай Константинович Кольцов (1872—1940) ещё в 1928 г. высказал гипотезу матричной репродукции хромосом.

Николай Иванович Вавилов (1887—1943) открыл закон гомологических рядов наследственной изменчивости организмов в 1920 г. Он собрал крупнейшую в мире коллекцию семян культурных растений и на её основе образовал ВИР (Всесоюзный институт растениеводства).

Юрий Александрович Филипченко (1882—1930) организовал первую в России кафедру генетики в ЛГУ в 1919 г. Он был пионером применения вариационной статистики в биологии.

Георгий Дмитриевич Карпеченко (1899—1942) показал возможность преодоления бесплодия отдалённых гибридов растений.

Андрей Николаевич Белозерский (1905—1972) заложил основы эволюционной геносистематики.

Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский (1900—1981) — один из основоположников радиационной генетики.

Иосиф Абрамович Рапопорт (1912—1990) — один из первооткрывателей химического мутагенеза.

Сергей Сергеевич Четвериков (1880—1959) сделал первые шаги в соединении эволюционного учения с генетикой и внёс огромный вклад в изучение генетики популяций.

Владимир Павлович Эфроимсон (1908—1989) заложил фундамент для развития медицинской генетики в нашей стране.

Дмитрий Константинович Беляев (1917—1985) — автор уникального эксперимента по доместикации животных.

Вопросы и упражнения

1. Какие факторы среды могут оказать наибольшее мутагенное действие?
2. Почему деятельность человека увеличивает мутагенное действие среды?
3. С какой целью используют искусственное получение мутаций?
4. Какие мероприятия по защите людей и природы от действия мутагенов требуется проводить?

§51 Взаимодействие генотипа и среды

• Качественные признаки • Количественные признаки • Вариационный ряд • Вариационная кривая • Норма реакции признака • Модификационная изменчивость • Эпигенетическое наследование

Признаком в генетике называют характерную фенотипическую черту организма, по которой возможно сравнение организмов, принадлежащих к одному виду. Генетики изучают фенотипы организмов, делая по ним выводы о генотипе.

NB Формирование фенотипа, т. е. признаков организма, происходит в процессе индивидуального развития при взаимодействии генотипа и среды.

КАЧЕСТВЕННЫЕ ПРИЗНАКИ. Путь от гена к признаку может быть длинным и включать большое количество различных биохимических реакций, каждая из которых в разной степени зависит как от условий развития организма, так и от действия других генов. В тех случаях, когда «посторонние» гены очень мало влияют на развитие признака, он, как правило, оказывается **качественным** — устанавливаемым описательным путём. Эти признаки часто носят альтернативный характер (окраска цветков белая или красная, пол мужской или женский, форма плода круглая или грушевидная). Наследование качественных признаков, как правило, подчиняется менделевским закономерностям.

Развитие большинства качественных признаков очень мало зависит от внешней среды. Например, в семье, где отец и мать имеют голубой цвет глаз, рождаются только голубоглазые дети. При этом не имеет значения, в каких условиях живёт данная семья.

Примером, показывающим влияние условий внешней среды на развитие качественных признаков, может служить изменение окраски шерсти у горностаевого кролика. Горностаевые кролики (*chch*) и кролики-альбиносы (*cc*) при рождении не окрашены. Альбиносы остаются совершенно белыми в течение всей жизни, а у горностаевых кроликов лапки, хвост, уши и мордочка постепенно окрашиваются в чёрный цвет.

Если у горностаевого кролика (рис. 170) сбрить шерсть на каком-либо участке тела, то окраска вновь выросшей шерсти будет зависеть от температуры среды. Так, если сбрить белую шерсть на боку или на спине и содержать животное при температуре выше 2 °С, то на этом месте снова вырастет белая шерсть. При температуре воздуха ниже 2 °С вместо белой шерсти вырастет чёрная. Но если сбрить шерсть на ухе,

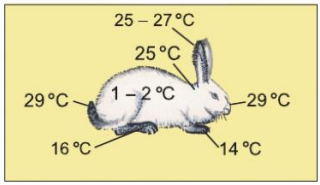


Рис. 170. Распределение температурных порогов пигментообразования у горностаевого кролика

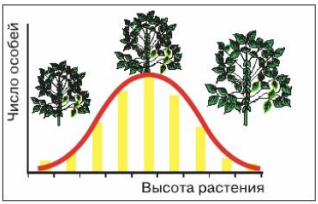


Рис. 171. Распределение по фенотипу, определяемому генами количественных признаков

то в обычных условиях там снова вырастет чёрная шерсть, а под согревающим компрессом (при температуре 30 °С) — белая. Объясняется это тем, что мутантный аллель *ch* (ген *тирозиназы* — фермента, участвующего в синтезе тёмного пигмента) кодирует термочувствительный фермент, участвующий в синтезе пигмента меланина. При температуре выше 30 °С фермент инактивируется и пигмент не синтезируется. В эмбриональный период кролики находятся в условиях высокой температуры, поэтому и рождаются совершенно белыми. После рождения в тех участках тела, которые охлаждаются незначительно (бока, спина, живот), шерсть остаётся белой, а охлаждающиеся сильнее уши, лапки, хвост и мордочка темнеют.

Этот же аллель *ch* отвечает за окраску сиамских кошек; другие аллели этого гена вызывают сезонную смену окраски зайца-беляка, ласки, горностая, белой куропатки.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПРИЗНАКИ. Однако часто бывает так, что на фенотипическое проявление признака значительное влияние оказывают как условия внешней среды, так и «генное окружение», т. е. другие, неаллельные гены. В этом случае изменчивость (разнообразие) носит не только качественный, но и количественный характер. **Количественными** называют признаки, определяемые путём измерения. Яйценоскость кур, молочность коров, масса семян пшеницы, рост человека — это примеры количественных признаков.

Количественные признаки, как правило, являются полигенными. Иногда разные гены вносят примерно одинаковый вклад в формирование генотипа. Примером может служить окраска зерна у кукурузы (вспомните § 41). Однако чаще встречаются случаи, когда вклад разных генов в развитие полигенного признака оказывается различным. Ген, который вносит основной вклад в формирование фенотипа, называют *главным*. Другие гены, влияющие на проявления признака (так называемые *гены-модификаторы*), а также воздействия внешней среды могут усиливать или ослаблять действие главного гена. При этом в гибридных поколениях вместо чёткого расщепления по фенотипу наблюдают непрерывное распределение индивидуумов по степени выраженности признака. Расположенные в порядке возрастания или убывания численные значения изменчивости конкретного признака (например, высоты растения) носят название **вариационного ряда**. Графическое изображение такого распределения — **вариационная кривая** — обычно имеет симметричную форму (так называемое нормальное, или гауссово, распределение). Наибольшее число особей имеет близкое к среднему значение признака, крайняя степень выраженности признака встречается реже (рис. 171).

NB В случае полигенных признаков различить границы фенотипических классов, обусловленных разными генотипами, невозможно. Поэтому изучать наследование количественных признаков значительно сложнее, чем качественных.

Количественными являются очень многие хозяйственно важные признаки домашних животных и культурных растений. Формирование этих признаков зависит как от действия многих генов, так и от условий, в которых происходит развитие организма. Например, масса тела у крупного рогатого скота, как и у других животных, — типичный количественный признак. Именно благодаря различиям в генотипе породы крупного рогатого скота резко различаются по среднему значению массы животного. Однако условия среды, количество и качество корма играют не менее важную роль в формировании этого признака (рис. 172).

НОРМА РЕАКЦИИ ПРИЗНАКА. Таким образом, один и тот же ген в разных условиях среды может проявляться по-разному. Однако пределы, в которых признак может менять своё значение, не безграничны.

NB Границы, в которых возможно изменение признака под действием среды, определяются генотипом.

Пределы, в которых возможно изменение признака, называют **нормой реакции** признака. Иначе говоря, организм наследует не признак как таковой, а способность формировать определённый фенотип в конкретных условиях среды, т. е. норму реакции признака (рис. 173).

Таким образом, фенотип каждой особи есть результат проявления её генотипа в конкретных условиях окружающей среды.

МОДИФИКАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ. Разнообразие фенотипов, возникающих у организмов под влиянием условий среды, называют **модификационной изменчивостью**. Спектр модификационной изменчивости количественных признаков определяется нормами реакций этих признаков.

Примером модификационной изменчивости может служить изменчивость генетически идентичных особей. Многие виды растений, например картофель, обычно размножаются вегетативно. В этом случае все потомки обладают одинаковым генотипом. Однако они существенно различаются по высоте, кустистости, числу и форме клубней и другим показателям. Эта очень широкая модификационная изменчивость признака определяется разнообразными влияниями среды, которые испытывает каждый саженец картофеля. Модификационные изменения (модификации) не связаны с изменением генов.

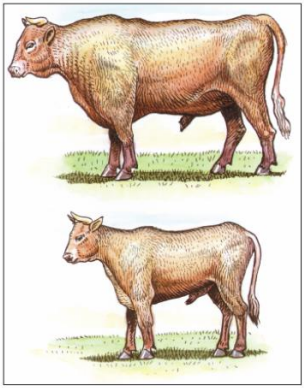


Рис. 172. Два бычка годовалого возраста, произошедшие от одного отца, но выращенные в резко различных условиях

Однако мутации могут изменять саму возможность проявления модификации. Например, зимой у антилопы гну, обитающей



Рис. 173. Изменение формы одуванчика под влиянием условий среды: *слева* — выросший в горах, *справа* — выросший на равнине

на территории заповедника Аскания-Нова, отрастает густой подшёрсток, а у антилопы канна нет аллеля, определяющего саму возможность такой модификации признака, и антилопа канна может зимовать лишь в отапливаемых помещениях.

Изучение модификационной изменчивости позволяет сформулировать несколько общих правил. Одна из важных характеристик модификационной изменчивости — *направленность модификаций*. Например, у всех здоровых людей, имеющих светлый цвет кожи, солнечные лучи вызывают образование загара. Модификации, таким образом, резко отличаются от мутаций, которые происходят в различных направлениях, даже в тех случаях, когда они вызываются одним и тем же агентом (температурой, химическим веществом, радиацией и т. д.).

Интенсивность модификационных изменений в определённой степени пропорциональна силе и продолжительности действия на организм фактора, её вызывающего. Степень развития мускулатуры в зависимости от частоты и интенсивности тренировок — убедительный пример, подтверждающий справедливость этого положения. В подавляющем большинстве случаев модификации представляют собой полезное для организмов приспособление, особенно тогда, когда организмы регулярно сталкиваются с действующим фактором.

Модификационная изменчивость свойственна не только количественным, но и качественным признакам. Примером может служить сезонная изменчивость окраски некоторых бабочек (рис. 174). У тропической бабочки *Bicyclus anynana*, называемой также «бычий глаз», рисунок крыльев различается в зависимости от того, когда она вылетает из куколки — в сухой или влажный сезон. Модификацией проявления качественного признака является также упоминавшееся изменение окраски горностаевых кроликов в зависимости от температуры.

Модификации позволяют организмам оперативно реагировать на изменения среды, приспосабливаясь к колебаниям условий существования без изменения наследственной программы.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ. В некоторых случаях фенотипические вариации могут наследоваться *эпигенетически*, т. е. без изменения генотипа. **Эпигенетикой** называют область биологии, которая изучает наследуемые изменения активности генов, не связанные с изменениями ДНК. Эти изменения могут быть связаны:

- с химической модификацией ДНК (метилированием[1] или деметилированием цитозина в её составе);
- с химической модификацией гистонов (метилирование, фосфорилирование, ацетилирование[2] и т. д.);
- с действием регуляторных РНК.

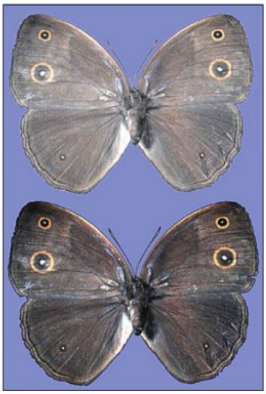


Рис. 174. Модификации окраски крыльев бабочки *Bicyclus anynana*, вылетевшей из куколки в сухой (*вверху*) и влажный сезон (*внизу*)

Метилирование ДНК (подробнее о нём будет рассказано в § 52) приводит к выключению работы гена. При этом комплементарность гуанина и метилированного цитозина не нарушается, и репликация метилированной ДНК происходит беспрепятственно. Поэтому при митозе «рисунок» метилирования остаётся ненарушенным и передаётся клеткам-потомкам. При образовании половых клеток такие эпигенетические метки обычно стираются. Примером эпигенетического изменения активности генов служит инактивация одной из *X*-хромосом у самок млекопитающих (см. § 45). Управляет этим процессом ген *Xist*, находящийся в *X*-хромосоме. Он кодирует регуляторную РНК. Она не покидает *X*-хромосому, на которой была синтезирована, а «расползается» по ней. Связанная с хромосомой *Xist*-РНК способствует метилированию ДНК.

Оказалось, что эпигенетические метки при образовании половых клеток стираются не всегда. Например, если мышь научить бояться определённого запаха, то её дети и даже внуки будут бояться этого запаха, хотя они с ним до того не встречались. Это связано с тем, что ген обонятельного рецептора, который был активирован в процессе обучения мыши, деметилируется, и эта модификация остаётся и в зародышевой линии клеток обученной мыши, и в клетках того организма, который разовьётся из этих клеток. При развитии мозга потомка это приведёт к увеличению той части обонятельной области мозга, которая ответственна за распознавание этого запаха. Если мышей-потомков не обучать бояться этого запаха, то через одно-два поколения мыши его «забудут». Но если потомки будут регулярно встречаться с ним в неприятной для них ситуации, деметилирование гена будет сохраняться, и все потомки будут бояться этого запаха.

NB Эпигенетическое наследование существенно расширяет возможности приспособления организмов к изменяющимся условиям среды.

Подобный тип наследования известен и у человека. Например, у женщин, которые голодали в детстве, часто рождаются дети, склонные к ожирению. Это по-

[1] *Метилирование* — присоединение метильной группы $—CH_3$.
[2] *Ацетилирование* — присоединение остатка уксусной кислоты (CH_3COOH).

тенциально адаптивное изменение — максимальное усвоение ограниченного пищевого ресурса. Некоторые химические вещества, действию которых человек подвергается во время внутриутробного развития, могут вызывать излишнее метилирование ДНК или модификацию гистонов. Это приводит к искажению функционирования некоторых генов, что может не только сказаться на здоровье ребёнка, но и проявиться в следующем поколении. К таким веществам относятся табачный дым, ионы некоторых металлов (никель, хром), асбестовая или кремниевая пыль.

Эпигенетические изменения не связаны с изменением первичной структуры ДНК. Они, как правило, обратимы, следующим поколениям чаще всего не передаются. В тех случаях, когда такая передача наблюдается, она чаще всего затухает в течение нескольких поколений.

Вопросы и упражнения

1. Как отражается на проявлении качественных и количественных признаков влияние факторов окружающей среды?
2. Каким образом особенности регуляции активности генов в гаметах могут сказаться на фенотипе будущего организма?
3. Почему модификации в основном полезны для организма?
4. В чём заключается принципиальное отличие закономерностей эпигенетического наследования от основных закономерностей наследственной изменчивости?
5. Какое биологическое значение может иметь преобразование фенотипа без изменения генотипа?

Лабораторный практикум

6. Чтобы познакомиться со статистическими закономерностями модификационной изменчивости, научиться строить вариационный ряд и график изменчивости изучаемого признака, выполните работу 22 «Изменчивость. Построение вариационного ряда и вариационной кривой» из практикума по общей биологии.

ГОТОВИМСЯ К ЭКЗАМЕНУ

1. Какие виды изменчивости характерны для живых организмов? Чем они отличаются друг от друга?

2. Расшифровка геномов нескольких сотен видов прокариот выявила, что огромную роль в их эволюции играет перекомбинация генетического материала. Но у прокариот нет ни митоза, ни мейоза, ни кроссинговера, ни оплодотворения. Как же у них осуществляется рекомбинация?

3. Установите соответствие между видом изменчивости и её характеристикой.

ИЗМЕНЧИВОСТЬ	ХАРАКТЕРИСТИКА
А) модификационная	1) направленность
Б) мутационная	2) массовость
	3) наследуемость
	4) обратимость
	5) нейтральность
	6) адаптивность
	7) случайность

4. Проанализируйте текст, найдите в нём ошибки и исправьте их.

Наследственная изменчивость может быть мутационной и комбинативной. Наиболее важной является мутационная, поскольку возможности комбинативной изменчивости очень ограниченны и она не может создать того биологического разнообразия, которое наблюдается в природе. Мутации же способны создавать новые аллели генов. Все возникшие мутации рано или поздно могут быть приспособлены для выполнения полезных функций.

5. Некое растение имеет генотип *AabbCcDDEeFf*. Сколько типов гамет может у него образоваться?

6. В некотором гене произошла мутация — в кодоне УАЦ цитозин оказался заменён на аденин. Как будет проявляться такая мутация? А если аденин будет заменён на цитозин?

7. Какая из двух мутаций — делеция или инверсия — сильнее проявится в фенотипе? Почему?

8. Растение гороха — трисомика по одной из хромосом с равной вероятностью образует гаметы, содержащие одну и две эти хромосомы. Было проведено анализирующее скрещивание трисомика, имеющего генотип *AAa*. *A* полностью доминирует над *a*. Запишите схему скрещивания. Каким будет расщепление по фенотипу в потомстве, полученном в результате этого скрещивания?

9. В ходе мейоза у тетраплоидных растений обычно образуются не тетраваленты, как можно было бы ожидать, а бивалены. Объединение в бивалент любых двух хромосом из четырёх равновероятно. Сколько типов гамет и в каком количественном соотношении возникнет у тетраплоидного растения с генотипом *AAaa*?

10. Как известно, предками митохондрий и пластид были бактерии. В настоящее время довольно значительная часть генов этих бактерий оказалась перенесённой в ядро эукариотической клетки. В чём могла заключаться выгода от такого перемещения?

11. Можно ли, усовершенствуя способы защиты, полностью избавиться от возникающих мутаций? Ответ аргументируйте.

12. Закон гомологических рядов был выведен Н. И. Вавиловым эмпирически, в результате многочисленных наблюдений за изменчивостью культурных растений и их предков. Объясните этот закон, исходя из современных знаний о строении генов и механизмах наследственной изменчивости.

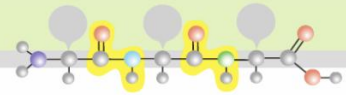
13. Что такое норма реакции признака? Приведите не менее трёх примеров признаков с широкой и узкой нормой реакции.

14. Как известно, модификационная изменчивость ненаследственна. В чём же может заключаться её значение для существования видов живых организмов?

15. Как следует из закономерностей наследственности, приобретённые в ходе жизни организма признаки не наследуются. Однако эпигенетическое наследование выглядит именно как наследование приобретённого признака. Объясните, в чём заключается разница между генетическим и эпигенетическим наследованием.

16. На фотографиях — соцветия двух растений гортензии крупнолистной. Оба растения получены путём вегетативного размножения от одного и того же куста. Чем может быть обусловлено различие в окраске соцветий? Какой вид изменчивости здесь представлен?





ГЛАВА X. Генетические основы индивидуального развития

Для того чтобы понять и усвоить материал данной главы, вам нужно вспомнить:

- как протекает эмбриогенез у многоклеточных животных;
- как устроены эукариотические гены и как осуществляется регуляция их работы;
- каким образом упакована ДНК в хромосомах;
- как формируется иммунитет и какие клетки крови участвуют в иммунных реакциях;
- какое строение имеют вирусы и в чём особенность ретровирусов;
- какие клетки называют стволовыми;
- в чём особенности плюрипотентных клеток.

Изучив эту главу, вы сможете:

- объяснять основные закономерности функционирования генов в ходе индивидуального развития;
- рассчитывать вероятность появления в потомстве наследственных болезней, исходя из пенетрантности генов, ответственных за развитие болезни;
- объяснять биологический смысл перестроек генома;
- объяснять, в каких областях человеческой деятельности используют химерные и трансгенные организмы;
- строить гипотезы на основании предложенной информации о результатах биологических экспериментов.

§ 52 Функционирование генов в ходе онтогенеза: основные закономерности

• Дифференциальная активность генов • Репрессия генов
• Геномный импринтинг • Эухроматин • Гетерохроматин

Одна из важнейших задач, стоящих перед биологией, — выяснить механизмы управления развитием живых организмов. Свойства любой дифференцированной клетки закодированы в ДНК зиготы. Каким же образом клетки выбирают, какую часть генетической информации им реализовать, а какую оставить неиспользованной, когда включить или выключить те или иные гены? Область биологической науки, занимающуюся решением этой проблемы, называют **генетикой индивидуального развития**.

У прокариот путь от гена до признака короткий, и регуляция активности генов осуществляется, как правило, сравнительно просто. Другое дело — сложно устроенные многоклеточные эукариотические организмы. У них регуляция активности генов в индивидуальном развитии представляет собой чрезвычайно сложную систему разнообразных взаимодействий самих генов, регуляторных участков ДНК, разных типов РНК, белков, внешних воздействий. В настоящее время хорошо изучены только некоторые из этих взаимодействий.

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА И ДЕТЕРМИНАЦИЯ. Вы знаете, что *дифференцировка* — это приобретение клетками в ходе индивидуального развития организма специфических признаков и свойств. Клетки становятся дифференцированными в результате того, что включается работа определённых генов, тогда как другие выключаются (или, другими словами, выбирается та или иная *программа реализации генетической информации*).

Исходный момент в процессе дифференцировки — выбор программы дальнейшего развития клеток-предшественниц, т. е. *детерминация* их развития в определённом направлении. Явление детерминации охватывает, как правило, непродолжительный период времени, когда исходные клетки ещё никак внешне не отличаются друг от друга, но решающее преобразование в настройке генов уже произошло и судьба клеток определена.

В ходе онтогенеза многоклеточных животных моментов детерминации бывает несколько, и затрагивают они клетки, являющиеся предшественниками всего организма или только отдельных тканей.

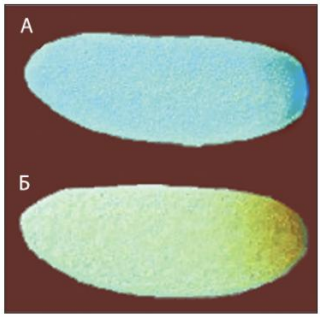


Рис. 175. Распределение мРНК и белка, определяющих передне-заднюю ось эмбриона дрозофилы. *А* — РНК после третьего деления дробления (обозначена синим); *Б* — белок после восьмого деления дробления (обозначен жёлтым)

Нередко в неоплодотворённой яйцеклетке уже определено местоположение спинной и брюшной сторон, переднего и заднего концов будущего зародыша. Это зависит от градиента распределения некоторых белков и долгоживущих мРНК, запасённых в цитоплазме в процессе формирования яйцеклетки. Например, наличие определённой мРНК у одного из полюсов яйца дрозофилы означает, что именно здесь после начала дробления начнётся синтез закодированного в этой мРНК белка, а градиент концентрации этого белка обусловливает местоположение передне-задней оси будущего организма (рис. 175). У других организмов направление градиентов конкретных белков может зависеть от места проникновения сперматозоида во время оплодотворения или от положения полярного тельца после окончания мейоза.

Таким образом, разные участки цитоплазмы зиготы значительно отличаются друг от друга содержанием РНК и белков. После начала дробления эмбрион претерпевает довольно большое число клеточных делений, не увеличиваясь в объёме. Это вызвано тем, что в бластомерах происходит только репликация ДНК и синтез очень ограниченного количества белков, необходимых для клеточного деления. При этом используются запасные вещества, рибосомы и мРНК, накопленные в яйцеклетке ещё до оплодотворения, т. е. материнские.

NB Все процессы в клетках на ранних этапах эмбрионального развития зависят от работы материнских генов, а не от собственного генома зародыша.

У некоторых видов детерминация может происходить не под действием внутриклеточного импульса, как в приведённых примерах, а в результате действия условий внешней среды. Например, у крокодилов пол определяет температура в гнезде во время эмбрионального развития (рис. 176). Для развития самцов требуется очень узкий интервал температур: около 31—32 °С. При

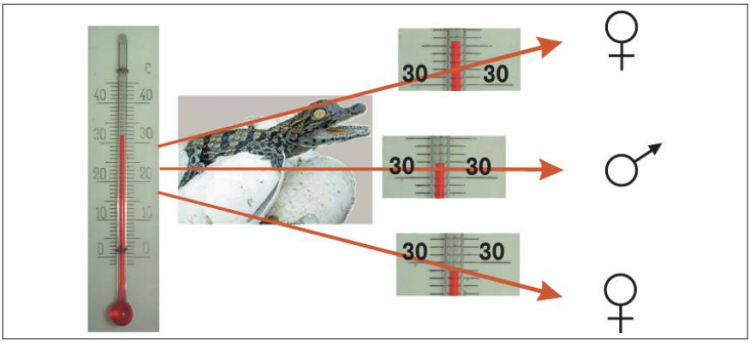


Рис. 176. Влияние температуры на определение пола у крокодилов

температуре ниже 31 °С или выше 35 °С из яиц вылупляются самки. Сходным образом определяется пол у черепах и некоторых ящериц.

Таким образом, в процессе детерминации благодаря действию факторов, внешних по отношению к геному, происходит программирование развития в определённом направлении. Реализация этого процесса и есть дифференцировка, в ходе которой клетки приобретают совокупность свойств, типичных для той или иной ткани или органа.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕНОВ. После того как судьба клетки определена в процессе детерминации, она дифференцируется — приобретает специфичные признаки, характерные для той или иной ткани. В организмах млекопитающих и птиц насчитывают более 200 типов клеток. Они отличаются друг от друга не только размерами или формой, но и тем, что в них синтезируются разные мРНК и белки. Другими словами, в дифференцированных клетках разных типов наблюдают **дифференциальную активность генов** — транскрипцию и трансляцию разных участков ДНК с разной генетической информацией. В одной и той же клетке в ходе индивидуального развития определённый ген в нужное время может включаться или выключаться.

Каким же образом происходит включение генов? «Включателями» генов у эукариот, как правило, служат особые белки — *транскрипционные факторы* (ТФ). Именно транскрипционные факторы и кодируются материнскими мРНК, запасёнными в яйцеклетке. Эти ТФ служат регуляторами, которые включают одни гены эмбриона и выключают другие. Первые активированные гены зародыша также кодируют факторы транскрипции. Таких уровней регуляции в эмбрионах бывает несколько. В результате изначально существующих различий в концентрациях ТФ в разных бластомерах включаются разные гены, и клетки разных участков эмбриона дают начало разным тканям.

Выключаются гены разными способами. Один из широко распространённых у эукариот механизмов **репрессии генов** (подавления их активности) — *метилирование азотистых оснований* в ДНК. Метилирование (присоединение метильной группы CH_3— к цитозину) представляет собой такую химическую модификацию молекулы ДНК, которая не нарушает смысла содержащейся в ней генетической информации.

NB Метилированные участки ДНК недоступны для действия РНК-полимеразы, т. е. не могут транскрибироваться. В результате гены, находящиеся в этих участках, оказываются выключенными. Метилирование обратимо, и отщепление метильных групп с помощью специального фермента восстанавливает активность гена.

Очень важно, что метилирование не нарушает комплементарности цитозина и гуанина и не препятствует репликации ДНК, поэтому репрессированное состояние гена может сохраняться в ряду клеточных поколений. Однако при образовании половых клеток ДНК деметилируется. Это и понятно — в гаметах должны работать другие гены. Новое метилирование происходит в разное время для разных генов — одни гены метилируются на стадии дробления зиготы, другие оказываются метилированными уже в зрелых гаметах. Оказалось также, что некоторые гены метилированы по-разному в яйцеклетках и в сперматозоидах.

Это означает, что из пары аллельных генов гетерозиготы проявится не доминантный, а тот, который получен, например, от матери (если репрессирован ген в сперматозоиде, а в яйцеклетке он работает) или от отца (если репрессирован ген в яйцеклетке). Это явление называют **геномным импринтингом** (от англ. *imprint* — оставлять отпечаток). Импринтингу подвергаются только некоторые гены. Как правило, это гены, работающие во время эмбрионального развития.

Метилирование цитозина и аденина встречается и у бактерий, однако у них оно используется не для регуляции работы генов, а для маркирования собственной ДНК, чтобы её можно было отличить от вирусной.

Более «радикальным» способом выключения генов является *перестройка структуры хроматина*. Вспомним, что в клетке ДНК намотана на нуклеосомы (см. § 19). Образующие их гистоны имеют выступающие за пределы нуклеосомы N-концы. Эти белковые «хвосты» могут подвергаться химической модификации, например ацетилированию. Нуклеосомы, в которых гистоны ацетилированы, представляют собой транскрипционно активную ДНК, так называемый **эухроматин**. Для выключения генов специальные ферменты деацетилируют гистоны. Затем гистоновые «хвосты» метилируются, и к ним присоединяются специальные белки. Это вызывает компактизацию хроматина, в котором ДНК становится недоступной для РНК-полимеразы. Это так называемый **гетерохроматин** — хроматин, гены в котором неактивны. Гетерохроматизация приводит в одновременному выключению протяжённых участков ДНК.

ДЕЙСТВИЕ ГЕНОВ В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ. В ходе эмбриогенеза не все гены начинают работать одновременно. Во время первых делений дробления геном

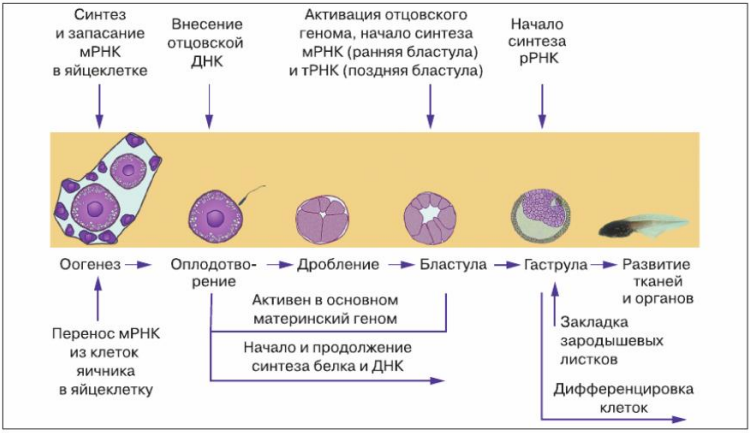


Рис. 177. Активность генов в ходе раннего эмбрионального развития лягушки

эмбриона вообще неактивен (т. е. не транскрибируется). На рисунке 177 показано, как изменяется активность генов в ходе раннего эмбрионального развития лягушки.

У различных организмов транскрипция активируется через разное время после начала дробления. Для лягушки этот период оценивается примерно в десять делений, а для мыши — в два деления. Первыми активируются гены, детерминирующие протекание основных метаболических процессов в клетке, или, как их иногда называют, гены «домашнего хозяйства». Позднее происходит постепенная активация генов, ответственных за тканеспецифичные функции, и начинают возникать стволовые клетки, из которых позднее разовьются отличающиеся друг от друга группы клеток, дающие начало органам и тканям.

ГОРМОНЫ И ДЕЙСТВИЕ ГЕНОВ. Исключительно важную роль в создании и поддержании определённого спектра активности генов играют гормоны и некоторые другие биологически активные вещества. Установлено, что гормоны выполняют роль *генетических индукторов*, т. е. обладают способностью включать различные гены. В результате в клетке нарабатывается какой-либо фермент или белок, имеющий иные, не ферментативные функции, например транскрипционный фактор. Таким образом клетка обретает способность выполнять определённую работу.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ ОРГАНИЗМАМИ: СИМБИОЗ И ПАРАЗИТИЗМ. Активность генов в ходе индивидуального развития может регулироваться не только за счёт сигналов, которые клетки этого организма подают друг другу (например, при помощи гормонов). В ряде случаев взаимодействующие организмы регулируют работу клеток друг друга. Например, азотфиксирующие бактерии группы ризобий способны синтезировать и выделять липосахариды, активирующие деление и дифференцировку клеток растений. При этом формируется специальный растительный орган (корневой клубенёк), который заселяют бактерии. В этом органе происходит фиксация азота и обмен азотсодержащими соединениями между растениями и симбиотическими бактериями.

Микроорганизмы, населяющие кишечник животных, — микробиом кишечника — могут выделять различные вещества, модулирующие работу генов в клетках своих хозяев. Это приводит к изменению метаболизма клеток и, возможно, влияет на пищевое поведение хозяина.

Попытки управлять хозяйским геномом характерны для паразитов: например, агробактерии, попадая в клетки растений, активируют гены, ответственные за клеточное деление. В результате заражённая клетка начинает активно делиться, что помогает бактериям эффективно размножаться. Сходным образом действуют некоторые вирусы животных. Например, вирус саркомы Рауса несёт ген, активирующий пролиферацию (быстрое деление) клеток, из-за чего заражение этим и некоторыми другими вирусами вызывает злокачественную трансформацию клеток и приводит к развитию опухолей.

Другая стратегия, которую паразиты используют для обеспечения оптимальных для себя условий, основана на угнетении иммунной системы хозяина за счёт активации определённой генетической программы. Например, паразитические насекомые наездники вводят в тела своих жертв вирусоподобные

частицы, которые, в отличие от обычных вирусов, не способны размножаться, но служат для доставки генов, кодирующих иммуносупрессоры. Таким образом, насекомые сначала взяли под свой контроль генетический аппарат древних вирусов, отключив у них возможность самостоятельно размножаться, а затем превратили эти вирусы в инструменты для перепрограммирования геномов организмов, на которых они паразитируют. Благодаря этому личинки наездников не подвергаются атаке иммунной системы хозяйского организма и могут беспрепятственно развиваться внутри него.

Вопросы и упражнения

1. Как вы думаете, почему эукариоты не смогли обойтись простыми и эффективными способами регуляции генов, свойственными прокариотам?
2. В чём заключается разница между понятиями «детерминация» и «дифференцировка»?
3. Как включаются и выключаются гены в ходе эмбриогенеза? Ответ оформите в виде таблицы или схемы.
4. Как меняется функционирование генома в ходе эмбрионального развития?

Точка зрения

5. Предложите гипотезу, объясняющую, почему собственные гены эмбриона не нужны для самых ранних стадий эмбриогенеза.

§53 Перестройки генома в онтогенезе

• Мобильные генетические элементы (МГЭ) • Ретротранспозоны

ПЕРЕСТРОЙКИ ГЕНОМА У ПРОКАРИОТ. Геном прокариот устроен проще, и генов у них меньше, чем у эукариот. У прокариот нет также такого этапа индивидуального развития, как эмбриогенез. Поэтому регуляция действия генов у них осуществляется значительно проще. Однако иногда у бактерий могут происходить довольно сложные перестройки генома, например при образовании спор в неблагоприятных условиях.

Гены, ненужные в нормальных условиях, но необходимые для образования эндоспор, в обычных условиях «разорваны» — в них вставлены участки ДНК длиной в несколько десятков тысяч пар оснований, в результате чего эти гены работать не могут. Когда возникает необходимость, внутренние участки с точностью до одного нуклеотида вырезаются специальным ферментом и происходит восстановление рамки считывания гена. Так, например, устроен ген фермента *нитрогеназы* у азотфиксирующих цианобактерий (эти многоклеточные прокариоты обладают способностью к примитивной дифференцировке). Нитрогеназа восстанавливает атмосферный азот до аммиака. Но кислород для этого фермента является ядом, поэтому фиксация азота осуществляется специализированными толстостенными клетками — *гетероцистами*, где кислорода нет. Эти клетки были вынуждены отказаться от фотосинтеза,

при котором кислород образуется. Ген нитрогеназы, существующий в обычных фотосинтезирующих клетках в «разорванном» виде, восстанавливается и может транскрибироваться только в этих специализированных клетках за счёт вырезания участков ДНК (рис. 178). Эти клетки снабжают азотом фотосинтезирующие клетки, в которых кислород всегда есть, а взамен получают углеводы, образующиеся при фотосинтезе.

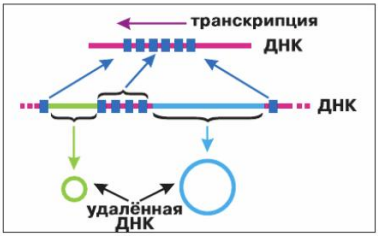


Рис. 178. Восстановление рамки считывания в геноме цианобактерии с помощью вырезания участков ДНК

ПЕРЕСТРОЙКИ ГЕНОМА В ОНТОГЕНЕЗЕ ЭУКАРИОТ. У эукариот регуляция активности генов в онтогенезе осуществляется разными путями, одним из которых также служат геномные перестройки, но значительно более сложные, чем у прокариот.

Дифференцированные клетки используют только небольшую часть генетической информации, содержащейся в ДНК. Остальная часть генома оказывается «лишней». В некоторых случаях эта «лишняя» ДНК просто удаляется из клетки — происходит перестройка генома.

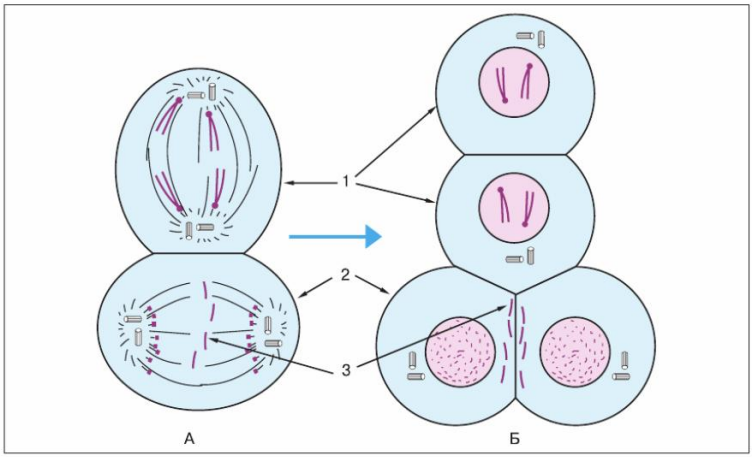


Рис. 179. Удаление части ДНК во время дробления зародыша лошадиной аскариды:
А — стадия двух бластомеров; *Б* — стадия четырёх бластомеров. *1* — клетки — предшественники половых клеток; *2* — клетки — предшественники соматических клеток; *3* — удаляемая ДНК

У некоторых червей и членистоногих генетический материал полностью сохраняется только в генеративных клетках (клетках, принимающих участие в процессе размножения). У лошадиной аскариды, например, в ходе эмбрионального развития происходит удаление части ДНК. У этого животного зигота и клетки — предшественники половых клеток имеют всего две очень крупные хромосомы. Уже в ходе второго деления дробления в том бластомере зародыша, который является предшественником всех соматических клеток будущего организма, эти огромные хромосомы распадаются на множество фрагментов. Около 85% ДНК не отходит к полюсам клетки во время анафазы и уничтожается ферментами. Оставшиеся фрагменты с помощью теломеразы «обзаводятся» теломерами и становятся маленькими самостоятельными хромосомами (рис. 179). В результате в соматических клетках оказывается всего около 15% того генетического материала, который был в зиготе. В тех клетках, из которых будут развиваться гаметы, остаются две большие хромосомы с полной генетической информацией.

У одноклеточных двухъядерных эукариот — инфузорий на соматические и генеративные дифференцируются не клетки, а ядра, причём в соматическом ядре удаляется бóльшая (до 95%) часть ДНК. Оставшаяся ДНК разрезается на гены, к которым с помощью теломеразы добавляются теломеры. Такие отдельные интенсивно работающие гены-хромосомы не передаются потомству. При размножении инфузории дочерним клеткам передаётся ДНК, сохранённая в генеративном ядре (см. § 35 в первой части учебника).

Удаление ДНК иногда происходит и у млекопитающих, хотя и в меньших масштабах. Например, при дифференцировке кроветворных клеток в эритроци-

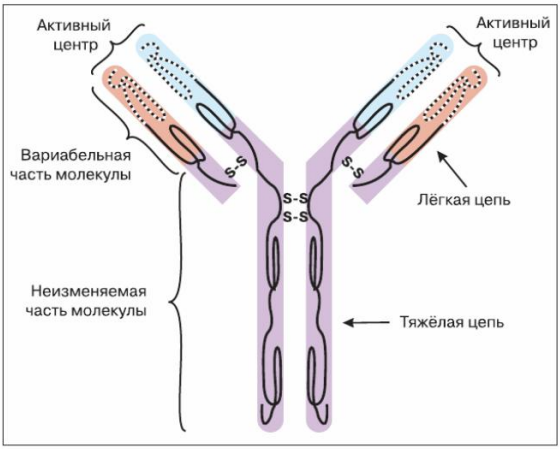


Рис. 180. Строение молекулы иммуноглобулина

ты из них полностью удаляется ядро вместе с ДНК. Тромбоциты также не содержат ДНК. Нет ядра и в клетках, из которых состоит хрусталик глаза.

ИММУНОГЛОБУЛИНОВЫЕ ГЕНЫ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ. Перестройки генома могут быть использованы клетками не только для необратимого выключения части генома, но и наоборот, для включения генов, как мы видели на примере гена нитрогеназы у цианобактерий. Наиболее сложные изменения генома происходят у млекопитающих при формировании механизмов иммунитета.

В § 30 вы познакомились с ролью антител в защите организма от проникновения чужеродных агентов. *Антитела* представляют собой белки-иммуноглобулины с четвертичной структурой. Молекула каждого иммуноглобулина состоит из двух лёгких и двух тяжёлых полипептидных цепей (рис. 180). Каждая из этих четырёх цепей, в свою очередь, состоит из двух участков — неизменяемого, одинакового у всех молекул, и вариабельного, т. е. изменяемого, различающегося у разных антител. Вариабельные участки образуют *активный центр* антитела, который взаимодействует с антигеном и связывает его. Именно пространственная структура активного центра создаёт необычайное разнообразие антител, которое может достигать нескольких миллионов. Геном же млекопитающих содержит всего около 23 тыс. генов.

Каким же образом можно закодировать такое многообразие? Дело в том, что в клетках млекопитающих работоспособных генов иммуноглобулинов вообще нет, а есть только их отдельные участки, лежащие на некотором расстоянии друг от друга (рис. 181). При созревании клеток — предшественниц лимфоци-

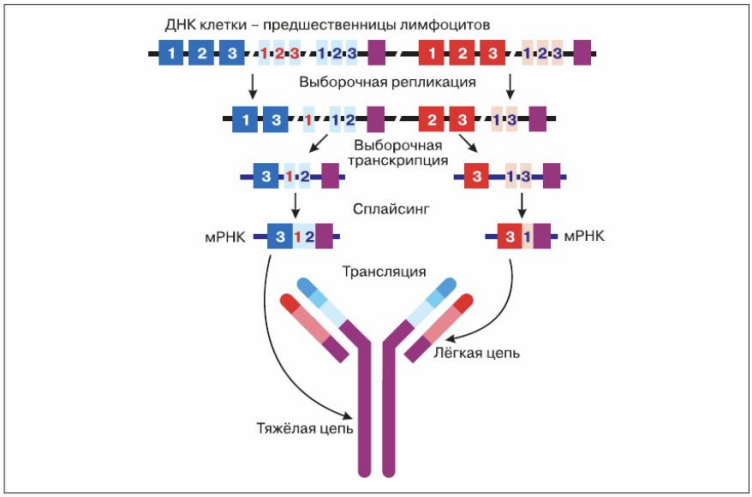


Рис. 181. Образование разнообразия антител с помощью перестроек ДНК при созревании лимфоцитов

тов в костном мозге или в тимусе (вилочковой железе) происходит «сборка» генов из имеющихся «заготовок». Специальные ферменты удаляют последовательности нуклеотидов между блоками вместе с некоторыми блоками, а оставшиеся блоки сшивают вместе. Выбор блоков, которые будут удалены, происходит случайно. В результате получаются клетки, каждая из которых содержит уже готовые гены лёгких и тяжёлых цепей иммуноглобулинов, отличающиеся от генов других клеток. Для каждой из цепей возможно более тысячи вариантов сочетаний блоков. Поэтому в одном организме число клеток с разными вариантами генов иммуноглобулинов превышает несколько миллионов. При этом количество клеток с одинаковыми генами (потомков одной клетки-родоначальницы) невелико, но в случае, когда потребуются антитела определённой специфичности, клетки с соответствующим геном быстро размножатся.

Мутационный процесс создаёт дополнительный источник разнообразия структуры антител. Кроме того, лимфоцит с уже «готовыми», собранными генами может синтезировать несколько различных антител, так как выбор блоков осуществляется и на стадии транскрипции, и на стадии сплайсинга мРНК. Поэтому для каждого поступающего в организм антигена находится лимфоцит, синтезирующий подходящее антитело, даже если организм с этим антигеном раньше не встречался.

НЕЗАПРОГРАММИРОВАННЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ ГЕНОМА. Менять функционирование генов могут также случайные перестройки генома, не запрограммированные в нём. К таким перестройкам относят хромосомные мутации и перемещения участков хромосом — **мобильных генетических элементов** (МГЭ).

NB Перемещения мобильных генетических элементов в настоящее время тоже относят к мутациям.

Мобильные генетические элементы обнаружены у всех живых организмов. У эукариот они могут составлять до 50% всего генома клетки.

Из истории науки

Ещё в середине XX в. американский цитогенетик Барбара Мак-Клинток в результате генетических исследований кукурузы обнаружила возможность перемещения некоторых участков хромосом с одной хромосомы на другую. При этом изменялось функционирование генов, расположенных рядом с перемещённым участком. К настоящему времени установлено, что перемещаться могут не любые участки хромосом, а имеющие определённую структуру. В 1983 г. Б. Мак-Клинток стала лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине за открытие мобильных генетических элементов.

Мобильные генетические элементы эукариот образуют несколько семейств, различающихся особенностями строения и способами перемещения. Общей их чертой является наличие гена, который кодирует фермент, осуществляющий перемещение элемента. Некоторые из них, так называемые **ретротранспозоны**, так же как и ретровирусы, содержат ген фермента *обратной транскриптазы*

(см. § 20). Благодаря этому ферменту они способны размножаться. Находящаяся в составе хромосомы копия МГЭ удваивается в процессе репликации клеточной ДНК. Кроме того, с использованием обратной транскриптазы МГЭ осуществляет синтез своих копий по матрице мРНК, образующихся в результате работы клеточных РНК-полимераз. Полученные копии встраиваются в другие участки ДНК, увеличивая таким образом количество копий МГЭ на геном.

NB В отличие от ретровирусов, ретротранспозоны не имеют генов, кодирующих белки капсида, и поэтому не образуют инфекционных вирусных частиц.

Гены мобильного генетического элемента, так же как и геномные гены, имеют промоторы, терминаторы и последовательности, обеспечивающие сплайсинг. Встраиваясь в геном, МГЭ приносит с собой и эти регуляторные элементы. Сильный промотор элемента может заставить транскрибироваться расположенный рядом клеточный ген, который в норме «молчит», т. е. включить выключенный ген. Терминатор встроившегося в ген элемента может прервать транскрипцию, в результате чего не образуется полная мРНК, т. е. выключить работающий ген. Принадлежащие элементу сигналы сплайсинга могут привести к образованию новых, несвойственных организму белков.

Перемещающиеся МГЭ часто оставляют следы своего присутствия — часть нуклеотидных последовательностей на месте, откуда они удалились. Иногда, наоборот, они прихватывают часть клеточной генетической информации, перенося её на новое место или даже в клетки другого организма. Считают, что такой *горизонтальный перенос генетической информации* (в отличие от вертикального — от родителей к детям) между особями разных, даже весьма далёких друг от друга видов играл немалую роль в эволюции.

Известно, что подвижность мобильных генетических элементов может резко усиливаться при неблагоприятных условиях. Это приводит к увеличению изменчивости, что может иметь приспособительное значение.

Вопросы и упражнения

1. У прокариот нет эмбрионального периода. А есть ли у них дифференцировка?
2. Как вы думаете, почему в геноме изначально запрограммированы его перестройки? Какое значение имеют запрограммированные перестройки генома для прокариот?
3. Почему организм человека может ответить синтезом антител на попадание любого антигена, даже если такого антигена ранее не существовало в природе?
4. Как вы думаете, для чего сохраняются две большие хромосомы в зародышевых клетках аскариды, если в них нет генов, нужных для развития и функционирования взрослого организма?
5. Как мобильные генетические элементы изменяют своё положение в геноме?

Точка зрения

6. Некоторое время назад считали, что мобильные генетические элементы являются «эгоистичной ДНК», «геномным паразитом». Как вы думаете, верно ли это? Ответ поясните.

§54 Проявление генов в онтогенезе

• Экспрессивность • Гены-модификаторы • Пенетрантность • Плейотропное действие генов • Рецессивное летальное действие гена

ЭКСПРЕССИВНОСТЬ. Степень фенотипического проявления одного и того же гена может очень сильно различаться у особей одного вида. Это обусловлено главным образом влиянием генотипа данного организма. Известный отечественный генетик Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский (1900—1981) предложил называть изменчивость фенотипического выражения признака **экспрессивностью.** Степень фенотипической изменчивости многих мутантных генов велика и зависит как от **генов-модификаторов** (генов, которые влияют на фенотипическое проявление и/или экспрессию других генов), так и от условий внешней среды (см. § 51). Например, проявление признака «зачаточные крылья» у дрозофилы сильно зависит от температуры, при которой протекает развитие личинок и куколок.

Примером может служить изменчивость белой пятнистости у млекопитающих, которая определяется влиянием генов-модификаторов на основной ген пегости (рис. 182).

ПЕНЕТРАНТНОСТЬ. Сложные взаимодействия генов, особенности регуляции активности генов могут приводить к тому, что даже доминантные гены не всегда проявляются в фенотипе. Например, если доминантный ген подвергся геномному импринтингу у одного из родителей, у гетерозиготного потомка он не проявится, а фенотип будет соответствовать рецессивному аллелю. Препятствовать проявлению доминантного гена в фенотипе может и действие генов-модификаторов, и влияние внешней среды. Н. В. Тимофеев-Ресовский ввёл понятие **пенетрантности** — способности гена проявляться в фенотипе. Пенетрантность измеряют по проценту особей с генотипом, проявляющим данный мутантный фенотип. Это значит, что если 80 особей из 100 с генотипом *Aa* имеют доминантный фенотип, то пенетрантность гена *A* у гетерозигот равна 80%. На рисунке 183 представлены мыши, гетерозиготные по доминантному гену *Fu*, вызыва-



Рис. 182. Изменчивость по выраженности белой пятнистости у чёрно-белого скота (пример изменчивой экспрессивности генов)

ющему искривление хвоста; одна из них имеет мутантный фенотип, другая — нормальный.

Пенетрантность генов может колебаться в широких пределах. Некоторые гены обладают полной (стопроцентной) пенетрантностью. У человека, например, к таковым принадлежат ген тёмной окраски радужной оболочки глаз и его рецессивный аллель, детерминирующий появление светлой окраски, которые всегда проявляются в строгом соответствии с менделевскими закономерностями.

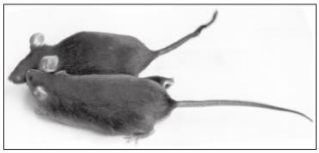


Рис. 183. Пример неполной пенетрантности гена — две мыши, имеющие одинаковый генотип (гетерозиготы по доминантному гену *Fu*, вызывающему искривление хвоста), но различающиеся по фенотипу

ПЛЕЙОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЕНОВ. Изучая законы Менделя, мы исходили из представления, что одному гену соответствует один признак. Это упрощённое представление помогло нам выявить основные закономерности наследственности. Однако, как правило, один ген влияет на формирование сразу нескольких признаков. Такое действие гена называют **множественным** или **плейотропным** (от греч. *pleion* — множество и *tropos* — направление). Причины плейотропии понятны: продукты транскрипции многих генов используются в разных биохимических реакциях и в различных переплетающихся друг с другом процессах развития и роста.

По способности оказывать плейотропное действие гены резко отличаются друг от друга. Не всегда просто установить, от чего это зависит, хотя можно указать как минимум одну важную причину. Это раннее включение гена в ходе индивидуального развития, благодаря чему многие процессы, протекающие позднее, испытывают на себе влияние данного гена.

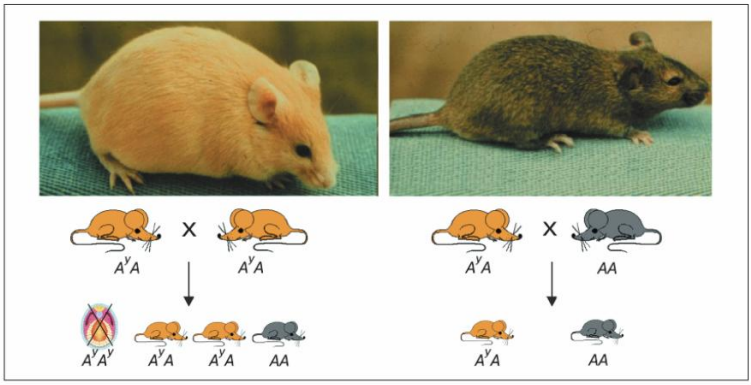


Рис. 184. Рецессивное летальное действие доминантного гена жёлтой окраски A^y

NB Как правило, чем раньше включается ген во время эмбриогенеза, тем на большее число разных признаков он может повлиять.

Очень многие мутации, как вы знаете, приводят к «порче» гена, в результате чего продукт этого гена не синтезируется или синтезируется неправильно. Так как продукт гена чаще всего используется во многих биохимических реакциях, то его отсутствие часто приводит к уменьшению жизнеспособности. В случае полной нежизнеспособности мутантных организмов говорят о **рецессивном летальном действии гена**.

Существует много доминантных мутаций, определяющих наличие у гетерозиготного организма резко отличающегося от нормы фенотипа, а в гомозиготном состоянии обладающих летальным действием (рис. 184). Мутация «жёлтая мышь», входящая в серию множественных аллелей, доминантна по отношению к «дикой» серой окраске, которая появляется в результате смешения в волосе чёрного и жёлтого пигментов. У гетерозиготных по этой мутации мышей нарушен синтез чёрного пигмента, а у гомозигот есть и другие нарушения. В результате этих нарушений у гомозигот уже на стадии гаструлы образуется слишком мало клеток мезодермы, и эмбрионы погибают. Другим примером доминантного гена с рецессивным летальным действием служит аллель платиновой окраски лисиц (см. § 42).

Вопросы и упражнения

1. На основе содержания параграфа дайте определение понятий: пенетрантность, экспрессивность, плейотропия, летальное действие гена.
2. Чем можно объяснить тот факт, что доминантный признак не всегда проявляется в фенотипе гетерозиготы?
3. Чем можно объяснить, что некоторые доминантные признаки не встречаются в гомозиготном состоянии?
4. Как вы понимаете высказывание, что признак определяется не одним геном, а всем генотипом и влиянием среды?

Задачи

5. У дрозофилы доминантный ген *N* приводит к появлению вырезки на крыльях. При скрещивании самки с вырезкой с нормальным самцом было получено следующее потомство: самок — 98 нормальных, 102 с вырезкой; самцов — 108 нормальных. Как наследуется данный признак? Объясните расщепление в потомстве.
6. Генетики установили, что заболевание синдром Марфана обусловлено доминантным аллелем, находящимся в аутосоме. Пенетрантность этого аллеля у гомозигот — 100 %, у гетерозигот — 30 %. Мужчина с синдромом Марфана, среди родственников которого эта болезнь изредка встречалась, женат на женщине, в роду которой подобные заболевания не отмечались никогда. Супруги опасаются, что их дети тоже могут быть больны. Какова вероятность этого?

Точка зрения

7. У кошек наблюдают явление доминантного эпистаза — подавление доминантным аллелем *W* развития любой окраски, кроме белой. Это связано с дефектом дифференцировки нервной ткани, в которой во время эмбриогенеза закладываются

меланоциты, потом расселяющиеся по организму. Нарушение миграции меланоцитов и приводит к возникновению белой окраски. Однако этот ген обладает и другими проявлениями — такие кошки в 40 % случаев бывают глухими и в 70 % случаев имеют голубые глаза. Какие типы проявления гена здесь описаны? Предложите гипотезу, объясняющую, каким образом могут быть связаны такие разные признаки, как окраска и глухота.

§55 Наследование дифференцированного состояния клеток. Химерные и трансгенные организмы

• Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) • Клонирование • Химерные организмы • Трансгенез • Трансгенные организмы • Обратная генетика

УСТОЙЧИВОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО СОСТОЯНИЯ КЛЕТОК. Свойства, приобретаемые клетками в процессе дифференцировки, очень стабильны и наследуются последующими клеточными поколениями, если эти клетки, конечно, сохранили способность делиться. Дело в том, что очень многие дифференцированные клетки утрачивают способность к размножению, причём это касается не только, например, утративших свои ядра эритроцитов млекопитающих, но и многих клеток, сохранивших всю генетическую информацию. Однако некоторые дифференцированные клетки сохраняют способность к размножению. При появлении определённых стимулов (гормоны, антигены) они могут начать делиться. При этом они способны передавать своим потомкам состояние дифференцированности, т. е. «рисунок», образец дифференциальной активности генов, характерный именно для этого типа клеток. Это явление наглядно прослеживается при культивировании клеток. Клетки эпителия печени, соединительной ткани и др. в искусственных условиях долго продолжают делиться, сохраняя характерную форму. Культивируемые клетки сетчатки глаза длительное время не утрачивают способность нарабатывать светочувствительный пигмент.

У животных даже стволовые клетки являются частично дифференцированными. Поэтому в естественных условиях из стволовой клетки костного мозга в организме образуются именно клетки крови, а из стволовых клеток печени — гепатоциты.

ОБРАТИМОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО СОСТОЯНИЯ КЛЕТОК. Специфический профиль дифференциальной активности генов может изменяться, и тогда клетка потеряет состояние дифференцированности. Так, в процессе образования половых клеток в них, как правило, стирается информация об активности одних и неактивности других генов, т. е. метилированные участки ДНК и гистонов деметилируются.

КЛОНИРОВАНИЕ. Обеспечить развитие полноценного организма животного из дифференцированной клетки в искусственных условиях удаётся с помо-

щью клонирования. Для этого выделяют соматическую клетку и объединяют её с яйцеклеткой, предварительно лишённой собственного ядра. Из получившейся диплоидной «зиготы» может развиться нормальное животное. Эту процедуру называют **клонированием** — получением генетически идентичных особей путём бесполого размножения. Именно таким путём была получена знаменитая овца Долли (рис. 185).

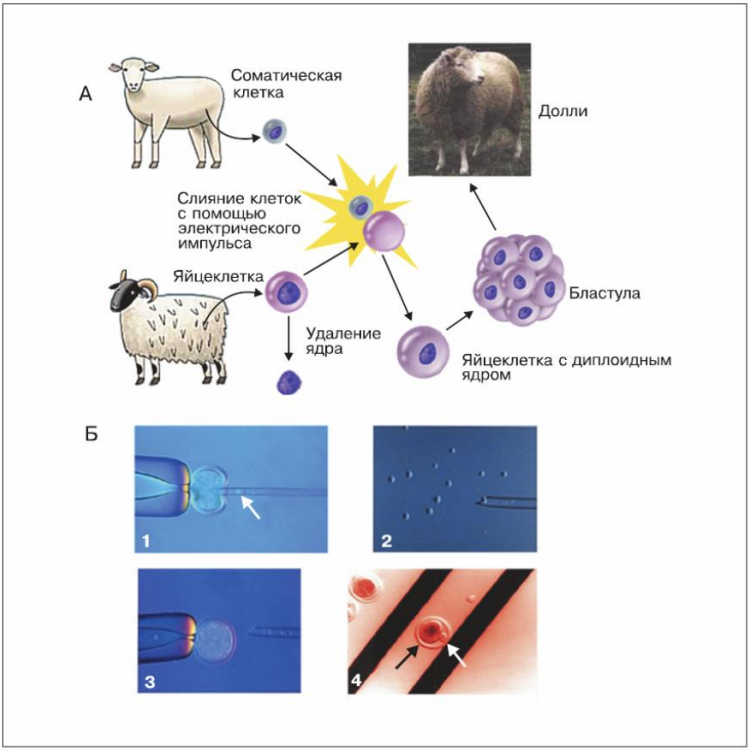


Рис. 185. Клонирование млекопитающих: *А* — схема получения клонированной овцы Долли; *Б* — фотографии стадий замены ядра в яйцеклетке.
1 — удаление материнского ядра из яйцеклетки; стрелкой указано удаляемое ядро в микропипетке; *2* — отдельные клетки, выделенные из молочной железы; *3* — введение соматической клетки под оболочку лишённой ядра яйцеклетки; *4* — яйцеклетка (чёрная стрелка) и соматическая клетка (белая стрелка) в общей оболочке между двумя электродами перед электрическим импульсом

Из истории науки

В 2006 г. японскому учёному Синъя Яманаке удалось сделать принципиально важную вещь — репрограммировать обычные дифференцированные соматические клетки, превратив их в так называемые плюрипотентные. Это недифференцированные стволовые клетки, способные дифференцироваться в клетки любых тканей. В плюрипотентных клетках работают особые транскрипционные факторы, поддерживающие недифференцированное состояние клетки. Прекращение их синтеза ведёт к дифференцировке. В дифференцированных клетках гены этих транскрипционных факторов необратимо выключены. С помощью генно-инженерных методов Яманака ввёл в культивируемые клетки кожи работающие гены этих транскрипционных факторов. Это привело к дифференцировке клеток и превращению их в недифференцированные стволовые. Такие клетки назвали **индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками** (ИПСК). Уже в 2012 г., всего через шесть лет (что случается очень редко), за эту работу была присуждена Нобелевская премия.

Нужно, однако, иметь в виду, что получаемые искусственно клоны животных в строгом смысле слова клонами не являются. Дело в том, что митохондриальные геномы у них разные, поэтому их нельзя назвать генетически идентичными. Различия есть и в содержании питательных и сигнальных веществ в цитоплазме клетки, из которой они развиваются. Различаются и условия, в которых развивается эмбрион, — возраст, уровень гормонов, особенности функционирования организма матери. Всё это может внести изменения в «рисунок» дифференциальной активности генов.

В возрасте четырёх лет у овцы Долли стали проявляться признаки раннего старения, что неудивительно — ведь она происходила не из «бессмертной» яйцеклетки, а из обычной, взятой у шестилетней овцы соматической клетки, в которой не работает фермент теломераза. Исследование ДНК Долли показало, что длина теломер у неё значительно меньше, чем у нормальных овец её возраста. Другими словами, её ДНК была более «старой», чем она сама. В результате Долли прожила шесть лет — это вдвое меньше нормальной продолжительности жизни овец.

Клоны очень широко распространены среди растений, например это все вегетативно размножаемые сорта. У животных это явление встречается значительно реже. У млекопитающих природными клонами являются так называемые монозиготные близнецы, которые происходят из одной оплодотворённой яйцеклетки в результате разделения зародыша на самых ранних стадиях дробления. Например, у американского броненосца всегда рождается по четыре монозиготных близнеца. Разделение зародыша на стадии четырёх бластомеров на самостоятельные зародыши — нормальное явление для этого млекопитающего.

Клонирование млекопитающих — уникальный инструмент изучения механизмов дифференцировки и регуляции активности генов в ходе индивидуального развития.



Рис. 186. Химерные растения: мозаичная окраска листьев в результате внеядерных мутаций (*слева*); вегетативно размножаемый химерный сорт узамбарской фиалки (*справа*)

ХИМЕРЫ. Возможность глубже понять роль генов в дифференцировке клеток и в регуляции взаимодействий между клетками в процессе развития дают химерные и трансгенные организмы. **Химерными организмами** или **химерами** называют организмы, состоящие из генетически различных клеток и тканей. В природе химерные организмы чаще всего возникают в результате соматиче -

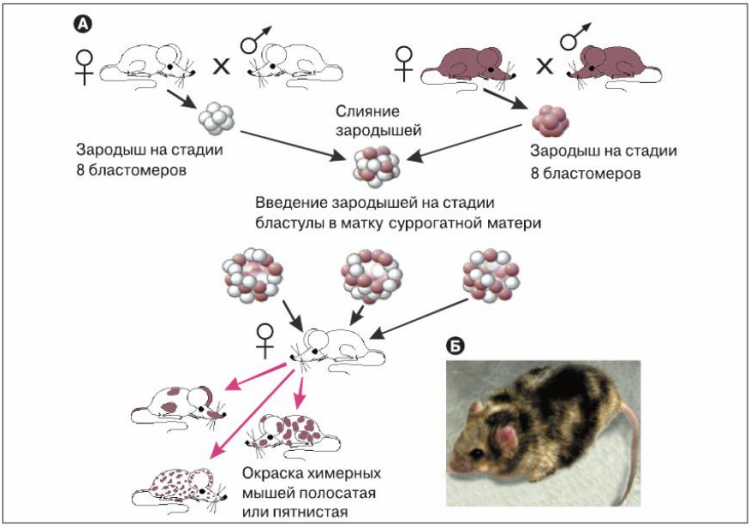


Рис. 187. Получение химерных животных:
А — схема получения химерных мышей; *Б* — химерная мышь

ских мутаций, т. е. мутаций, происходящих во всех клетках тела, кроме половых. Химерным организмам свойственно мозаичное проявление признаков, определяемых генами, затронутыми такой мутацией. Химерными являются пестролистные растения — одни клетки у них содержат нормальные хлоропласты или митохондрии, а другие — мутантные (рис. 186). В результате прививок также возникают химерные растения, так как они состоят из разных растений.

Химерные животные — это генетические мозаики, образующиеся в результате объединения эмбрионов с разными генотипами (рис. 187). Принцип получения химер сводится главным образом к выделению двух или большего числа ранних зародышей и их слиянию. В том случае, когда в генотипе зародышей, использованных для создания химеры, есть различия по ряду характеристик, удаётся проследить судьбу клеток обоих типов. С помощью химерных мышей был, например, решён вопрос о возникновении многоядерных клеток (синцития) поперечно-полосатых мышц. Теоретически можно допустить два варианта их возникновения. Один может быть результатом многократных делений ядер без деления цитоплазмы, другой вариант связан со слиянием одноядерных клеток. Используя химерных мышей и специальные методы анализа ферментов, учёные доказали, что многоядерные клетки — результат слияния одноядерных клеток.

Изучение химерных животных позволяет решать сложные проблемы генетики и эмбриологии.

ТРАНСГЕННЫЕ ОРГАНИЗМЫ. Развитие генной инженерии создало принципиально новую основу для конструирования последовательностей ДНК, необходимых исследователю. Успехи в области экспериментальной эмбриологии позволили создать методы **трансгенеза** — введения трансгенов (чужеродных генов или искусственно созданных фрагментов ДНК) в ядра яйцеклеток или сперматозоидов. В результате возникла возможность получения **трансгенных животных**, т. е. животных, несущих в своём геноме чужеродные гены. Одним из первых примеров успешного создания трансгенных животных было получение мышей, в геном которых встроен ген гормона роста крысы. Такие трансгенные мыши росли быстро и достигали размеров, существенно превышающих размеры контрольных животных (рис. 188).

Трансгенных животных с встроенными генами человека используют в качестве «биореакторов» для получения человеческих белков, необходимых при лечении некоторых заболеваний. На рисунке 189 представлена схема получения такой трансгенной клонированной овцы Полли, родившейся в Шотландии в 1997 г. Из клеток человека с помощью методов генной инженерии был выделен и размножен ген, кодирующий очень важный белок, — фактор свёртываемости крови IX. Его отсутствие, обусловленное мутацией, служит причиной гемофилии. Фрагменты ДНК, содержащие этот ген, были введены в ядра культивируемых соматических клеток овцы. После того как специальными методами

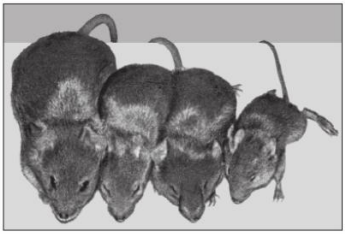


Рис. 188. Мышь, в геном которой встроен ген гормона роста крысы (*крайняя слева*)

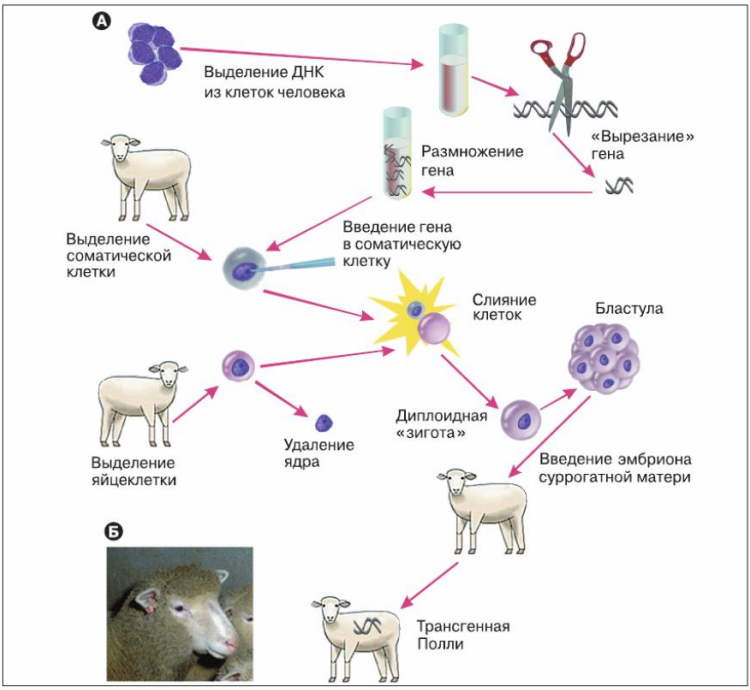


Рис. 189. Схема получения трансгенного животного:
А — схема опыта по введению гена фактора свёртываемости крови IX в геном овцы и получению трансгенной клонированной овцы Полли; *Б* — овца Полли

определили, что ген встроился в ДНК некоторых клеток, и выделили эти клетки из культуры, они были использованы для получения клонированных животных уже известным нам способом. В результате родилась овца Полли, которая содержала в своём геноме человеческий ген.

Однако ввести ген — это ещё не всё, его нужно заставить работать (экспрессироваться), т. е. транскрибироваться и транслироваться. Вы уже знаете, что далеко не все гены работают во всех клетках. Поэтому, прежде чем вводить ген в геном животного, создают искусственную конструкцию — к гену присоединяют промотор от другого гена, про который известно, что он экспрессируется в нужной ткани. У Полли введённый ген (трансген) заставили экспрессироваться в молочной железе. Это означает, что белок, кодируемый этим геном, синте-

зируется клетками молочной железы и входит в состав молока. Из молока белок несложно выделить и использовать для лечения больных гемофилией. Белка, полученного из молока Полли, хватило для лечения всех детей-гемофиликов Шотландии. Получение с помощью трансгенных животных других веществ (гормонов, ферментов), необходимых для лечения больных, — важное направление в развитии медицинской науки. Трансгенных животных используют и для решения чисто научных задач.

Японские учёные получили трансгенных мышей, в геном которых встроен выделенный из морских животных ген, кодирующий светящийся белок. Этот белок флуоресцирует зелёным светом под действием ультрафиолетового излучения. В использованную учёными конструкцию, кроме самого гена, входил промотор от гена белка актина. Ген актина является геном «домашнего хозяйства» и поэтому экспрессируется во всех клетках организма. У полученных мышей в ультрафиолете зелёным светом светятся все ткани, кроме эритроцитов и волос. Конечно, этих мышей получали не ради зелёного свечения. За трансгенными клетками этих мышей очень легко следить, например при изучении взаимодействия клеток в экспериментах по пересадке тканей и органов, при получении химерных животных и т. д.

Использование трансгенеза сделало возможной так называемую **обратную генетику**. Дело в том, что расшифровка геномов многих животных и человека позволила прочитать последовательность нуклеотидов многих генов, но выяснять функции этих генов часто очень сложно. Современные методы дали возможность направленного изменения интересующего исследователя гена в искусственных условиях, введения этого гена в геном яйцеклетки экспериментального животного, клонирования такого мутанта и изучения фенотипических последствий такой мутации.

Важным применением этого экспериментального подхода является изучение функционирования какого-либо гена, связанного с наследственным заболеванием человека, в организме трансгенного животного, ведь на человеке такие исследования проводить нельзя. Получение трансгенных животных — моделей наследственных дефектов человека для разработки способов их коррекции стало одним из самых многообещающих направлений в разработке методов исправления испорченных мутациями генов. Учёным уже удалось создать мышь с серповидноклеточной анемией и вылечить её с помощью трансгенеза.

Очень важной задачей, которая, по-видимому, будет решена в недалёком будущем, является получение трансгенных животных (скорее всего, свиней), модифицированных таким образом, что их клетки не будут восприниматься организмом человека как чужеродные. Такие животные смогут обеспечить органами для пересадки всех нуждающихся в этом больных.

Трансгенные растения используются не только (и не столько) для получения пищевых продуктов. Оказалось, что некоторые белки животного происхождения могут синтезироваться клетками растений более эффективно, чем клетками бактерий. В 1989 г. удалось получить растения табака, которые синтезировали сложный белок с четвертичной структурой — иммуноглобулин. Были

получены два трансгенных растения — одно с геном одной субъединицы, другое — с геном другой. Потом эти растения скрестили и получили растения, которые синтезировали обе субъединицы, причём в достаточно большом количестве. Главное, что эти субъединицы собирались в функциональный белок прямо в клетках растения.

Можно заставить растения не только синтезировать готовые антитела, но и производить вакцины, представляющие собой какой-либо из белков инфекционного агента, — иммунитет они вызывают, а опасности развития инфекции нет, так как нет вирусных или бактериальных генов. Первые растения табака и картофеля, продуцирующие поверхностный антиген вируса гепатита, были получены в начале 90-х гг. прошлого века. В настоящее время на разных стадиях клинических испытаний находятся десятки растительных вакцин — против гепатита, СПИДа, бешенства, холеры и других болезней. Методы получения трансгенных растений будут рассмотрены в § 68.

Вопросы и упражнения

1. Как вы думаете, какие клетки организма неспособны вернуться в недифференцированное состояние?
2. Какие организмы называют клонами? Встречаются ли клоны в природе? Приведите примеры.
3. Какие практические и научные задачи можно решать с помощью клонирования трансгенных животных?
4. В древнегреческих мифах Химерой называли чудовище с головой льва, туловищем козы и хвостом в виде змеи. Какие организмы называют химерами в настоящее время? Подумайте, возможно ли возникновение химерного животного естественным путём.

Планирование эксперимента

5. Учёные Оксфордского университета обследовали семью, в которой в трёх поколениях наблюдался признак, выражавшийся в затруднении членораздельного произнесения слов, хотя умственное развитие людей было нормальным. Изучение их генома показало наличие мутации в гене, обозначаемом *FOXP2*. Предложите схему экспериментальной проверки гипотезы о том, что этот ген действительно связан со способностью к правильному произнесению звуков. Используйте все современные методы, которые сочтёте нужными, но объясните их применение.

§56 Генетические основы поведения

• **Поведение**

Один из наиболее сложных признаков живых организмов — поведение. **Поведением** называют присущую животным способность изменять свои действия, реагируя на различные воздействия внешних или внутренних факторов. Благодаря поведению в значительной степени осуществляется приспособление к постоянно меняющимся условиям существования.

Очень многие простые, а иногда и сложные формы поведения являются проявлением действия определённых генов. В качестве примера относительно простых форм поведения можно привести безусловные рефлексы, когда какой-либо поведенческий акт является врождённым, осуществляется строго по генетической программе и не требует тренировки. Однако в большинстве случаев сложное поведение складывается как из врождённых поведенческих реакций, так и из действий, обусловленных обучением. Сама способность к обучению также зависит как от генотипа, так и от влияния среды, в которой развивался организм.

ОЛИГОГЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОВЕДЕНИЯ. Как оказалось, даже довольно сложные последовательности поведенческих актов могут определяться очень небольшим количеством генов, т. е. являются **олигогенными**. При изучении причин болезни пчёл — так называемой личиночной гнили обнаружили, что пчёлы из семей, устойчивых к этому заболеванию, находят ячейки с больными личинками, распечатывают их и выбрасывают погибших личинок из улья. Если пчёлы неспособны к этому комплексу поведенческих реакций, пчелиная семья оказывается под угрозой распространения инфекционной болезни, так как погибшие личинки остаются в улье. Оказалось, что эти особенности поведения пчёл определяются всего двумя генами и наследуются по схеме обычного дигибридного скрещивания. Способность обнаруживать и распечатывать ячейки с погибшими личинками определяется рецессивным геном *a*, а выбрасывать мёртвых личинок — рецессивным геном *b*. Таким образом, пчёлы с генотипом *aaB–* только распечатывают дефектные ячейки, но не выбрасывают личинок. Пчёлы с генотипом *A–bb* не могут найти такие ячейки, но если экспериментатор сам их найдёт и распечатает, то пчёлы тут же выбросят мёртвых личинок. Только пчёлы с генотипом *aabb* способны выполнить оба действия, и такие пчелиные семьи устойчивы к заболеванию. Двумя генами определяется и поведение пчёл — сборщиц нектара и пыльцы: пчёлы с одним генотипом всегда приносят больше пищи, чем обладатели другого генотипа.

Моногенное или олигогенное наследование было продемонстрировано и для некоторых сложных форм поведения млекопитающих. Американские генетики изучили наследование комплекса поведенческих реакций, свойственных разным породам собак. Были взяты две контрастные породы — басенджи и американские кокер-спаниели (рис. 190). Басенджи — охотничья порода собак некоторых африканских племён. Эти собаки весьма агрессивны и по многим признакам похожи на диких животных. Их щенки сопротивляются попыткам взять их на руки, надеть поводок, пытаются укусить. Кокер-спаниели, наоборот, совершенно неагрессивны. Гибриды между этими породами оказались похожими по поведению на басенджи. Наблюдавшаяся



Рис. 190 Кокер-спаниель и басенджи



Рис. 191. Представители разных линий лисиц — ручная, агрессивная и трусливая

во втором поколении картина расщепления показала, ч то «дикость» басенджи контролируется всего одним доминантным геном.

ОТБОР ПО ПОВЕДЕНИЮ. Далеко не всегда удаётся легко установить, как наследуется та или иная поведенческая реакция. Когда признак является полигенным и его проявление сильно зависит от среды (а поведение, несомненно, в очень большой степени зависит от среды, в которой формируется организм животного), обнаружить его «генетическую составляющую» непросто. В таких случаях прибегают к искусственному отбору и пытаются вывести линии животных, контрастных по изучаемому признаку. Если попытка оказывается удачной, это означает, что «генетическая составляющая» имеется, другими словами, развитие данного признака зависит не только от среды, но и от генотипа. Дальнейшее изучение полученных линий позволяет уточнить особенности наследования и физиологические основы проявления этого признака.

С помощью подобного отбора была доказана генетическая основа таких сложных поведенческих реакций, как агрессивное или, наоборот, дружелюбное по отношению к человеку поведение животных.

Так, среди серебристо-чёрных лисиц можно обнаружить животных, агрессивно реагирующих на приближение человека, трусливых и спокойных. Возможность отбора животных по поведению продемонстрировал отечественный генетик Д. К. Беляев с сотрудниками. Через несколько поколений после начала отбора появились как ручные лисицы, очень похожие по поведению на собак, так и очень агрессивные (рис. 191). Важно подчеркнуть, что лисята проявляли дружелюбие или агрессию по отношению к человеку очень рано, иногда даже до открытия глаз. Следовательно, не дрессировка, а именно гены оказывали сильное влияние на их поведение. Установлено, что ручные и агрессивные лисы отличаются друг от друга уровнем некоторых гормонов и нейромедиаторов, интенсивность синтеза которых, несомненно, регулируется генетически. Кроме того, у ручных лисиц проявляются щенячьи фенотипические черты — повисшие уши, хвост колечком, «детское» качество меха. Это указывает на изменение регуляции длительности разных периодов индивидуального развития. Возможно, именно регуляция работы генов, контролирующих «включение»

и «выключение», а также время протекания разных этапов индивидуального развития и оказывают основное влияние на проявление поведенческих признаков.

Аналогичные линии как дружелюбных, так и очень агрессивных животных были получены у серых крыс и норок. Изучение особенностей функционирования нервной и эндокринной систем у таких параллельных линий животных помогает понять пути формирования поведенческих реакций.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СПОСОБНОСТИ К ОБУЧЕНИЮ. Изучение способности к обучению — наиболее трудная область генетики поведения. Способности и таланты — типичные полигенные признаки, зависящие от действия многих самых различных генов и от влияния среды.

Попытки изучить наследственную обусловленность способности к разным типам обучения также начались с отбора «умных» и «глупых» животных и выведения линий лабораторных крыс и мышей, отличающихся по скорости обучения различным навыкам. Попытка оказалась успешной, были получены линии крыс, достоверно различающихся между собой по скорости выработки навыков ориентирования в лабиринте. Но вскоре оказалось, что «умные» крысы оказывались ничуть не умнее «глупых», если надо было обучаться навыкам другого типа. По-видимому, для обучения разным навыкам требуются разные способности, которые не зависят друг от друга.

На линиях «умных» и «глупых» крыс очень убедительно была продемонстрирована роль среды, в которой живут животные, особенно в период детства. Оказалось, что если крыс обеих линий содержат в обычной среде — в той, в которой и проводился отбор и выведение линий, то различия между «умными» и «глупыми» весьма значительны. Если же их содержать в обеднённой среде, лишённой обычных раздражителей, — в тесных, тёмных клетках, в изоляции друг от друга, то различия между ними стираются, и «умные» крысы могут обучаться даже хуже «глупых». Когда животных содержали в обогащённой среде — в светлых, просторных клетках, где было много лесенок, тоннелей, игрушек, в общении с другими животными, то результаты, показываемые «глупыми» крысами, незначительно отличались от результатов «умных» и были лучше, чем у «умных», содержащихся в обычных условиях.

В настоящее время для исследования влияния разных генов на формирование поведенческих признаков, памяти, способности к обучению широко используют химерных и трансгенных животных.

Вопросы и упражнения

1. Какие формы поведения можно считать генетически обусловленными и почему? Приведите примеры.
2. Как можно определить, обусловлен ли определённый тип поведения генетически или это влияние среды?

Точка зрения

3. Какие результаты опытов с «умными» и «глупыми» крысами показались вам наиболее интересными? Какие практические выводы для человека можно сделать из этих опытов?

ГОТОВИМСЯ К ЭКЗАМЕНУ

1. Основные закономерности хранения и реализации генетической информации у прокариот и эукариот одинаковы, однако регуляция действия генов («включение» и «выключение») у них различается весьма сильно. Объясните почему.

2. Определите понятия «детерминация» и «дифференцировка». Объясните, в чём заключается разница между этими процессами.

3. Организмы млекопитающих на встречу с самыми разными антигенами способны ответить выработкой антител — белков, состоящих из четырёх полипептидных субъединиц. Подсчитано, что разнообразие антител в одном организме может достигнуть примерно 20 млн. Это означает, что для их кодирования требуется не менее 40 млн генов. Но у млекопитающих всего около 20 тыс. генов. Как же им удаётся обеспечить наблюдаемое разнообразие антител?

4. Установите соответствие между процессом, регулирующим действие генов, и группой использующих его организмов.

ОРГАНИЗМЫ	ПРОЦЕСС
А) прокариоты	1) перестройка генома
Б) эукариоты	2) образование гетерохроматина
	3) метилирование ДНК
	4) модификация гистонов
	5) связывание репрессора с оператором
	6) связывание факторов транскрипции с ДНК

5. У эукариот существуют специальные механизмы, подавляющие перемещение мобильных генетических элементов. Однако в неблагоприятных условиях организм может на некоторое время «разрешить» мобильным элементам встраиваться в новые места генома. Какую выгоду организмы могут извлечь из подобной активизации МГЭ?

6. Известно, что фенотипическое проявление определённых генов может быть различным у разных индивидуумов. Например, у дрозофил, гомозиготных по гену «отсутствие глаз», может присутствовать всего несколько глазных фасеток, а может быть просто уменьшено их количество примерно в 2 раза по сравнению с нормой. Объясните, с чем может быть связано такое изменчивое проявление признака.

7. У кошек доминантный аллель *W* подавляет развитие любой окраски, кроме белой (доминантный эпистаз). Помимо этого, кошки с таким аллелем часто бывают глухими и имеют голубые глаза. Проявления гена *W* обладают разной пенетрантностью: белая окраска проявляется у 100% носителей этого аллеля, голубая окраска глаз — у 70%, а глухота — у 40%. Определите вероятность рождения белого голубоглазого глухого котёнка у гетерозиготной по гену *W* кошки при скрещивании её с чёрным зеленоглазым котом.

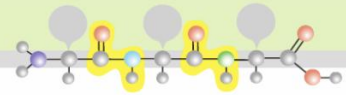
8. При попытке вывести чистую породу мраморных (пятнистых чёрно-белых) догов заводчики обнаружили, что это не удаётся, так как при скрещивании собак с такой окраской, определяемой доминантным аллелем *M*, примерно $^1/_3$ потомства оказывается полностью чёрной. Как можно объяснить подобный результат?

9. У дрозофилы мутация «загнутые крылья» (*C*) доминирует над нормальным аллелем, а мутация «укороченные щетинки» (*S*) — над аллелем нормальных щетинок. Скрещивание мух с загнутыми крыльями и укороченными щетинками между собой всегда даёт расщепление 4 загнутых укороченных : 2 загнутых неукороченных : 2 незагнутых укороченных : 1 нормальная. Запишите схему скрещивания и объясните расщепление.

10. После того как в 1996 г. из сохранённых в замороженном состоянии клеток вымени овцы было клонировано первое млекопитающее — овца Долли, некоторые богатые люди завещали сохранять свои клетки до того времени, когда станет доступным клонирование людей, и тогда использовать их для клонирования. Они надеялись таким способом достичь бессмертия. Объясните, почему эти надежды лишены всякого основания.

11. Так называемые гиляцкие лайки — ездовые собаки малых народов Крайнего Северо-Востока России. Они отличаются малой возбудимостью нервной системы и отсутствием трусости — пассивно-оборонительной реакции. Отсутствие трусости свойственно также немецким овчаркам, для которых характерна высокая степень возбудимости. В ходе изучения наследования особенностей поведения гиляцкие лайки были скрещены с немецкими овчарками. Все потомки этого скрещивания обладали повышенной возбудимостью и резко выраженной трусостью. Искусственное повышение возбудимости нервной системы собак путём введения гормона щитовидной железы приводило к проявлению трусливого поведения у гиляцких лаек и не влияло на степень отважности немецких овчарок и гибридов. При этом степень выраженности трусливого поведения у разных особей лаек зависела от индивидуальной степени общей возбудимости их нервной системы. Определите, как наследуется признак трусливости. Какие типы фенотипического проявления признаков здесь описаны?

12. Известно, что дети великих писателей, художников, учёных также нередко обладают талантами в той области деятельности, в которой прославились их родители. Однако, несмотря на благоприятную обстановку и обучение в детстве, они практически никогда не достигают таких высот. Объясните, с чем это может быть связано.



ГЛАВА XI. Генетика челОвека

Для того чтобы понять и усвоить материал данной главы, вам нужно вспомнить:

- закономерности наследования признаков;
- особенности проявления генов, находящихся в *X*-хромосоме;
- что означают понятия «экспрессивность» и «пенетрантность»;
- что называют кариотипом;
- как осуществляется и чем вызвана инактивация *X*-хромосомы;
- какие выделяют уровни упаковки ДНК в хромосоме;
- разные виды хромосомных мутаций.

Изучив эту главу, вы сможете:

- оценивать роль современных методов изучения генетики человека в установлении причин наследственных и врождённых заболеваний;
- раскрывать причины наследственных и врождённых заболеваний, объяснять возможность и необходимость их предупреждения, а также некоторые способы их лечения;
- объяснять значение проекта «Геном человека» для биологии и медицины;
- сравнивать генетические, цитологические, физические и секвенсовые карты.

§57 Доминантные и рецессивные признаки у человека

• Генеалогический метод • Наследственные заболевания • Врождённые заболевания • Пробанд

МЕТОДЫ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА. Основные генетические закономерности имеют универсальное значение и характерны для человека как биологического вида. Однако человек как объект генетических исследований имеет свои особенности, которые создают значительные трудности в изучении его наследственности и изменчивости. Можно указать на некоторые из таких особенностей:

- невозможность направленных скрещиваний;
- позднее половое созревание;
- малочисленность потомства;
- невозможность обеспечения одинаковых и строго контролируемых условий для развития потомков от разных браков;
- сравнительно большое число хромосом;
- невозможность проведения прямых экспериментов.

Поэтому основной метод классической генетики — гибридологический — для изучения генетики человека применить невозможно. Основные методы генетики человека — **генеалогический метод** (изучение родословных) и **исследование близнецов**. В настоящее время в генетике человека очень широко используют *молекулярно-генетические методы*, например флуоресцентную гибридизацию и секвенирование (определение полной последовательности нуклеотидов в ДНК).

ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД. Исследования родословных — важный метод изучения закономерностей наследования признаков у человека. Благодаря генеалогическому методу удаётся проследить менделевское расщепление и независимое комбинирование признаков в потомстве, получить сведения по аллелизму, выяснить другие важные вопросы.

Благодаря тому что в прежнее время представители знати, особенно принадлежащие к правящим династиям, очень внимательно относились к своим родословным, сохраняли портреты своих предков, удалось установить характер наследования некоторых признаков у человека. Примером может служить так называемая «габсбургская» (выдающаяся вперёд) челюсть, прослеженная на протяжении нескольких веков у представителей этой королевской фамилии.

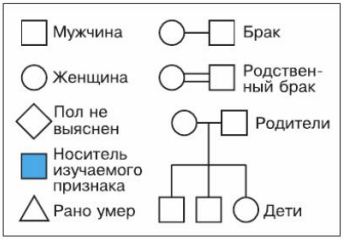


Рис. 192. Обозначения, принятые при составлении родословных человека

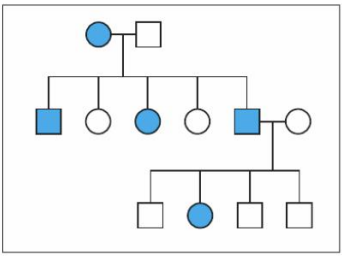


Рис. 193. Родословная семьи с аутосомно-доминантным типом наследования признака (короткопалость)

Наследование гемофилии иллюстрирует родословная потомков английской королевы Виктории (см. рис. 162).

В настоящее время генеалогическое изучение какой-либо семьи, как правило, начинают с обнаружения **пробанда** — носителя необычного признака. При составлении родословных принято пользоваться обозначениями, указанными на рисунке 192.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И ВРОЖДЁННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. Для человека, как и для других живых организмов, описано множество доминантных и рецессивных признаков. Однако для человека особое значение имеют *патологические признаки*, т. е. признаки, проявлением которых является болезнь. Вы знаете, что очень многие мутации вредны и снижают жизнеспособность их носителей. У человека проявление таких мутаций называют наследственными и врождёнными заболеваниями. Не следует путать эти два типа проявления мутаций.

Наследственные заболевания могут быть вызваны мутациями, полученными от предков, или вновь возникшими мутациями, которые человек может передать своим потомкам.

Врождённые заболевания не обязательно бывают следствием мутаций. Они могут быть вызваны и нарушениями внутриутробного развития, например в результате токсического действия химических веществ или вирусной инфекции. Некоторые доминантные мутации настолько сильно нарушают жизнеспособность носителя, что он не может оставить потомство. Поэтому все такие мутации являются вновь возникшими, а не унаследованными от предков, а заболевание — врождённым, но не наследственным, хотя и связанным с изменением генотипа.

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ. Один из примеров доминантно наследуемого признака — короткопалость (рис. 193). Этот признак редкий, и встречается он, как правило, только у одного родителя. При наличии признака у родителя в среднем половина сыновей и дочерей тоже имеют этот признак. Такое расщепление означает, что этот признак обусловлен доминантным геном, а носители признака гетерозиготны.

NB Лишь немногие патологические признаки полностью доминантны. В гетерозиготном состоянии доминантные гены иногда не проявляются, т. е. имеют неполную пенетрантность.

АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ. У человека описано множество нормальных рецессивных признаков, например светлый (голубой или серый) цвет глаз, светлый цвет волос, приросшая мочка уха и т. д.

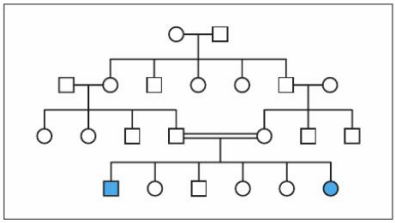


Рис. 194. Родословная семьи с аутосомно-рецессивным типом наследования признака (фенилкетонурия)

Многие болезни у людей также наследуются по рецессивному типу. К их числу относят *фенилкетонурию*. В основе этой болезни лежит резкое снижение активности фермента, превращающего аминокислоту фенилаланин в аминокислоту тирозин. У гомозиготных по этой мутации людей в крови значительно повышается концентрация фенилаланина и некоторых его ядовитых производных, оказывающих вредное воздействие на организм. В итоге гомозиготные дети отстают в развитии, у них наблюдают повреждения мозга и умственную отсталость. В среднем один человек из 50 гетерозиготен по гену фенилкетонурии. Следовательно, вероятность случайной встречи гетерозиготных родителей составляет

$$\left(\frac{1}{50}\right)^2 = \frac{1}{2500} = 0{,}0004$$

При близкородственных браках вероятность рождения ребёнка, страдающего фенилкетонурией или другой рецессивно наследуемой болезнью, сильно увеличивается вследствие возрастания вероятности встречи гамет, несущих мутантные гены (рис. 194).

НАСЛЕДОВАНИЕ, СВЯЗАННОЕ С *X*-ХРОМОСОМОЙ. Вы уже знаете особенности проявления генов, находящихся в *X*-хромосоме, т. е. сцепленных с полом (см. § 45). У мужчин *X*-хромосома одна, а не две, как у женщин, и поэтому даже рецессивные гены у них проявляются всегда. Поэтому сцепленные с полом гены легко выявляются при исследовании родословных.

NB Наиболее характерная черта наследования, сцепленного с *X*-хромосомой, — отсутствие передачи гена по мужской линии. *X*-хромосома от отца никогда не передаётся никому из его сыновей, однако она передаётся каждой дочери.

Построив родословную, восходящую к английской королеве Виктории, удалось установить, что ген гемофилии рецессивен и наследуется сцепленно с *X*-хромосомой (см. рис. 162). Гемофилия (нарушение свёртываемости крови) — тяжёлое заболевание, встречающееся почти исключительно у мужчин. Королева Виктория и её муж были здоровы. Никто из предков королевы Виктории не страдал гемофилией. Вероятно, мутация возникла у одного из её родите-

лей и была передана через гамету. Вследствие этого она стала носительницей *X*-хромосомы с геном гемофилии и передала её нескольким детям. У всех потомков мужского пола, которые получили *X*-хромосому с геном гемофилии, наблюдали нарушение свёртываемости крови. Проявление гена гемофилии у женщины возможно в случае её гомозиготности по данному рецессивному гену, т. е. при получении гена гемофилии от обоих родителей. Такие случаи действительно наблюдались, когда больной гемофилией мужчина женился на носительнице гена гемофилии. Вероятность такого сочетания резко повышается при родственных браках.

Вопросы и упражнения

1. В чём заключается особенность изучения генетики человека?
2. Используя обозначения, принятые при составлении родословных (см. рис. 192), составьте схему наследования какого-либо признака (цвет глаз, курчавые волосы, способность сворачивать язык трубочкой и т. п.) в вашей семье.
3. Почему не все заболевания, связанные с мутациями, являются наследственными?
4. В чём заключается опасность близкородственных браков?

§58 Близнецы и близнецовый метод исследования в генетике человека

• Дизиготные близнецы • Монозиготные близнецы
• Конкордантность • Дискордантность • Полногеномный анализ ассоциаций

ДИЗИГОТНЫЕ И МОНОЗИГОТНЫЕ БЛИЗНЕЦЫ. Близнецы рождаются примерно в 1% случаев, следовательно, они составляют около 2% всех новорождённых. Близнецы бывают двух типов: дизиготные и монозиготные.

Дизиготные, или **разнояйцевые**, **близнецы** развиваются из двух различных яйцеклеток, одновременно оплодотворённых разными сперматозоидами.

NB Главная причина появления дизиготных близнецов — одновременная овуляция у их матери двух яйцеклеток. Частота рождения таких близнецов зависит от возраста матери, её генотипа и факторов внешней среды.

Дизиготные близнецы могут быть как одного, так и разного пола. Генетически они сходны не больше, чем обычные братья и сёстры.

Иногда одна оплодотворённая яйцеклетка даёт начало не одному, а двум (или нескольким) эмбрионам. Это может произойти, когда зародыш на самых ранних стадиях дробления разделяется на отдельные бластомеры и из каждого бластомера развивается самостоятельный организм. У млекопитающих, и у человека в частности, разделение одного зародыша может произойти значительно позже — на стадии ранней бластоцисты, когда из составляющих её клеток только несколько войдут в состав организма, а остальные образуют внезародыше-

вые органы и будут отброшены при рождении. Такие близнецы представляют собой как бы обособившиеся части одного организма и имеют один и тот же генотип. Их называют **идентичными**, **монозиготными** или **однояйцевыми близнецами**. Они всегда одного пола. Сходство монозиготных близнецов очень велико (рис. 195). Идентичные близнецы являются естественными клонами человека. Наибольшее известное число родившихся монозиготных близнецов — пять.



Рис. 195. Идентичные близнецы

Причина, по которой происходит разделение зародыша, неизвестна. Например, для броненосцев этот процесс является нормальным и происходит всегда. Очень редко случается, что по неизвестной причине зародыш разделяется не до конца. Тогда рождаются сросшиеся близнецы, так называемые **сиамские близнецы**. В среднем на 50 000 рождений рождается одна пара соединённых какими-либо частями тела близнецов, а из родившихся выживает всего 0,2%. В настоящее время таких детей разделяют хирургически, если это возможно. Дело в том, что степень сращения у них бывает очень различна. Разделение возможно, если у каждого ребёнка есть своё сердце и другие органы.

В Сиаме (так назывался Таиланд в XIX в.) в 1811 г. родились сросшиеся близнецы Энг и Чанг. Они были первыми подробно изученными сросшимися близнецами. Если бы они жили в настоящее время, Энг и Чанг, несомненно, были бы разделены, так как соединялись они только тонким «мостиком» в области печени. А живущих в США близнецов Абигейл и Бриттани разделить нельзя. Хотя у каждой из них своё сердце и желудок, ниже они представляют собой одного человека.

Всестороннее обследование идентичных близнецов очень важно для изучения взаимодействия генотипа и факторов среды, поскольку различия между ними главным образом связаны с влиянием условий развития, т. е. внешней среды.

БЛИЗНЕЦОВЫЙ МЕТОД. В 1876 г. английский исследователь Фрэнсис Гальтон предложил использовать метод анализа близнецов с целью разграничения влияния наследственности и среды на развитие различных признаков у человека. Сущность этого метода состоит в двух вариантах сравнений: сопоставление пар однояйцевых близнецов с однополыми двуяйцевыми близнецами, а также сравнение пар однояйцевых близнецов, воспитанных вместе и раздельно. Если изучаемый признак проявляется у обоих близнецов, это называют **конкордантностью**; если только у одного из них, то **дискордантностью**.

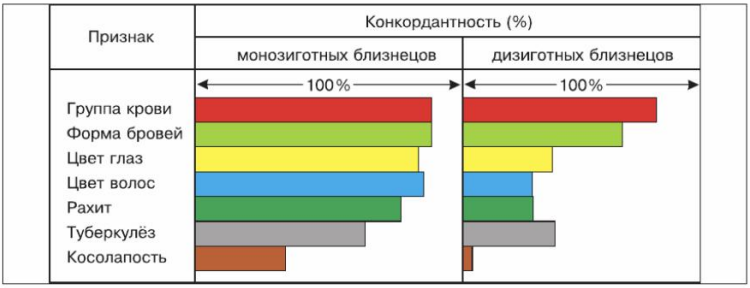


Рис. 196. Таблица конкордантности признаков у монозиготных и дизиготных близнецов

Степень конкордантности определяют как отношение числа конкордантных пар к общему числу всех изученных пар близнецов — как конкордантных, так и дискордантных. Для получения точной оценки степени конкордантности необходимо изучение многих сотен пар близнецов.

Степень конкордантности для качественных признаков у монозиготных близнецов обычно высока и стремится к 100% (рис. 196). Это означает, что на формирование таких признаков, как группа крови, форма бровей, цвет глаз и волос, среда почти не оказывает влияния, а решающее воздействие имеет генотип. Значительна роль наследственных факторов в развитии у детей рахита и туберкулёза. Напротив, доля наследственности в возникновении косолапости очень невелика.

NB Признаки, отличающиеся высоким уровнем конкордантности, в значительной или преобладающей степени детерминированы генетическими факторами и мало подвержены влиянию условий среды. Признаки, характеризующиеся высокой дискордантностью, напротив, в основном определяются влиянием среды.

Не следует думать, что монозиготные близнецы всегда должны быть абсолютно подобны друг другу по качественным признакам. Причиной различий могут быть мутации соматических клеток и вариации в экспрессии генов на всех этапах развития, включая самые ранние. В качестве примера можно привести описание монозиготных сестёр с нормальным кариотипом, одна из которых страдала гемофилией, а другая была носительницей гена гемофилии без проявления признаков болезни. Дискордантность между сёстрами возникла в связи с тем, что, по-видимому, инактивация *X*-хромосомы произошла до разделения зародыша и у одной из сестёр во всех клетках оказалась инактивированной нормальная *X*-хромосома.

Использование близнецового метода подтверждает важный вывод, что любой признак человеческого организма есть результат взаимодействия генов и условий среды.

ПОПУЛЯЦИОННО-СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГЕНЕТИКЕ ЧЕЛОВЕКА. Близнецовый метод позволяет достаточно точно разграничить вклад, который вносят генетические факторы и факторы среды в вариабельность (изменчивость) фенотипических признаков.

Результаты близнецовых исследований показали, что генетическая информация может обусловливать предрасположенность к развитию различных заболеваний — гипертонии, сахарного диабета, астмы, аутоиммунных, онкологических и многих других патологий. Существуют генетические факторы чувствительности человека к физическому и химическому загрязнению окружающей среды, например к развитию астмы. Геном человека до некоторой степени определяет возможности интеллектуального развития, поведение и черты характера. Например, согласно близнецовым исследованиям около 60 % различий в достижениях школьников можно объяснить генетическими факторами (однако не следует забывать, что образование, воспитание, пережитый опыт и другие факторы среды тоже играют большую роль в формировании этих признаков).

Результаты близнецовых исследований послужили основанием для активного поиска генов, отвечающих за развитие того или иного признака. Однако определить, какие именно гены отвечают за развитие тех или иных признаков, оказалось очень непросто. Для ответа на этот вопрос были разработаны методы *статистической генетики*.

Один из самых распространённых методов статистической генетики — **полногеномный анализ ассоциаций** (*GWAS, genome-wide association studies*). Рассмотрим идеологию этого метода на примере поиска генов, ассоциированных с заболеваниями. Участников эксперимента делят на группы больных и здоровых людей, после чего каждую группу *генотипируют*, т. е. определяют набор аллелей у каждого представителя группы. Затем для каждого аллеля проводится статистический тест, который позволяет определить, встречается ли аллель в группе больных чаще, чем в группе здоровых. Если такая закономерность обнаружена, аллель считают ассоциированным с развитием болезни.

Благодаря многочисленным поискам ассоциаций оказалось, что подавляющее большинство признаков является полигенными, т. е. зависит от множества генов — и даже не только генов, сколько межгенных участков, контролирующих работу генома. Например, сейчас установлено, что несколько тысяч локусов играют роль в определении роста человека, хотя на первый взгляд кажется, что это простой признак. Более того: аллели, обнаруженные в результате эксперимента по поиску ассоциаций, как правило, достаточно широко распространены в популяции, но каждый из них вносит очень небольшой вклад в проявление признака. Таким образом, проявление признака у конкретного человека зависит от комбинации аллелей, которую он получит.

NB Для полногеномного анализа ассоциаций очень важно иметь большую выборку организмов.

Например, если при поиске ассоциаций с заболеванием аллель встретился в выборке лишь у одного человека — неважно, больного или здорового, — мы не

сможем сказать о его роли в развитии болезни ничего. И даже если мы встретили несколько носителей аллеля, на небольшой выборке сложно будет вычленить его вклад из-за того, что аллель будет каждый раз наблюдаться на разном генетическом фоне (т. е. в разных комбинациях с другими геномными вариантами). Поэтому метод полногеномного анализа ассоциаций плохо подходит для поиска *моногенных заболеваний* — болезней, развитие которых определяется небольшим числом крайне редко встречающихся в популяции аллелей. Для поиска аллелей, ответственных за развитие моногенных заболеваний, гораздо лучше подходят методы анализа родословных, с которыми вы уже познакомились в § 57.

Вопросы и упражнения

1. Каким образом можно определить степень влияния генотипа и среды на формирование признаков у человека?
2. Почему во всём мире ведут наблюдения за однояйцевыми и разнояйцевыми близнецами и происходит обмен этими данными между странами?
3. В чём состоят трудности применения близнецового метода в генетике человека?
4. Что такое конкордантность? Когда и как используют этот показатель в генетике человека?

Задача

5. Два брата-близнеца имеют генотип *bb ee Ff* i^0i^0 *Mm rr*. Их родители имеют генотипы *Bb Ee FF* I^Ai^0 *mm Rr* и *Bb Ee Ff* I^Bi^0 *Mm rr*. Какова вероятность того, что близнецы являются дизиготными?

§59 Цитогенетика человека

- **Хромосомные болезни**
- **Дифференциальное окрашивание хромосом**

Цитогенетикой называют науку, занимающуюся цитологическим изучением структур клетки, связанных с хранением и передачей генетической информации — хромосом. В § 19 вы познакомились со строением хромосом и понятием кариотипа, а в главе VIII — с хромосомными мутациями. В этом параграфе мы рассмотрим эти вопросы в приложении к человеку.

КАРИОТИП ЧЕЛОВЕКА. В 1956 г. было определено количество хромосом в клетках человека — 46. С тех пор в изучении кариотипа человека достигнуты большие успехи и установлена связь хромосомных мутаций человека с определёнными фенотипами — так называемыми **хромосомными болезнями**. Для изучения хромосом человека можно использовать любые ткани, в которых есть делящиеся клетки, так как хромосомы доступны для наблюдения в световой микроскоп только на стадии метафазы. На практике обычно используют самую легкодоступную ткань — клетки крови. Находящиеся в кровотоке ядерные клетки — лейкоциты в норме не делятся, но специальной обработкой их можно заставить делиться в культуре. В конце 60-х гг. XX в. были разработаны методы **дифференциального окрашивания хромосом**, которые позволили безошибочно

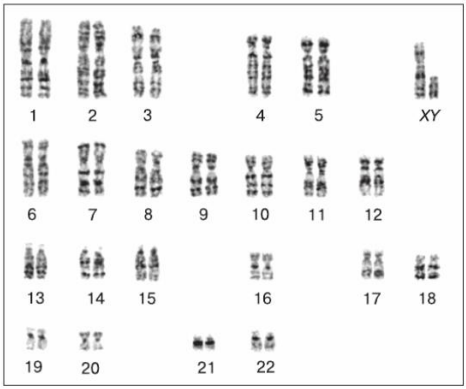


Рис. 197. Дифференциально окрашенные хромосомы мужчины

идентифицировать каждую хромосомную пару по особенностям чередования и размерам тёмно- и светлоокрашенных поперечных полос, появляющихся после специальной обработки хромосомных препаратов (рис. 197). Поскольку особенности упаковки ДНК и белков в гомологичных участках хромосом одинаковы у разных индивидуумов (и даже у разных видов животных), то и рисунок их окраски постоянен. Одинаково окрашенные хромосомы и их участки имеют одно и то же генетическое содержание.

Стандартная процедура хромосомного анализа включает в себя взятие крови (0,5—2 мл), отделение плазмы с лейкоцитами и помещение их в специальную питательную среду. Эта среда, кроме аминокислот, витаминов и минеральных веществ, содержит стимуляторы клеточного деления — так называемые *фитогемагглютинины*, получаемые из некоторых растений. Через 48—72 ч в культуре появляется большое число делящихся клеток. Добавление в культуру алкалоида колхицина, разрушающего микротрубочки, останавливает деление на стадии метафазы и способствует накоплению большого количества доступных для цитогенетического анализа клеток.

С развитием компьютерных технологий в самом конце XX в. были разработаны методы идентификации хромосом на основе *флуоресцентной гибридизации ДНК-зондов* (см. § 44) и компьютерной обработки полученных изображений (рис. 198). Эти методы позволяют узнавать даже мелкие участки хромосом, перемещённые в другие места в результате хромосомных мутаций.

Есть несколько типов дифференциальной окраски хромосом. Для получения фотографии, приведённой на рисунке 197, хромосомы, находящиеся на предметном стекле, были обработаны слабым раствором фермента трипсина, разрушившего наиболее доступные для его действия белки, а затем окрашены.

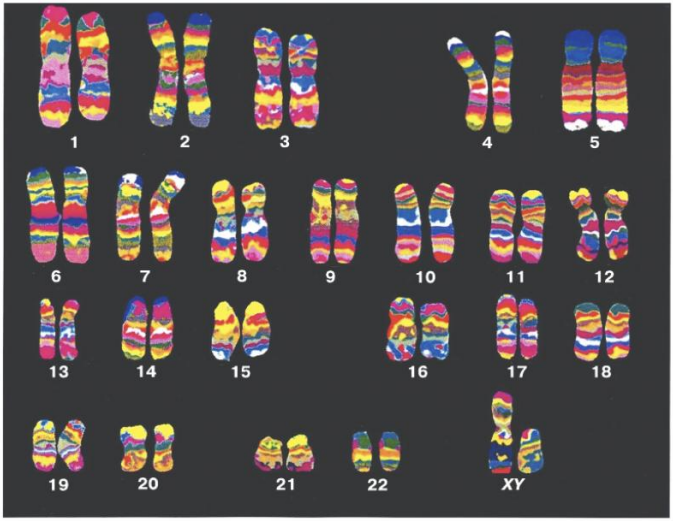


Рис. 198. Кариотип мужчины после флуоресцентной гибридизации и компьютерной обработки изображения

Для удобства анализа клетки в стадии метафазы фотографируют, хромосомы вырезают из фотографии и парами наклеивают на бумагу в вертикальном положении согласно принятому международным стандартом порядку.

Для получения изображения на рисунке 198 предварительно были получены ДНК-зонды для каждой из 24 хромосом человека с использованием нескольких реактивов, флуоресцирующих разными цветами. Затем препараты хромосом после молекулярной гибридизации анализировали в ультрафиолетовом свете, определяя специальным прибором спектры флуоресценции для каждой хромосомы. Разным участкам с определённым спектром и интенсивностью флуоресценции присваивали так называемые «псевдоцвета», т. е. давали компьютеру задание окрасить на экране монитора эти участки в условно выбранный цвет. Это нужно потому, что разница в цвете флуоресценции разных красителей не всегда улавливается человеческим глазом. Для этого разработаны очень чувствительные спектрофотометры, подобные тем, которые используют в астрономии для наблюдения за слабо светящимися звёздами.

Нормальный кариотип человека состоит из 22 пар аутосом и пары половых хромосом. На рисунке 197 хромосомы сгруппированы по размеру и расположению центромеры. У человека есть *метацентрические* и *субметацентрические* хромосомы, у которых плечи одинаковой или незначительно различающейся

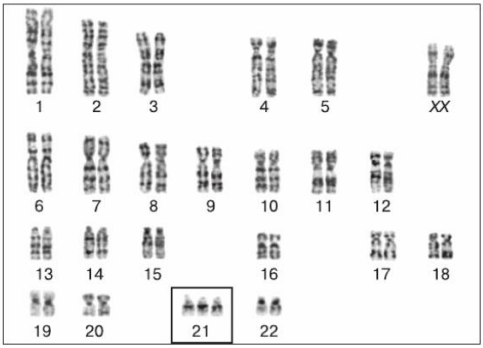


Рис. 199. Кариотип девочки с болезнью Дауна

длины (хромосомы 1—3, 6—12, *X*, 16 и 19—20), *субтелоцентрические,* у которых одно плечо заметно короче другого (хромосомы 4—5, 17—18), и *акроцентрические*, у которых одно плечо очень короткое, почти незаметное (хромосомы 13—15, 21—22 и *Y*). В коротких плечах всех десяти акроцентрических аутосом у человека находятся гены рибосомных РНК. Эти участки называют *ядрышковыми организаторами;* в интерфазных клетках они сближаются, образуя ядрышко.

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ. У человека, как и других животных, могут возникать хромосомные мутации. Такие мутации, как правило, вызывают очень тяжёлые нарушения развития и часто несовместимы с жизнью, т. е. летальны. Однако некоторые из них позволяют человеку выжить и вызывают появление совершенно определённого фенотипа — так называемого **синдрома**, т. е. совокупности симптомов. Впервые связь между аномальным кариотипом и резкими отклонениями от нормального развития была установлена для *болезни,* или *синдрома, Дауна*, названного так по фамилии описавшего его врача. Для этого заболевания выделен набор определённых признаков — характерный разрез глаз, аномалии многих внутренних органов, специфическое выражение лица и, самое главное, глубокая степень умственной отсталости. Эти аномалии вызывает наличие лишней, третьей хромосомы (трисомия) в 21-й паре хромосом (рис. 199). Трисомия возникает в результате нарушения расхождения хромосом в мейозе матери (у мужчин сперматозоиды с несбалансированным кариотипом обычно обладают пониженной жизнеспособностью и малоспособны к оплодотворению).

NB Важно знать, что вероятность рождения ребёнка с болезнью Дауна резко возрастает с увеличением возраста матери. После 35—40 лет она достигает 1 на 500—600 новорождённых (в среднем частота рождения детей с болезнью Дауна 1 на 900).

С частотой примерно 1 : 6000 рождаются дети с трисомией по 18-й хромосоме (*синдром Эдвардса*). Как и при синдроме Дауна, помимо разнообразных нарушений развития разных органов, главным симптомом является умственная отсталость. Трисомии по другим аутосомам встречаются очень редко, так как обычно приводят к гибели во время внутриутробного развития или вскоре после рождения.

Изменение числа половых хромосом в кариотипе также может приводить к отклонениям в развитии, однако они, как правило, не столь значительны. Это связано с тем, что существует механизм инактивации *X*-хромосомы. В норме инактивируется одна из *X*-хромосом женского организма. У мужчин только одна *X*-хромосома, поэтому инактивации не происходит (см. § 46). Среди новорождённых мальчиков с частотой 1 на 400—600 встречается *синдром Кляйнфельтера* — наличие лишней *X*-хромосомы (*XXY*). У таких людей лишняя *X*-хромосома инактивирована; по фенотипу они являются мужчинами. Так как инактивация *X*-хромосомы всё же неполная (псевдоаутосомные районы не инактивируются), у них имеются некоторые аномалии, выражающиеся в недоразвитии первичных и вторичных половых признаков и бесплодии. Благодаря инактивации лишних *X*-хромосом возможно появление больных с синдромом Кляйнфельтера, которые имеют три, четыре и даже пять *X*-хромосом, т. е. их кариотип можно записать, например, как $2n = 48$, *XXXY* или $2n = 50$, *XXXXXY*. У них инактивируются соответственно две, три или четыре *X*-хросомомы. Тяжесть проявления симптомов у таких больных более выражена. Иногда встречается наличие лишней *Y*-хромосомы. На фенотипе это отражается слабо, так как в этой хромосоме очень мало генов.

С частотой примерно 1 на 5000 рождаются фенотипические девочки, у которых всего одна *X*-хромосома. Для таких больных характерны очень низкий рост, недоразвитие первичных и вторичных половых признаков и бесплодие. Наличие лишней *X*-хромосомы у женщин практически не сказывается на фенотипе, поэтому таких людей обычно обнаруживают случайно. Наибольшее описанное число лишних *X*-хромосом у женщин составляет 3 (кариотип $2n = 49$; *XXXXX*, инактивированы четыре *X*-хромосомы).

Существуют хромосомные болезни, связанные с другими хромосомными мутациями. Пример — так называемый синдром кошачьего крика; плач новорождённого младенца с таким заболеванием из-за дефекта гортани очень похож на мяуканье кошки. Этот синдром вызывается делецией значительного участка короткого плеча 5-й хромосомы. Он приводит к сильным нарушениям развития и быстрой гибели.

Транслокации проявляются в фенотипе в том случае, если они не сбалансированы и приводят к частичной трисомии по одним хромосомам и нехватке других участков хромосом.

Сбалансированные транслокации фенотипически никак не проявляются, однако очень часто бывают причиной рождения у их носителей детей с частичными трисомиями или моносомиями. Инверсии также могут быть причиной образования несбалансированных гамет и рождения детей с аномальным кариотипом (образование несбалансированных гамет в случае транслокаций и инверсий изображено на рисунке 168).

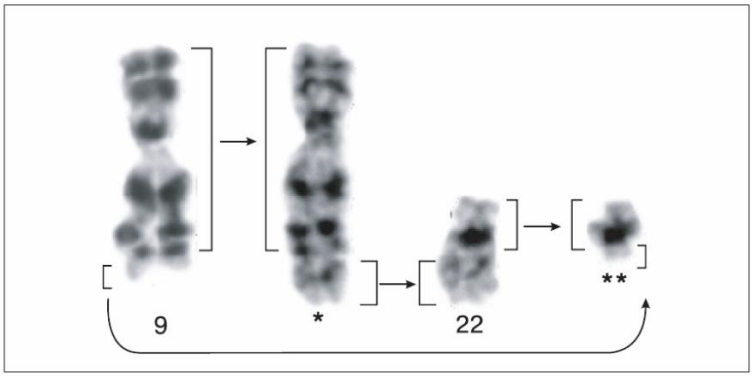


Рис. 200. Транслокация между 9-й и 22-й хромосомами при хроническом миелоидном лейкозе. Скобками со стрелками обозначены гомологичные участки хромосом: *— хромосома 9 с добавленным участком 22-й хромосомы; ** — филадельфийская хромосома (часть 22-й хромосомы с участком 9-й хромосомы)

Полиплоидными люди быть не могут, так как полиплоидия приводит к гибели эмбриона на очень ранних стадиях развития. Возможно рождение детей, имеющих полиплоидный (триплоидный или тетраплоидный) клон клеток, возникший в результате соматической мутации. Тяжесть проявления мутации в этом случае зависит от того, на какой стадии развития организма он возник и какова численность полиплоидных клеток.

Причины возникновения хромосомных нарушений в каждом конкретном случае установить практически невозможно. Однако понятно, что аномалии кариотипа, связанные с разрывами хромосом, могут возникать в половых клетках мужчин и женщин в результате действия различных повреждающих воздействий — облучения, действия химических мутагенов, вирусных инфекций. Некоторая часть нарушений, возникших в результате вредного воздействия, с течением времени восстанавливается, часть аномальных гамет погибает. Поэтому вероятность рождения ребёнка с хромосомными заболеваниями тем меньше, чем больше прошло времени после вредного воздействия.

Самые разные нарушения кариотипа встречаются в раковых клетках. Для некоторых форм злокачественных заболеваний характерны специфические хромосомные нарушения. Примером может служить так называемая *филадельфийская хромосома*, впервые обнаруженная у пациента в американском городе Филадельфии, — транслокация между 9-й и 22-й хромосомами, характерная для определённой формы лейкоза (злокачественного заболевания крови) (рис. 200).

Выявление аномалий кариотипа у больных и их родителей имеет большое значение для правильного выбора лечения и профилактики повторного рождения больных детей.

Вопросы и упражнения

1. Как изучают хромосомы человека?
2. Почему наличие лишних половых хромосом намного слабее сказывается на фенотипе больного, чем трисомии по аутосомам?
3. Какие причины могут вызвать рождение детей с аномалиями кариотипа?

Задача

4. В некоторых случаях болезнь Дауна объясняется не наличием лишней 21-й хромосомы, а транслокацией её большого участка на другую хромосому (например, 13-ю). У гетерозиготного носителя такой транслокации будет 45 хромосом, причём одна хромосома будет составной (13 + 21), а нормальные 13-я и 21-я хромосомы будут присутствовать в одном экземпляре. Подумайте, какова вероятность рождения здорового ребёнка у женщины с такой транслокацией. А если у неё не будет ни одной нормальной 21-й хромосомы, а будет составная (21 + 21)?

Лабораторный практикум

5. Познакомьтесь с кариотипом человека в норме и при патологии («Практикум», работа 20 «Кариотип человека. Хромосомные болезни человека»).

§60 Картирование хромосом человека

• Гибридизация соматических клеток • Генетические маркёры

Построение генетических карт — неотъемлемая часть генетического изучения любого вида. Успехи в построении генетических карт человека до середины 70-х гг. XX в. были весьма скромными, так как возможности применения классического метода картирования к человеку очень ограниченны. Ситуация резко изменилась в последующие годы, когда для создания генетических карт человека стали применять новые методы.

ГИБРИДИЗАЦИЯ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК. Хотя к человеку неприменимы методы картирования, связанные со скрещиваниями индивидуумов, учёные нашли выход — они стали скрещивать отдельные клетки, причём не половые, а соматические. Возможности такой гибридизации значительно шире, чем при скрещивании организмов, ведь можно заставить слиться клетки разных, даже очень далёких друг от друга видов. Замечательной особенностью полученных гибридов является то, что по мере того как клетки многократно делятся, некоторые хромосомы у них теряются, причём, как правило, теряются хромосомы одного из видов, тогда как хромосомы второго вида остаются в полном составе. В таких клетках исследуют содержание различных **генетических маркёров** — белков, различающихся по каким-либо признакам у двух исследуемых видов. Если в клетке присутствует маркёр человека, то можно с уверенностью сказать, что ген этого белка находится в той единственной человеческой хромосоме, которая сохранилась в этой клетке. Метод клеточной гибридизации позволил установить группы сцепления для очень многих генов, однако установить точное место

гена в хромосоме таким способом непросто. В настоящее время наиболее широко применяют разные варианты флуоресцентной гибридизации (см. § 44).

ПРОГРАММА «ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА». Конец XX в. ознаменовался разработкой международной научной программы «Геном человека». Её целью было выяснение последовательности нуклеотидов во всех молекулах ДНК человека (ДНК одной гаплоидной клетки человека содержит 3,2 млрд пар нуклеотидов).

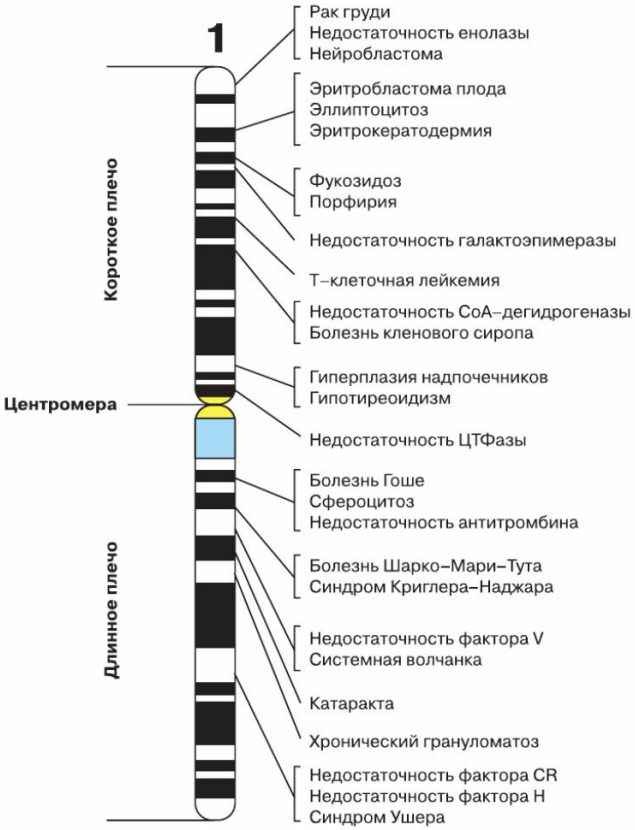


Рис. 201. Карта 1-й хромосомы. Указана часть наследственных заболеваний человека, гены которых находятся в этой хромосоме

Одновременно должно было быть установлено положение всех генов. В реализации этой программы участвовали несколько тысяч учёных разных специальностей — биологов, химиков, физиков, математиков, специалистов по программированию и др.

В ходе осуществления проекта создавалось три типа карт хромосом. Выявление всех генов в геноме, установление групп сцепления и расстояния между генами позволяют создать *генетическую карту*.

Цитологические карты показывают взаимное расположение отдельных генов или других структурных участков на дифференциально окрашенных хромосомах. Основным методом получения цитологических карт является гибридизация ДНК-зондов с метафазными хромосомами.

Физические карты показывают расположение фрагментов ДНК (вне зависимости от их генетического содержания) по длине хромосомы. Длину и расстояния между фрагментами определяют в парах нуклеотидов.

В настоящее время разработаны и автоматизированы методы прямого определения последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК — так называемого секвенирования. На *секвенсовых картах* указывают положение каждого нуклеотида.

Результатом работы по осуществлению этого проекта явилось создание нескольких международных *банков данных* о последовательностях нуклеотидов в ДНК и аминокислот в белках. Через Интернет любой исследователь может воспользоваться содержащейся в них информацией.

Программу предполагалось завершить к 2003 г., но уже к 2001 г. было объявлено, что в основном всё сделано. Ещё остались некоторые незавершённые, но очень важные задачи. Нужно установить соответствие генетических, физических и секвенсовых карт. Другими словами, нужно понять, какие последовательности нуклеотидов представляют собой гены и какие именно, какие последовательности являются регуляторными, а какие вообще не несут информации. К 2003 г. проект был в основном завершён.

В ходе осуществления программы были получены важные данные. Одним из самых неожиданных результатов оказалось то, что у человека не 150 000 генов, как предполагалось в начале проекта, а в 6 раз меньше. Были открыты несколько сотен генов, кодирующих не белки, а регуляторные РНК. Получены данные о функции многих генов и о том, сколько разных генов участвует в формировании и функционировании отдельных органов и тканей. Оказалось, что больше всего генов необходимо для развития головного мозга — более 3000 специфических генов, а для образования эритроцитов — всего 8. Картировано и секвенировано большое число генов, мутации которых ответственны за наследственные заболевания. На рисунке 201 приведена карта 1-й хромосомы, на которой указана часть таких «болезнетворных» генов.

Изучение генов, имеющих отношение к развитию патологических состояний человека, понимание молекулярных событий, ведущих к проявлению болезни, помогают разрабатывать методы ранней диагностики и успешного лечения. Изучение нормальных вариаций в последовательностях ДНК между индивидуумами позволит создавать лекарства, предназначенные для лечения конкретного человека в соответствии с его генетическими особенностями.

В 2003 г. стартовал другой масштабный международный проект — ENCODE (Энциклопедия элементов ДНК). Его цель — провести полное исследование функций всех элементов генома человека, а не только его белоккодирующей части. Этот проект — логическое продолжение проекта «Геном человека» — дал неожиданный результат: оказалось, что транскрибируется около 80% генома человека. Учёные пришли к выводу, что эта транскрипция не является отражением действительного наличия каких-то функций у этих участков генома, а представляет собой информационный шум и не играет никакой роли.

Кроме решения практических задач, несомненно, огромное значение такие исследования имеют и для фундаментальной науки — для понимания организации живой материи и путей эволюции жизни.

Вопросы и упражнения

1. В чём особенность картирования хромосом человека по сравнению с другими организмами?
2. В чём заключается разница между генетическими, цитологическими, физическими и секвенсовыми картами хромосом человека? Ответ оформите в тетради в виде таблицы.
3. Что нового и неожиданного учёные узнали в результате осуществления проекта «Геном человека»?

§61 Предупреждение и лечение некоторых наследственных болезней человека

• Симптоматическая терапия • Резус-фактор • Генотерапия • Генетические векторы • Биоэтика • Терапевтическое клонирование • Медико-генетическое консультирование • Пренатальная диагностика • Генетический груз

ГЕНЕТИКА И МЕДИЦИНА. К настоящему времени известно около 10 тыс. различных заболеваний человека, из которых более 4,5 тыс. — наследственные и хромосомные болезни. Учёные подсчитали, что теоретически возможное число наследственных болезней может достигать нескольких десятков тысяч.

В настоящее время в мире каждый сотый ребёнок рождается с серьёзным генетическим дефектом. Хотя для большинства наследственных заболеваний пока не найдено достаточно эффективных методов лечения, в ряде случаев своевременно поставленный диагноз может помочь предотвратить развитие болезненного состояния.

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. Ликвидацию или ослабление симптомов заболевания с помощью определённых мероприятий называют **симптоматической терапией**. Такими мероприятиями могут быть введение в организм больного веществ, не синтезирующихся из-за «поломки» соответствующего гена, или исключение из пищи продуктов, которые не могут быть усвоены из-за отсутствия необходимого фермента. Таким способом лечат диабет (вводят инсулин), гемофилию (вводят фактор свёртывания крови), карликовость (вводят гормон роста).

При помощи специальной диеты лечат наследственное заболевание фенилкетонурию (см. § 57). Новорождённого с первого дня жизни вскармливают искусственными смесями, содержащими все необходимые витамины, углеводы, жиры и аминокислоты, за исключением одной аминокислоты — фенилаланина, которая не усваивается больным. Это очень дорогая диета, и больным детям она обычно предоставляется бесплатно. К счастью, больной ребёнок должен так питаться только до трёх лет, после этого фенилаланин уже для него не опасен и он может перейти на нормальное питание. Так избегают развития самого тяжёлого проявления фенилкетонурии — глубокой умственной отсталости.

РЕЗУС-ФАКТОР. Примером успешного предотвращения негативных проявлений некоторых генетических особенностей является лечение и профилактика так называемого **резус-конфликта** плода и матери. **Резус-фактор**, обозначаемый *Rh*, — это вещество липопротеидной природы, содержащееся в мембранах эритроцитов. Оно впервые было обнаружено в 1940 г. австрийским учёным, нобелевским лауреатом Карлом Ландштейнером, открывшим также в 1909 г. группы крови *AB*0 в эритроцитах макак-резусов. Наличие этого липопротеида определяется доминантным геном *Rh*, отсутствие — рецессивным *rh*. В человеческой популяции приблизительно 15% людей гомозиготны по гену *rh* — *резус-отрицательны*. Если им ввести *резус-положительную*, т. е. содержащую резус-фактор, кровь, у них будут вырабатываться против него антитела, так же как и в случае переливания несовместимой по группам *AB*0 крови. У резус-отрицательной женщины, если она выйдет замуж за резус-положительного мужчину, может быть резус-положительный ребёнок. Резус-фактор синтезируется в организме плода и поступает в кровь матери. Материнский организм начинает вырабатывать против него антитела, которые, попадая в кровоток ребёнка, начинают разрушать (гемолизировать) его эритроциты (рис. 202). Токсичные продукты гемолиза накапливаются в мозге ребёнка и могут привести к развитию глубочайшей умственной отсталости. В случае когда резус-отрицателен плод, а мать резус-положительна, конфликта не происходит, так как иммунная система плода ещё незрела и не способна вырабатывать антитела.



Рис. 202. Схема развития резус-конфликта плода и материнского организма

Медицинская наука разработала приёмы, позволяющие снизить иммунологическую несовместимость матери и плода во время беременности и предотвратить вредные последствия её проявления.

ГЕНОТЕРАПИЯ. Рассмотренные выше примеры лечения наследственных заболеваний не случайно называются симптоматическими — ликвидация симптомов заболевания не означает ликвидации его причины. Причиной же наследственного заболевания является мутантный ген, присутствующий во всех клетках организма. Вылечить наследственное заболевание можно, введя в организм больного нормальную копию того гена, который у него повреждён в результате мутации, с тем чтобы этот нормальный ген обеспечил синтез недостающего белка. Такое изменение генотипа называют **генотерапией**.

Для того чтобы заболевание было вылечено полностью, должны быть исправлены гены во всех клетках. Заменить ген примерно в 10^{13} клетках организма нереально. Именно поэтому для получения трансгенных животных и было использовано клонирование — перенесение гена в отдельные клетки и потом использование этих трансгенных клеток для получения целого организма. Такие животные передают внесённый ген своему потомству. Для человека этот метод бесполезен — больного им вылечить нельзя. Кроме того, не зная всей сложности регуляции и взаимодействия генов, нельзя произвольно менять генофонд человеческой популяции — заменяя одни гены другими, можно нанести большой вред не только отдельному человеку, но и всему человечеству, поставив под угрозу само существование человека как вида. Именно поэтому в некоторых странах манипуляции с геномом человека запрещены.

Однако для того чтобы вылечить больного, совсем не нужно изменять генотип во всех клетках, ведь и в норме большинство генов во многих клетках не работает. Можно взять у человека некоторое количество клеток, например костного мозга, ввести в них необходимый ген (допустим, ген, отвечающий за синтез недостающего фермента), а затем те клетки, в геном которых ген включился, снова ввести больному. В настоящее время разработаны методы, позволяющие направленно вырезать дефектный ген из ДНК и вставлять на его место нормальный. При этом все остальные участки генома никак не затрагиваются. Такие методы получили название *редактирования генома*; они позволяют использовать собственные клетки пациента, а не пользоваться донорскими. (О механизмах редактирования генома будет рассказано в § 65.)

Редактирование генома позволяет не только «вылечить» ген, но и «испортить» его, внеся строго определённую мутацию. Это необходимо для создания моделей человеческих наследственных заболеваний на животных или культурах клеток человека. Используя такие молекулярно-генетические подходы, можно исследовать функции отдельных генов или проверить генетические закономерности, полученные в других экспериментах. Например, внеся в геном клеток, полученных от здорового пациента, мутацию, обнаруженную у больного человека, можно получить так называемые изогенные линии клеток, генетически отличающиеся друг от друга только одной внесённой мутацией. Сравнивая характеристики полученных клеток, можно точно определить эффект внесённой геномной модификации, отделив его от влияния других аллелей.

Для введения генов в геном клеток человека часто используют **генетические векторы** — переносчики генов, сконструированные на основе вирусов. Из вирусного генома удаляют некоторые гены (обычно это гены белков оболочки вируса), поэтому такие вирусы могут проникать в клетки (и интегрироваться



в клеточный геном, если это был ретровирус), но не могут размножаться и не вызывают иммунного ответа. Взамен удалённых генов в геном вируса вводят человеческий ген. Такие вирусные векторы встраивают в культивируемые клетки человека, которые затем вводят больному.

В настоящее время разрабатываются способы лечения с помощью генотерапии не только наследственных, но и злокачественных и аутоиммунных заболеваний. К 2015 г. удалось с помощью генетического редактирования успешно лечить больных СПИДом. Для этого в лимфоциты больного вводилась мутация, нарушающая производство одного из мембранных рецепторов, а именно того, взаимодействие с которым и позволяет вирусу заражать клетки. Очень успешным оказалось лечение отредактированными лимфоцитами девочки, больной лейкозом, устойчивым к химиотерапии. Для этого донорские лимфоциты сделали устойчивыми к химиотерапевтическим препаратам, не атакующими здоровые клетки чужого для них организма и способными находить и избирательно убивать злокачественные клетки.

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И МЕДИЦИНА. Как было сказано выше, человека с наследственным заболеванием нельзя вылечить, используя клонирование. Однако некоторые учёные предложили использовать методы клонирования для лечения других, ненаследственных заболеваний с помощью *эмбриональных стволовых клеток*. Клетки эмбриона — это неспециализированные клетки, способные к дифференцировке в любом направлении. Если использовать соответствующий сигнал, то можно заставить их дифференцироваться в любом необходимом исследователю направлении. Эти сигналы, как правило, представляющие собой небольшие органические молекулы, учёным уже известны. Это открывает захватывающие перспективы для медицины. Для человека, потерявшего какой-либо орган в результате болезни или несчастного случая, можно будет вырастить новый, здоровый орган. Достижения современной хирургии позволяют спасти от смерти, а иногда и вполне вылечить больных, у которых отказывают почки или сердце, пересадив (трансплантировав) им здоровый орган другого человека. Очень серьёзное препятствие для трансплантации органов — иммунологическая несовместимость донора и реципиента. Но если взять клетки человека, нуждающегося в трансплантации, клонировать их (т. е. ввести их генетический материал в яйцеклетку, взятую у женщины-донора, и вырастить эмбрион), а затем выделить из эмбриона стволовые клетки, то они будут для человека «своими», генетически идентичными и, значит, полностью иммунологически совместимыми. Однако здесь возникает очень важное обстоятельство, с которым большинство людей примириться не может, — неизбежность разрушения эмбриона.

В настоящее время так называемое **репродуктивное клонирование** человека (с целью преодоления последствий бесплодия) законодательно запрещено в большинстве стран, в том числе и в России. Но во многих странах разрешено **терапевтическое клонирование**, т. е. клонирование с целью получения стволовых клеток. При этом обязательным условием является прекращение культивирования эмбриона в возрасте 14 дней. Этот срок объясняется тем, что, по данным эмбриологии, в этом возрасте начинается формирование головного мозга, а значит, зародыш уже может считаться человеком. Тем не менее

с этической точки зрения терапевтическое клонирование остаётся малоприемлемым.

К счастью, оказалось, что для получения стволовых клеток не нужно прибегать к трудоёмкой, дорогой и этически сомнительной процедуре клонирования и разрушению эмбрионов. Как было сказано в § 55, учёные научились перепрограммировать соматические клетки в стволовые. Это открыло огромные возможности получения плюрипотентных стволовых клеток из собственных клеток больного в достаточном количестве. Например, на мышах была продемонстрирована возможность лечения серповидноклеточной анемии собственными стволовыми клетками. У мыши с серповидноклеточной анемией (такие мыши были получены специально в качестве модели заболевания человека) были взяты клетки кожи, которые были репрограммированы — превращены в *индуцированные плюрипотентные стволовые клетки* (ИПСК). Затем в этих клетках также с использованием генно-инженерных методов была исправлена мутация. После использования специфичного сигнала клетки стали дифференцироваться в кроветворные, после чего они были введены обратно больной мышке. Мышка выздоровела (рис. 203).

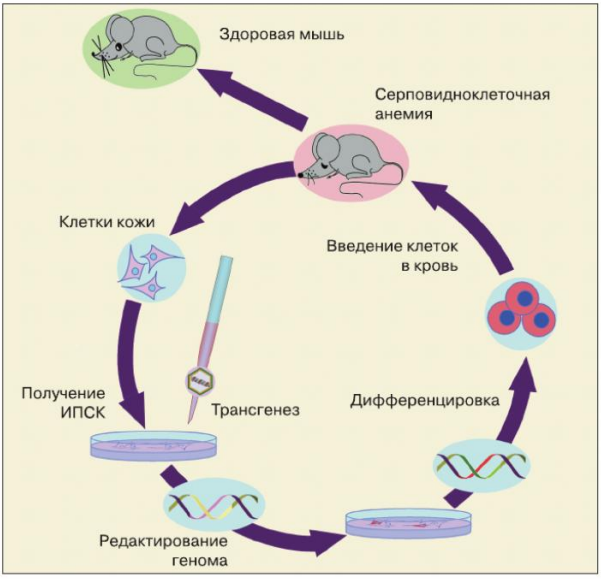


Рис. 203. Использование индуцированных плюрипотентных стволовых клеток для лечения серповидноклеточной анемии

Однако возникли серьёзные осложнения, связанные со склонностью плюрипотентных клеток к злокачественному росту. Так, у довольно большого процента пролеченных мышей развился рак. Дело в том, что стволовые клетки — и эмбриональные, и ИПСК — по ряду свойств сходны с раковыми клетками. Тем и другим свойственны недифференцированность или низкая степень дифференцировки, работа теломеразы, потенциальная бессмертность, способность мигрировать, занимая новые ниши в организме.

NB По причине сходства с раковыми клетками вводить стволовые клетки непосредственно в организм нельзя, нужно заставить их дифференцироваться в искусственных условиях. После выращивания органа или ткани следует избавиться от клеток, которые не дифференцировались.

Тем не менее некоторые успехи в использовании стволовых клеток в практической медицине есть. Из собственных клеток пациентов были созданы и использованы для трансплантации относительно простые органы — мочеиспускательный канал и мочевой пузырь. В 2017 г. была осуществлена первая попытка редактирования дефектного гена прямо в теле взрослого человека.

Используются плюрипотентные клетки человека и для создания миниатюрных копий органов человека — почки, печени, желудка, сердца. В качестве матрицы для этого используют соединительнотканную основу соответствующего органа мышей. Мышиные клетки при этом удаляют, а матрицу заселяют ИПСК человека. Такие органы трансплантируют мышам, у которых они успешно приживаются и начинают работать. Это необходимо для испытания новых лекарств.

БИОЭТИКА. Достижения биологии, генетики человека, медицины огромны, они дают в руки врачей и исследователей совершенно новые возможности, о которых люди раньше даже и не подозревали. Но использование этих возможностей предполагает и высокую степень ответственности учёных, их применяющих. Сферу междисциплинарных исследований, которая изучает этические, социальные и правовые вопросы, возникающие в биомедицинских и биологических исследованиях, называют **биоэтикой**.

Человечество выработало этические запреты на манипуляции с людьми. Так, всем ясно, что на человеке нельзя испытывать воздействия, в безопасности которых мы не уверены. Подобные эксперименты проводили некоторые врачи в нацистской Германии, за что они были осуждены Нюрнбергским международным трибуналом. Однако успехи современной биологии и медицины поставили перед человеком новые этические вопросы, ответов на которые в предыдущем опыте человечества нет. К таким вопросам относятся и вопросы о допустимости клонирования человека, получения трансгенных эмбрионов человека, манипуляций с эмбрионами, вопросы о границах жизни и смерти, что крайне важно как при реанимации, так и при изъятии органов для трансплантации. Некоторые из таких вопросов могут коснуться каждого человека. Однозначных ответов на большинство подобных вопросов нет, человечеству только предстоит их выработать.

Например, печально известен опыт китайского учёного, который без разрешения комиссии по биоэтике провёл эксперимент по модификации генома эмбриона человека. Целью этого эксперимента было изменение гена рецептора CCR5, позволявшее сделать клетки иммунной системы устойчивыми к ВИЧ-инфекции. Намерения учёного стали известны научному сообществу уже после проведения опытов, а сам эксперимент подвергся критике из-за неоптимального дизайна и несоответствия пользы и возможных побочных эффектов: при наличии безопасных средств профилактики ВИЧ-инфекций, а также эффективной антиретровирусной терапии геномная модификация несла неоправданные риски. В результате учёный был приговорён к тюремному заключению, а во многих странах мира было законодательно запрещено проведение генетической модификации эмбрионов человека. В то же время терапевтические подходы к лечению на основе геномной модификации отдельных клеток взрослого человека (при одобрении биоэтических комиссий) активно разрабатываются многими научными центрами и фармакологическими компаниями, а некоторые из этих подходов уже проходят стадии клинических испытаний.

NB В октябре 2011 г. было решено, что человеческую яйцеклетку надо считать человеком с момента оплодотворения, и были запрещены любые эксперименты и манипуляции с эмбриональными стволовыми клетками человека.

В некоторых странах уже созданы экспертные советы по этике в биологических исследованиях, без разрешения которых проводить подобные эксперименты запрещено.

Одной из серьёзных проблем, для которой нет однозначного решения, является проблема так называемого **генетического груза**. Известно, что каждый человек является носителем в среднем трёх рецессивных летальных генов. Разнообразие таких генов велико, и вероятность встречи мужчины и женщины, являющихся носителями одинаковых летальных аллелей, мала. Малая концентрация таких аллелей в популяциях всегда поддерживалась естественным отбором — гибелью или бесплодием гомозигот. Успехи медицины сделали или сделают в будущем возможной нормальную жизнь гомозиготных по таким болезнетворным аллелям людей. А это означает, что эти аллели перестанут отбраковываться отбором и генетический груз будет увеличиваться. Какие методы являются допустимыми для сдерживания роста генетического груза, человечеству ещё предстоит решить.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ. Знание генетики человека позволяет прогнозировать вероятность рождения детей, страдающих наследственными недугами, в семьях, где один или оба супруга больны или оба родителя здоровы, но наследственное заболевание встречалось у родственников супругов. В ряде случаев можно определить вероятность рождения второго здорового ребёнка, если первый имел наследственное заболевание.

Сейчас во многих областных и краевых центрах нашей страны открыты **медико-генетические консультации**. Широкое использование медико-генетических консультаций призвано снизить частоту наследственных недугов и избавить многие семьи от несчастья иметь нездоровых детей.

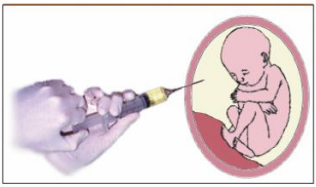


Рис. 204. Схема амниоцентеза

В настоящее время широко применяют различные методы **пренатальной диагностики**, т. е. диагностики заболеваний ребёнка до его рождения. *Ультразвуковое исследование* (УЗИ) позволяет видеть ребёнка во время его внутриутробного развития. С помощью этого исследования можно определить наличие некоторых грубых нарушений развития, серьёзных уродств. В случае особых показаний, таких, как предыдущие рождения детей с теми или иными наследственными аномалиями, наличие сбалансированных транслокаций у одного из родителей, возраст матери старше 35 лет, облучение или другое мутагенное воздействие на ранних сроках беременности, проводят пренатальное исследование клеток плода — *амниоцентез*. Для этого берут немного околоплодной жидкости, в которой всегда присутствует достаточное для анализа число клеток плода (рис. 204). Клетки культивируют в искусственных условиях, где они размножаются. Таким способом можно получить клетки зародыша для исследования кариотипа или биохимических исследований. Под контролем УЗИ можно даже взять анализ крови плода из пупочной вены. Такие процедуры повышают, хотя и очень незначительно, риск досрочного прерывания беременности, поэтому их проводят только при наличии серьёзных показаний.

Получение информации о кариотипе плода или о наличии у него наследственных заболеваний очень важно, так как врачи научились в определённых случаях даже проводить хирургические операции для коррекции некоторых нарушений развития плода. В отдельных случаях уже возможна и генотерапия плода.

ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ И ВРОЖДЁННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. Как и всякое другое, наследственное заболевание легче предотвратить, чем лечить. Как же можно предотвратить рождение детей с такими заболеваниями? Очень важно повышение генетической грамотности населения. Люди должны знать, что, например, наличие наследственных заболеваний или рождение детей с серьёзными уродствами у их родственников, даже не самых близких, является поводом для обращения в медико-генетическую консультацию. Важно также знать о том, почему нежелательны родственные браки. В современном обществе такие браки (между двоюродными братьями и сёстрами) сравнительно редки, однако в некоторых областях вследствие экономических, социальных или других причин они встречаются чаще. Поскольку очень многие наследственные заболевания вызываются редкими рецессивными аллелями, вероятность появления гомозигот, а значит, и больных детей возрастает, если родители состоят в родстве.

Резко повышает вероятность рождения младенца, поражённого тяжёлыми врождёнными недугами, курение, употребление алкоголя и особенно наркотиков родителями будущего ребёнка.

Забота о чистоте среды обитания людей, борьба с загрязнением воды, воздуха, пищевых продуктов веществами, обладающими мутагенным и канцероген-

ным (т. е. вызывающим злокачественное перерождение клеток) действием, тщательная проверка на «генетическую» безвредность всех косметических и лекарственных средств и препаратов бытовой химии — это важные условия для снижения частоты появления у людей наследственных недугов.

Вопросы и упражнения

1. Имеются ли вредные мутации у человека?
2. Возможно ли лечение наследственных аномалий у человека? Возможно ли их полное излечение?
3. Почему знать свой резус-фактор особенно важно для женщин?
4. Напишите краткое изложение содержания данной главы (10—15 предложений).

Точка зрения

5. В декабре 2015 г. прошёл Международный саммит по редактированию человеческих генов. Участвовавшие в нём представители Американской, Британской и Китайской академий наук вынесли решение, что эта технология в настоящее время не должна использоваться для изменения человеческих эмбрионов и половых клеток, предназначенных для рождения будущих детей. Вместе с тем использование этих технологий в научных исследованиях желательно и может дать полезные результаты. Как вы думаете, чем обусловлено такое решение учёных? Какую пользу могут принести подобные исследования?

Поиск, анализ и переработка информации

6. Найдите в доступных источниках информации сведения о редактировании геномов и подготовьте сообщение на тему «Как починить испорченный ген».
7. Разделившись на группы по два-три человека, найдите соответствующую информацию, подготовьте доклады и презентации на предложенные темы и проведите конференцию «Генетика человека вчера, сегодня, завтра». Примерные темы докладов и презентаций: «Доминантные и рецессивные признаки человека»; «Хромосомы человека в норме и патологии»; «Методы генетики человека»; «Родословные знаменитых людей»; «Близнецы»; «Проект „Геном человека“: что дальше?»; «Генотерапия»; «Как лечить стволовыми клетками».

ГОТОВИМСЯ К ЭКЗАМЕНУ

1. В 1865 г., кроме работы Г. Менделя «Опыты с растительными гибридами», положившей начало генетике, вышла и работа Ф. Гальтона «Наследственный талант и характер», положившая начало генетике человека. Общая генетика после переоткрытия в 1901 г. законов Менделя начала стремительно развиваться, а генетика человека развивалась весьма медленно. В основном это было описание некоторых заболеваний (гемофилия, фенилкетонурия, алкаптонурия — нарушение расщепления аминокислот тирозина и фенилаланина), для которых только предполагалась наследственная обусловленность. Объясните, с чем была связана такая «неспешность» развития генетики человека, несмотря на её очевидную актуальность.

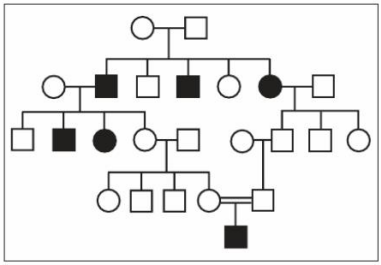
2. Анализ родословных применяют не только для изучения генетики человека. Для изучения генетики каких животных широко применяют этот метод? Почему его не применяют для изучения генетики мышей или дрозофил? С чем это связано?

3. Составьте гипотетическую родословную, включающую не менее пяти поколений семьи, в которой встречается признак, определяемый геном, находящимся в *Y*-хромосоме.

4. Так называемых сиамских близнецов нередко называют сросшимися. Как вы думаете, правильно ли такое определение? Ответ аргументируйте.

5. Объясните, что такое конкордантность и дискордантность. С какой целью используют данные о конкордантности и дискордантности признаков у близнецов?

6. На рисунке приведена родословная семьи, в которой встречалось наследственное заболевание. Определите, как оно наследуется. Какова вероятность рождения здоровых детей у пары в последнем поколении исследованной семьи?



7. В литературе описан случай рождения моноизиготных близнецов, которые тем не менее были дискордантны по синдрому Кляйнфельтера — кариотип одного был нормальным мужским ($2n = 46$, XY), а кариотип другого имел 47 хромосом ($2n = 47$, XXY). Предложите гипотезу, объясняющую, как это могло произойти.

8. Среди пациентов с наличием лишних *X*-хромосом встречаются люди (и мужчины, и женщины) с одной, двумя, тремя, четырьмя и даже пятью *X*-хромосомами. Неизвестно ни одного случая, когда в таком количестве присутствовали бы аутосомы. Чем это можно объяснить?

9. Фенотипически нормальная женщина — носительница сбалансированной транслокации между 21-й хромосомой и коротким плечом 5-й хромосомы выходит замуж за мужчину с нормальным кариотипом. Какова вероятность рождения у них ребёнка с синдромом Дауна? А с синдромом кошачьего крика? Возможно ли рождение ребёнка с обоими синдромами? А рождение здорового ребёнка?

10. В медико-генетическую консультацию обратилась супружеская пара, у которой родился сын с синдромом Дауна, а до этого неоднократно случались мертворождения. Анализ хромосом супругов показал, что они являются примером редчайшего события — они оба носители сбалансированных транслокаций. У жены было обнаружено слияние 21-й и 13-й хромосом, а у мужа — транслокация участка короткого плеча 7-й хромосомы на длинное плечо 2-й хромосомы. Каковы шансы этой пары родить здорового ребёнка?

11. Важность картирования хромосом человека несомненна. Однако если первая генетическая карта дрозофилы была построена более 100 лет назад, в 1913 г., а первые гены позвоночного (курицы) были картированы в 1930 г., первый аутосомный ген человека (ген антигена группы крови Даффи) был картирован только в 1968 г. Что мешало картировать хромосомы человека столь же успешно? Ответ аргументируйте.

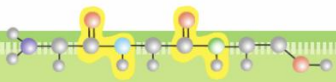
ГЛАВА XII. селекция ОрГанизмОв

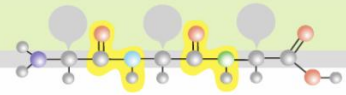
Для того чтобы понять и усвоить материал данной главы, вам нужно вспомнить:

- что называют геном и геномом;
- как устроена молекула ДНК и как осуществляется её репликация;
- что такое фенотип и генотип;
- в чём заключаются причины изменчивости организмов;
- чем мутационная изменчивость отличается от модификационной;
- какие организмы считают гомозиготными, а какие — гетерозиготными;
- как составляют генетические карты;
- как объясняется закон гомологических рядов наследственной изменчивости.

Изучив эту главу, вы сможете:

- объяснять, каким образом человек научился управлять эволюцией необходимых ему видов;
- характеризовать методы классической и современной селекции;
- сравнивать скорость создания новых сортов растений при использовании различных методов селекции;
- обосновывать необходимость расширения генетического разнообразия селекционного материала.





§62 Доместикация и селекция

• Одомашнивание (доместикация) • Селекция • Сорт • Порода • Штамм • Искусственный отбор: бессознательный и сознательный • Центры одомашнивания животных и происхождения культурных растений • Генетический банк • Криохранение • Коллекция генетических ресурсов растений

СЕЛЕКЦИЯ КАК УПРАВЛЯЕМАЯ ЭВОЛЮЦИЯ. Человек с древнейших времён научился управлять эволюцией, одомашнивая животных и растения, создавая новые породы и сорта.

Постепенное изменение диких форм растений и животных под контролем человека и воздействием искусственного отбора на протяжении многих поколений привело к их одомашниванию. **Одомашниванием**, или **доместикацией** (от лат. *domesticus* — домашний), называют процесс изменения человеком диких животных или растений, при котором они длительное время генетически изолированы от их дикой формы и подвергаются искусственному отбору.

Переход от охоты на диких животных и собирательства растений к заселению удобных для земледелия территорий сыграл огромную роль в истории человечества, в формировании государств. Однако с принятием оседлого образа жизни человек поставил своё благополучие в полную зависимость от ограниченного набора видов растений и животных. В результате возникла необходимость постоянно улучшать культивируемые растения и повышать продуктивность домашних животных, т. е. необходимость заниматься селекцией.

Под **селекцией** (от лат. *selectio* — отбор) понимают как процесс создания сортов растений, пород животных, штаммов полезных микроорганизмов, так и науку, разрабатывающую теорию и методы создания сортов растений, пород животных и штаммов полезных микроорганизмов. **Сорт** растений, **порода** животных, **штамм** микроорганизмов — это совокупность организмов, созданных человеком в процессе селекции и имеющих определённые наследственные свойства.

Из истории науки

Селекция как наука окончательно сформировалась в XIX в. благодаря трудам Чарлза Дарвина (1809—1882). Он проанализировал огромный материал по одомашниванию животных и введению в культуру растений и на этой основе создал учение об искусственном отборе.

Отбор — это избирательное размножение. **Искусственный отбор** — выбор человеком наиболее ценных особей животных и растений для получения от них потомства с желаемыми свойствами.

На протяжении XX столетия искусственный отбор опирался на анализ признаков и их наследование. В конце XX в. с развитием методов анализа генов и генома на уровне ДНК стало возможным ускорение отбора и повышение его точности, что существенно (более чем в 2 раза) сократило сроки получения новых сортов растений и пород животных.

ЦЕНТРЫ ОДОМАШНИВАНИЯ ЖИВОТНЫХ И ПРОИСХОЖДЕНИЯ КУЛЬТУРНЫХ РАСТЕНИЙ. Центры происхождения домашних животных и культурных растений тесно связаны с местами древних цивилизаций. Например, в индонезийско-индокитайском районе были впервые введены в культуру рис, просо, соя и одомашнены собака, свинья, куры, гуси, утки и тутовый шелкопряд.

В районах Юго-Западной Азии были введены в культуру пшеница, рожь ячмень, горох и лён. В Передней Азии, как полагают, были одомашнены овцы. Их предки — дикие бараны муфлоны. В Малой Азии одомашнены козы. Одомашнивание тура, ныне исчезнувшего вида, произошло, вероятно, в нескольких областях Евразии. В результате возникли многочисленные породы крупного рогатого скота. Предки домашней лошади — тарпаны, также исчезнувшие, были одомашнены в степях Причерноморья. Двугорбый верблюд был одомашнен в Центральной Азии, а одногорбый — в Передней Азии.

В местах древних цивилизаций в Южной Америке были введены в культуру картофель и маниока, в Центральной Америке — кукуруза, фасоль и подсолнечник. В Южной Америке была одомашнена лама.

Что же заставило человека перейти от охоты и собирательства к содержанию домашних животных и возделыванию растений и почему процессы доместикации происходили именно в тех районах, которые нам известны сейчас как **центры одомашнивания животных и происхождения культурных растений?**

Из истории науки

Большой вклад в изучение этих вопросов внёс выдающийся отечественный биолог Николай Иванович Вавилов, который в 20—30-е гг. XX в. вместе с сотрудниками собрал самую крупную в мире коллекцию растений. Для этого он организовал более 60 экспедиций по всем обитаемым континентам (кроме Австралии). Участники этих экспедиций — ботаники, генетики, селекционеры — были настоящими охотниками за растениями. В результате огромной и самоотверженной работы они установили отдельные районы мира, обладающие наибольшим разнообразием форм растений. Вавилов считал, что районы, где обнаружено наибольшее разнообразие по тому или иному виду растений, являются центрами их происхождения. Таких районов было выделено восемь (рис. 205). Так, например, у картофеля максимум генетического разнообразия связан с Южной Америкой, у кукурузы — с Мексикой, у риса — с Китаем и Японией, у хлебных злаков пшеницы, ржи — со Средней Азией и Закавказьем, у ячменя — с Африкой. Эти районы и были отмечены как центры происхождения перечисленных видов. То же самое было сделано и по многим другим видам.

Интересно, что основные культуры с питательными семенами наши предки одомашнивали парами: одна культура обязательно была с высоким содержанием углеводов, а другая — высокобелковая. Например, в Центральной Америке такую пару составляют кукуруза и фасоль, в Юго-Западной Азии — пшеница и горох, в Юго-Восточной — рис и соя.

Таким образом, в тех районах, где наблюдалось большое разнообразие растений того или иного вида (т. е. была возможность выбирать представителей вида с наиболее подходящими для возделывания свойствами) и существовали подходящие условия для его возделывания, *эффективность возделывания*

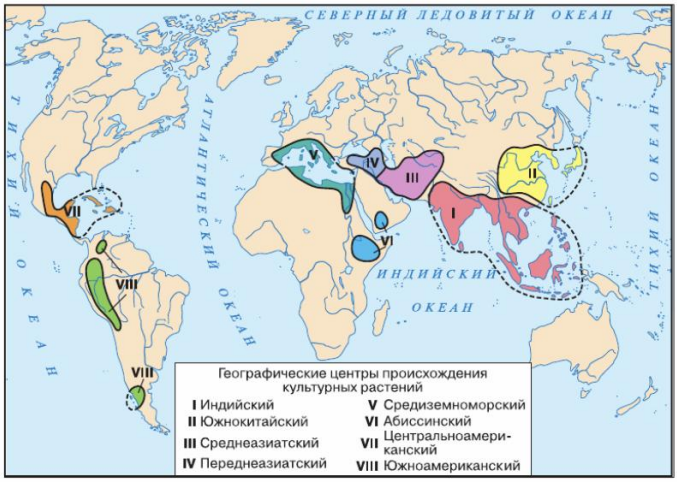


Рис. 205. Карта основных географических центров происхождения культурных растений

становилась выше эффективности собирательства. Аналогичным образом, в тех районах, где наблюдалось большое разнообразие животных того или иного вида (т. е. была возможность выбирать представителей вида с наиболее подходящими для содержания свойствами) и существовали подходящие условия для содержания данных животных, *эффективность содержания становилась выше эффективности охоты*. В таких местах человек переходил к оседлому образу жизни; там зарождались первые цивилизации.

Собранная Вавиловым и его сотрудниками мировая коллекция растений ныне находится в Федеральном исследовательском центре Всероссийском институте генетических ресурсов растений имени Н. И. Вавилова. Большая часть коллекции — это образцы семян. Коллекция семян постоянно пополняется и воспроизводится на полях опытных станций центра. Для длительного сохранения всхожести семена содержат в специальных камерах, где поддерживается температура от –10 до –18 °С. Плодово-ягодные культуры сосредоточены в коллекционных садах. Образцы-дублёры этих культур (в виде черенков и почек, из которых при необходимости можно воспроизвести целое растение) хранят в *криобанках* при температуре –196 °С. Некоторые образцы дублируют в так называемых *in vitro-коллекциях* проростков, которые растут на специальной среде в стеклянных пробирках. Коллекции культурной флоры были основаны во многих странах мира в центрах генетических ресурсов, называемых генбанками. Хранящиеся в них образцы культурных растений и их диких сородичей — источник полезных генов для будущих сортов.

Доместикация животных и растений сыграла решающую роль в формировании современного облика человечества — его биологических особенностей и социальных структур.

ДВИЖУЩАЯ СИЛА ДОМЕСТИКАЦИИ. Важнейшей движущей и направляющей силой одомашнивания растений и животных служит искусственный отбор. На самых ранних этапах доместикации, уходящих на тысячелетия в глубь истории, искусственный отбор был бессознательным.

Бессознательный отбор — наиболее ранняя форма селекционного процесса, когда человек ещё не ставил перед собой задачу улучшить введённые в культуру растения и одомашненных животных. Тем не менее он стремился сохранить для размножения лучшие семена и лучших животных; менее ценные животные и растения использовались в пищу.

Сознательный, или **методический**, **отбор** связан с целенаправленным выведением новых форм животных или растений, обладающих определёнными ценными признаками. При этом отбирается только лучший материал и выбраковывается всё то, что не удовлетворяет предъявляемым требованиям; для отобранных экземпляров создаются соответствующие условия жизни и особый уход.

NB На первых этапах введения в культуру растений основным направлением селекции был отбор на способность размножаться в условиях искусственного содержания, т. е. под контролем человека.

Так, среди злаковых растений человек отбирал только те, которые были способны сохранить семена в колосе, а не осыпались, как это характерно для «дикарей» (рис. 206). Другие минимальные требования к кандидатам на доместикацию среди злаковых растений заключались в высокой урожайности и возможности длительного хранения урожая. Эти растения должны были быть од-

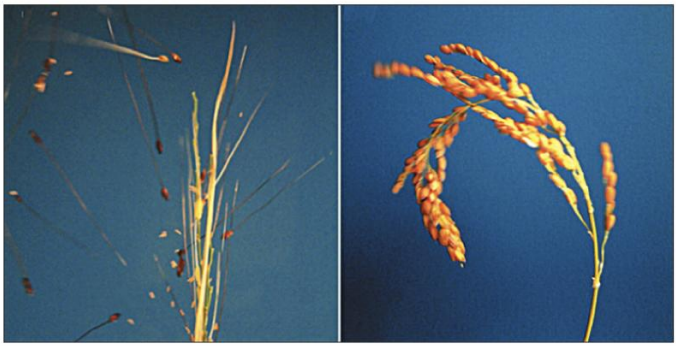


Рис. 206. *Слева* — дикая форма риса, *справа* — возделываемая. С колоса дикого риса зёрна легко осыпаются, а у культурной формы прочно удерживаются в колосе

нолетними, быстро расти, иметь относительно большой размер зерна и хорошие пищевые свойства.

Минимальные требования к животным — кандидатам на доместикацию заключались в большой скорости роста и смены поколений, возможности размножения в неволе. Эти животные должны были быть травоядными или всеядными, иметь добрый нрав, социальную структуру, жить большими стадами.

Далеко не все растения и животные подходят для доместикации. Из громадного числа видов лишь очень ограниченное их число введено в культуру и одомашнено. Из 250 тыс. видов высших растений человек использует для своих целей порядка 3 тыс. видов, и только 150 видов введены в культуру, причём некоторые из них совсем недавно. Так, сахарную свёклу и подсолнечник стали возделывать только в XIX в., а мяту — в XX в. Из 55 тыс. видов позвоночных животных человек одомашнил только около двадцати.

Первые попытки одомашнивания начинались, вероятно, со случайного выращивания диких животных. Только те из них, которые оказались способными контактировать с человеком, существовать и размножаться в условиях неволи, выживали. Следовательно, на первых этапах одомашнивания особую роль мог сыграть отбор животных по поведению. Выдающийся отечественный генетик и эволюционист Дмитрий Константинович Беляев (1917—1985) предположил, а затем со своими коллегами экспериментально показал, что отбор по поведению был одним из важнейших факторов резкого повышения изменчивости на начальных этапах одомашнивания животных.

Выяснилось, что селекция по поведению не ограничивается изменением самого поведения. Параллельно изменяются многие жизненно важные функции; происходит перестройка такой строго стабилизированной системы организма, как репродуктивная. Например, у отбираемых по поведению лисиц наблюдается тенденция перехода от однократного размножения в году к двукратному, изменяется характер линьки, меняется фотопериодическая реакция, появляется большое количество морфологических признаков, характерных для других одомашненных животных (окраска тела, форма ушей, хвоста и т. д.) (рис. 207). Громадное разнообразие, закономерно возникающее на первом этапе одомашнивания животных, послужило основой для создания пород животных, резко отличающихся как от диких предков, так и друг от друга.



Рис. 207. Д. К. Беляев со своими питомцами — доместицированными лисами

Таким образом, на первых этапах бессознательного отбора в процессе одомашнивания животных и растений не ставилась цель улучшить отдельные показатели продуктивности. Процесс одомашнивания шёл медленно. Между тем опыты по доместикации пушных зверей (лисиц, норок, соболей), начатые менее века назад, показали, что при использовании научных знаний и научных методов можно одомашнить животных за очень короткий срок.

Современные исследования по расшифровке нуклеотидных последовательностей генов, важных для доместикации, показали, что зачастую это «сломанные» варианты каких-либо генов или гены со сниженной функциональной активностью. У особей с такими «дефектными» генами не было шансов выжить в дикой природе, зато их свойства, вызванные поломкой, подхватывались искусственным отбором, если случайным образом оказывались полезными для доместикации.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РЕСУРСЫ РАСТЕНИЙ, ЖИВОТНЫХ И МИКРООРГАНИЗМОВ. Доместикация создала своего рода бутылочное горлышко, через которое в культуру пришла лишь малая часть природного разнообразия генов. Оно много веков поддерживалось в многочисленных местных сортах и породах. Однако в середине XX в. большинство стран начало интенсивно переходить к агропроизводству в промышленных масштабах. Сорта и породы для интенсивного промышленного производства отличаются ещё меньшим разнообразием генов.

Если представить, что сегодня вдруг на Земле останется только то разнообразие, которое находится на современных производственных полях или крупных фермах, то через несколько лет придёт конец селекции, а потом и вовсе наступит продовольственный коллапс, за которым последует закат всей цивилизации. Но этого не произойдёт, потому что Н. И. Вавилов, а вслед за ним и много других учёных из разных уголков планеты вовремя стали создавать специальные хранилища для уходящего разнообразия — **генетические банки** (генбанки).

Старые селекционные достижения, как правило, выходят из оборота из-за одного-двух свойств, по которым их превзошли новые. Также и первые одомашненные человеком формы превосходили дикие формы буквально по одному-двум значимым свойствам. Разнообразие генов, связанных с другими свойствами, не теряет своей актуальности и может понадобиться на очередном витке селекции. Например, когда селекционеры разных стран стали обмениваться новинками, стали быстрее распространяться и патогены растений. Для получения устойчивых к болезням форм селекционерам пришлось использовать дикорастущих родичей культурных растений. С трудом добиваясь получения потомства от скрещивания сортов с «дикарями», они с переменным успехом переносили в сорта гены устойчивости от диких родичей. Приходится сегодня обращаться и к староместным сортам — например, в поисках генов, наличие которых может придать давно забытый вкус и аромат современным безвкусным плодам.

Важно, что Н. И. Вавилов организовал со своими сотрудниками экспедиции, когда диких родичей было ещё немало в природе и когда староместные сорта ещё не вышли из оборота. Позже современное земледелие и урбанизация завоевали многие территории и уничтожили значительную часть разнообразия культурных растений и их диких родичей.

Вавилов с сотрудниками не просто собрали и хранили семена, как это делают в научном музее. Они стали проводить масштабные эксперименты по всей нашей стране, высевая семена новых образцов собираемой коллекции в самых удалённых уголках, включая зоны рискованного земледелия. И среди разнообразия коллекции находились удачные мутанты, которые прижились в несвойственных для своего вида климатических условиях. Расширился перечень полезных

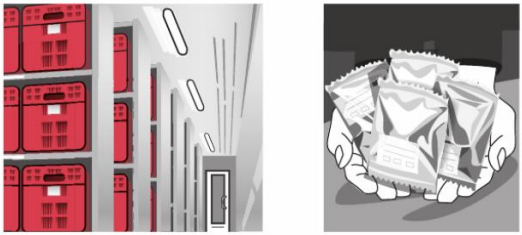


Рис. 208. Низкотемпературное хранилище, в котором при температуре −10 °С хранят в фольгированных пакетах семена коллекционных образцов

культур, возделываемых у нас в стране. Существенно расширились и границы возделывания многих культур. Таким образом, *Вавиловская коллекция генетических ресурсов* культурных растений и их диких родичей служит основой продовольственной безопасности. **Коллекцией генетических ресурсов растений** называют совокупность целенаправленно собранных, систематизированных и документированных в установленном порядке образцов, сохраняемых вне мест их естественного произрастания или возделывания и представляющих научную ценность для обеспечения селекционных программ и научно-исследовательских проектов.

В Вавиловской коллекции, которая находится во Всероссийском институте генетических ресурсов растений имени Н. И. Вавилова (Санкт-Петербург), сейчас хранится более 300 тыс. образцов, относящихся к более чем 2000 видов культурных растений и их диких родичей. Они служат источником ценных генов для непрерывно идущего процесса селекции. Многие образцы специальным образом подсушены и содержатся в вакуумных упаковках в низкотемпературных хранилищах (рис. 208). Вегетативно размножаемые культуры сохраняют в виде микрорастений в пробирках (*in vitro*) и в виде кусочков тканей в жидком азоте (*in cryo*). Из этих кусочков спустя столетия и даже тысячелетия можно будет вырастить на специальной среде полноценные растения того же самого сорта (рис. 209).

По аналогии с коллекциями растений существуют коллекции сельскохозяйственных микроорганизмов и коллекции сельскохозяйственных животных. Крупнейшая в стране коллекция сельскохозяйственных микроорганизмов хранится при −80 °С во Всероссийском научно-исследовательском институте сельскохозяйственной микробиологии (Санкт-Петербург). Образцы коллекции — это в первую очередь полезные бактерии, выделенные из почвенных проб, в том числе из ризосферы[1], которые служат источником для создания микробиологи-

[1] *Ризосфера* — слой почвы, находящийся под влиянием корневой системы растения и содержащий почвенные микроорганизмы.

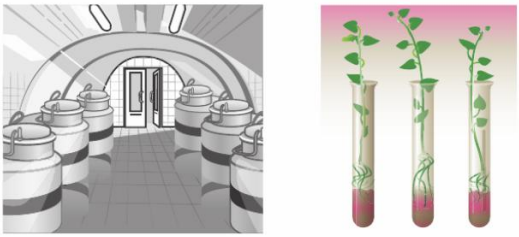


Рис. 209. Криотанки с жидким азотом (*слева*) и пробирки с растениями (*справа*) для хранения вегетативно размножаемых культур

ческих препаратов (средств защиты растений, стимуляции их роста, повышения урожайности).

Генетические ресурсы сельскохозяйственных животных и птицы содержатся в Федеральном исследовательском центре животноводства (ВИЖ) (Московская область). Сюда входит банк генетического материала домашних и диких видов животных и птицы, который включает коллекцию семени, образцов ткани и ДНК. Также в филиале ВИЖ в Санкт-Петербурге в живом разведении содержатся более 40 пород кур.

Современный уровень работы с коллекциями генетических ресурсов требует применения методов *геномики*, *транскриптомики*, *протеомики* (с ними вы знакомились в главе IV) и методов биотехнологии. К последним относятся **криохранение** (от греч. *kryos* — холод, мороз) образцов растений, животных и микроорганизмов, а также методы культивирования изолированных тканей и клеток *in vitro* (в стерильных условиях, в пробирке) (см. главу XIII).

Вопросы и упражнения

1. Как повлияла доместикация на зарождение и развитие цивилизаций?
2. Как можно доказать, что на первых этапах одомашнивания отбор животных по поведению играл центральную роль?
3. Каково основное отличие одомашненных животных от приручённых?
4. Какими свойствами должны обладать животные — кандидаты на доместикацию? А растения?
5. Назовите основные центры происхождения культурных растений. Какие растения были введены в культуру в этих центрах? Ответ оформите в виде таблицы.
6. Почему древние центры происхождения культурных растений ныне содержат максимум генетического разнообразия по видам, которые возникли в этих районах?
7. Какое значение имеет поддержание коллекций генетических ресурсов растений, животных и микроорганизмов?

Поиск, анализ и переработка информации

8. Используя дополнительные источники информации, определите, какие способы дублирования генетических ресурсов растений и животных существуют для их гарантированного сохранения.

Точка зрения

9. Как вы думаете, почему доместикация происходила успешнее в Евразии, чем на других континентах?

§63 Искусственный отбор и комбинационная селекция

• Искусственный отбор: массовый, индивидуальный • Селекционный дифференциал • Ответ на отбор • Коэффициент наследуемости • Комбинационная селекция • ДНК-маркёр • ДНК-генотипирование • Маркёр-ориентированная селекция • Геномная селекция

Вслед за одомашниванием животных и введением в культуру растений наступил новый этап — применение сознательного отбора с целью улучшения растений и животных по продуктивности и воспроизводительным функциям, устойчивости к экстремальным факторам среды и болезням, по качеству получаемой продукции. Сознательный искусственный отбор — это и предшественник современной селекции и один из её основных методов.

В селекции выделяют два основных типа отбора — массовый и индивидуальный.

МАССОВЫЙ ОТБОР проводится по внешним, фенотипическим признакам в популяциях растений и животных.

Например, перед нами поле возделываемой культуры, для которой мы ведём селекцию по высоте растений. В данной популяции средняя высота расте-

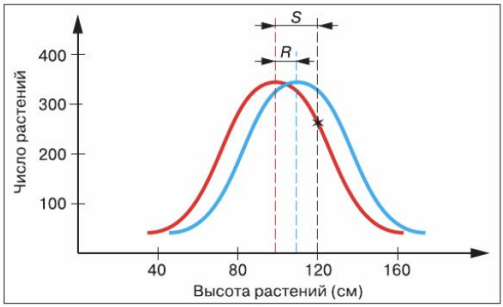


Рис. 210. Пример распределения особей по фенотипу при полигенном наследовании в исходной популяции (сплошная красная линия) и в потомстве, полученном в результате массового отбора (сплошная синяя линия). Звёздочкой в исходной популяции отмечены растения высотой 120 см, взятые для получения потомства; *S* — селекционный дифференциал; *R* — ответ на отбор; красная и синяя пунктирные линии — средняя высота растений в популяции

ний 100 см. Мы выбираем группу (примерно 5 % от всех растений в поле), средняя высота в группе составляет 120 см. Разница между средним значением в популяции и высотой отобранных растений составляет 20 см. Эту величину называют **селекционным дифференциалом** и обозначают латинской буквой S (рис. 210). В следующем году высеваем отобранные растения и наблюдаем в потомстве среднюю высоту растений 110 см. Разница между средними величинами в популяции, из которой отбирались родительские формы, и в потомстве — **ответ на отбор** — обозначают латинской буквой R. В рассматриваемом примере величина R составила 10 см.

В другом аналогичном опыте со средней высотой растений в поле 100 см, а в отобранной группе 120 см. В потомстве средняя высота оказалась равной 101 см, т. е. ответ на отбор составил всего 1 см.

Почему мы получили такие разные результаты на первом и втором поле? Как можно количественно измерить вклад генотипов в наблюдаемое разнообразие по признаку?

Чтобы ответить на эти вопросы, определим **коэффициент наследуемости** h^2 — отношение ответа на отбор к селекционному дифференциалу:

$$h^2 = \frac{R}{S}$$

Минимальное значение коэффициента наследуемости — 0; это означает, что выявляемая изменчивость определяется только средовыми факторами. Максимальное значение коэффициента наследуемости — 1; в этом случае всё наблюдаемое разнообразие обусловлено исключительно различием генотипов.

NB Чем больше величина h^2, тем больше вклад генетических факторов в изменчивость признака и тем меньше вклад факторов среды.

Представление о некоторых критических значениях коэффициента наследуемости очень важно для селекционера. Так, нужно знать, что массовый отбор будет неэффективным в случае $h^2 < 0{,}05$.

Рассчитаем коэффициент наследуемости высоты растений на первом и втором поле. На первом поле $h^2 = 0{,}5$ (при такой величине генетической изменчивости признака селекция будет вполне эффективной). На втором поле $h^2 = 0{,}05$ (в данном случае продолжать отбор улучшенных форм по высоте растений не целесообразно). Таким образом, можно сделать вывод, что разнообразие растений по высоте на втором поле определяется преимущественно средовыми факторами, тогда как на первом поле изменчивость по данному признаку обусловлена в значительной мере различием генотипов.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ОТБОР. По-настоящему революционным этапом в развитии селекции было открытие и введение в процесс создания сортов растений и пород животных **индивидуального отбора**. Это произошло в середине XIX в., когда знаменитый французский селекционер Луи Вильморен (1816—1860) изложил основные принципы этого типа отбора, главным из которых была оценка отбираемых растений или животных по потомству.

Вернёмся к уже рассмотренному примеру с полем возделываемой культуры. Отберём 5 % лучших по внешним признакам растений. При индивидуальном отборе мы не станем объединять их семена, а посеем в следующем году семена каждого растения отдельно и тем самым оценим по всем признакам каждое из отобранных растений по потомству. Таким образом оценивают генотип отобранного растения, а не только его фенотипические показатели. Если отобранное из популяции по выдающимся показателям растение или животное сохраняет относительно высокие показатели и в потомстве, индивидуальный отбор продолжается и в последующих поколениях. Если выдающиеся показатели в потомстве не проявились, значит, у этой особи влияние на фенотип оказали главным образом условия окружающей среды, а не генотип.

Например, в числе отобранных растений были два, высота которых на 20 см превышала среднюю высоту в исходной популяции, т. е. селекционный дифференциал для обоих растений (S_{1-2}) составил 20 см. Первое растение дало потомков с высотой, превосходящей среднее значение в исходной популяции на 10 см ($R_1 = 10$); второе растение дало потомков с высотой, превосходящей среднее значение в исходной популяции на 1 см ($R_2 = 1$). Рассчитаем коэффициенты наследуемости: для первого растения $h^2 = 0{,}5$, для второго $h^2 = 0{,}05$. В дальнейшей селекции будет целесообразно использовать только первое из данных двух растений.

NB Преимущество индивидуального отбора над массовым заключается в точности оценки генотипа при анализе конкретных потомков.

Как показала практика, индивидуальный отбор особенно эффективен при селекции по количественным признакам (масса семян, высота растений, молочность коров, яйценоскость кур, масса тела крупного рогатого скота и т. д.).

КОМБИНАЦИОННАЯ СЕЛЕКЦИЯ. Использование индивидуального отбора открыло эру **комбинационной селекции**, где основным элементом служит скрещивание форм, различающихся по отдельным признакам или их комплексам. Вслед за этим в расщепляющейся гибридной популяции в течение ряда поколений проводится индивидуальный отбор рекомбинантных гомозигот с новыми сочетаниями генов.

Рассмотрим этапы комбинационной селекции для самоопыляющихся растений, например пшеницы. *На первом этапе* проводят подбор двух форм, скрещивают их и получают гибриды первого поколения. *На втором этапе* оценивают потомство от гибридов первого поколения и последующих восьми поколений. *На третьем этапе* проводят отбор лучших потомков, оценивают их, испытывают на урожайность и др. Лучшее потомство становится новым сортом — это *заключительный этап* селекционного процесса.

Почему ведётся отбор до восьмого поколения? На этот вопрос отвечает схема, отражающая повышение уровня гомозиготности при близкородственных скрещиваниях (рис. 211). При самоопылении к седьмому-восьмому поколению достигается почти 100%ный уровень гомозиготности. Только так можно удовлетворить такие предъявляемые к сортам требования, как *однородность* и *стабильность*. Если растение будет сохранять высокий уровень гетерозиготности,

в его потомстве будет наблюдаться высокий уровень изменчивости; проявление ряда признаков будет оставаться нестабильным.

В последние годы в селекции растений активно применяется *метод получения удвоенных гаплоидов*, позволяющий почти вдвое сокращать срок получения нового сорта (см. § 67).

Для того чтобы новый сорт, порода или штамм могли использоваться на практике, они должны пройти серьёзные государственные испытания. Для сравнения в эти испытания отбираются лучшие, уже используемые сорта, породы, штаммы, и если вновь созданные значительно превышают существующие стандарты, то только после этого принимается решение об их внедрении в практику. Они получают названия или номера, селекционерам выдаются авторские свидетельства.

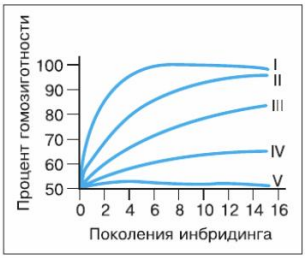


Рис. 211. Процент гомозиготных потомков при систематических скрещиваниях с разной степенью родства: I — самоопылодотворение; II — скрещивание между сибсами (потомками от одних родителей); III — скрещивание между двойными (и по матери, и по отцу) двоюродными сибсами; IV — скрещивание между двоюродными сибсами; V — скрещивание между троюродными сибсами

А зачем вообще селекционеры постоянно выводят новые сорта растений и породы животных?

Во-первых, изменяются требования к количеству и качеству пищи. Население планеты растёт, поэтому нужны более продуктивные сорта растений и породы животных. Во-вторых, совершенствуется техника, необходимая для эффективного ухода за сельскохозяйственными растениями и животными, а также для переработки сельхозпродукции. Имеющиеся формы могут оказаться непригодными для новых более автоматизированных способов ухода, уборки и обработки.

И наконец, как и человек, растения и животные поражаются патогенами. Так, патогенами зерновых растений являются многочисленные грибы, некоторые из которых способны полностью уничтожить урожай (например, стеблевая ржавчина «Уганда 99», поражающая мягкую пшеницу). У растений есть своя иммунная система, эффективность которой зависит от генотипа. Отдельные сорта несут специфичные гены устойчивости к тому или иному патогену. Однако патоген может со временем преодолеть устойчивость растения: за счёт мутаций появляются его новые штаммы, не чувствительные к защитной системе растения. Такое изменение патогенов, поражающих зерновые растения, происходит в среднем за 5 лет. А новый сорт, как вы уже знаете, с помощью методов классической селекции создаётся более 10 лет.

При таких темпах селекционер явно проигрывает гонку, уступая быстро меняющимся патогенам (рис. 212). Поэтому в последние годы для ускоренного и более точного отбора особей с заданными свойствами используют методы анализа генотипов на уровне последовательности нуклеотидов.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОТБОРА. Благодаря развитию методов генетического картирования с использованием современных методов анализа ДНК



Рис. 212. Темпы создания нового сорта, устойчивого к патогену (патоген обозначен чёрной пиктограммой)

для многих сельскохозяйственных видов животных и растений уд алось построить карты сцепления, которые содержат важные для селекции гены и ДНК-маркёры (рис. 213).

ДНК-маркёр (синоним «молекулярный маркёр») соответствует гену или некодирующему участку генома, разные варианты которого различаются на уровне последовательности нуклеотидов. Процесс анализа генотипов с ис -

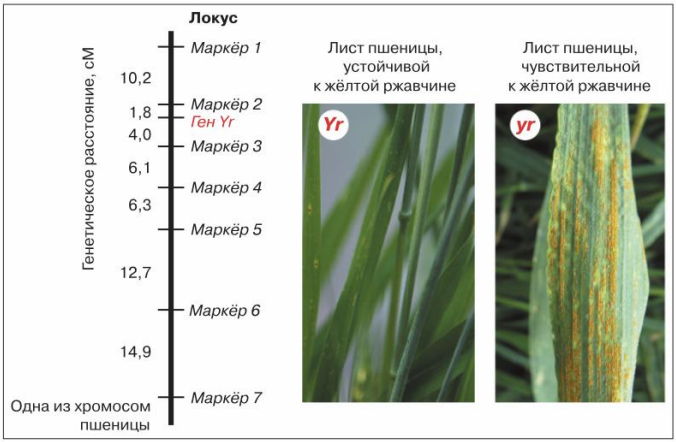


Рис. 213. Пример карты сцепления пшеницы, содержащей ДНК-маркёры и важный для селекции ген *Yr* (ген устойчивости к жёлтой ржавчине). Маркёры 2 и 3 можно использовать для диагностики гена *Yr*

пользованием ДНК-маркёров называют **ДНК-генотипированием**. Отличия на уровне ДНК (*полиморфизм ДНК*) могут быть выявлены с помощью секвенирования ДНК, путём гибридизации молекул ДНК или методом **полимеразной цепной реакции** (ПЦР) (рис. 214).

Секвенирование ДНК — это прямое определение последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК. Оно позволяет выявить различия между генотипами в определённом участке генома, даже если это различие всего по одной паре оснований (*однонуклеотидный полиморфизм*) (как на рисунке 214, *А*).

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) — наиболее распространённый тип полиморфизма в геноме, а однонуклеотидный полиморфный участок — *маркёр* (ОНП-маркёр), варианты нуклеотидов, встречающиеся в нём, — *аллели*.

Как правило, прямое секвенирование используют для анализа родительских форм или небольшой выборки индивидуумов в популяции, а анализ большого числа потомков или больших популяций осуществляют с помощью специально разработанных ДНК-чипов или с помощью ПЦР. Анализ ДНК-чипов дороже, но позволяет за короткий срок проанализировать большое количество индивидуумов. ПЦР-анализ менее производителен, но он гораздо дешевле и доступнее. Схема анализа полиморфизма с помощью *гибридизации молекул ДНК на ДНК-чипах* представлена на рисунке 214, *Б*.

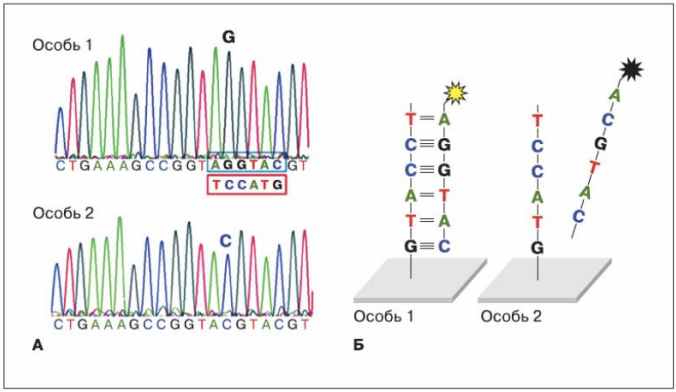


Рис. 214. Некоторые способы выявления различий между генотипами на уровне ДНК. **А** — секвенирование ДНК; **Б** — гибридизация молекул ДНК на ДНК-чипе (жёлтая звёздочка — флуоресцирующая метка)

Как конструируют и анализируют ДНК-чипы? Допустим, нам надо сделать чип для анализа ОНП, представленного на рисунке 214, *А*, чтобы выяснить, какие потомки от скрещивания родителей 1 и 2 унаследовали нуклеотидный вариант от родителя 1. Синтезируем одноцепочечную молекулу ДНК, комплементарную участку генома особи 1 (TCCATG — выделено красной рамкой), зафиксируем её на твёрдой поверхности чипа (рис. 214, *Б*). Обрабо таем геномную ДНК разных особей так, чтобы длинные молекулы ДНК превратились в короткие одноцепочечные фрагменты, и пометим эти фрагменты меткой, которая будет флуоресцировать при определённом воздействии (например, при воздействии ультрафиолетовым излучением). Если чип поместить в раствор, где находятся фрагменты геномной ДНК особь 1 или похожих на неё, то в смеси фрагментов найдётся нужный (на рисунке 214, *А* он обозначен синей рамкой), т. е. комплементарный молекуле, прикреплённой к чипу. Эти комплементарные молекулы образуют двуцепочечную гибридную ДНК (рис. 214, *Б*, *слева*). В случае особи 2 или похожих на неё гибридизации не произойдёт. Отмоем чип от раствора, содержащего не свя завшиеся с чипом фрагменты геномной ДНК, и воздействуем на него ультрафиолетовым излучением. После тестирования особи, похожие на особь 1, будут выявлены благодаря свечению флуоресцентной метки (отмечено жёлтой звёздочкой на рисунке 214, *Б*). В случае особи 2 и похожих на неё флуорес ценции не будет, так как гибридизации с меченой молекулой ДНК не произошло. Так мы можем протестировать много растений (или животных) и определить, какой вариант — «G» (при наличии флуоресценции) или «C» (при отсутствии флуоресценции) — несёт каждый исследуемый индивидуум в дан ном участке генома. На ДНК-чипы наносят не одну, а десятки тысяч коротких одноцепочечных молекул (зондов), комплементарных различным участкам генома.

С развитием методов секвенирования нового поколения и, как следствие, удешевлением прочтения геномов, для генотипирования ОНП всё чаще исполь зуют прямое секвенирование, в том числе при анализе больших выборок.

«Методы секвенирования нового поколения» — это та группа технологий, благодаря которой бурное развитие получило новое направление биологии — *геномика*. С помощью этих технологий стало возможно в рекордно короткие сроки расшифровывать геномы новых видов и даже большого числа отдельных индивидуумов одного вида. Если геном человека в первый раз расшифровывали классическим способом более 10 лет, то сейчас геном такого размера можно «прочитать» за 10 дней.

Анализ индивидуумов (растений или животных) с помощью ДНК-чипов называют *полногеномным генотипированием*. С помощью полногеномного ге нотипирования можно в короткие сроки получить информацию о нуклеотидных вариантах сразу многих полиморфных участков генома.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет получить множество копий определённого фрагмента исходной ДНК в искусственных условиях (*in vitro*, т. е. «в пробирке»). При этом используют ферменты ДНК-полимеразы и специально подобранные праймеры (затравки), необходимые для инициации синтеза новых фрагментов молекулы ДНК.

Зачем получать большое количество копий одного фрагмента? Дело в том, что множество копий одного и того же фрагмента легко увидеть при дальнейшем анализе и найти различия между особями, например по длине ПЦР-фрагмента или его наличию либо отсутствию.

Так как методы анализа ДНК универсальны для любых объектов живой природы, в том числе для человека, они широко используются в научных исследованиях и в диагностике. В связи с этим технологии генотипирования быстро развиваются, автоматизируются и дешевеют. Методы анализа фенотипа (фенотипирования), наоборот, чрезвычайно разнообразны, трудоёмки, дороги и с трудом поддаются автоматизации. Для удешевления и ускорения процесса селекции стало выгодно применять методы генотипирования вместо анализа фенотипа.

Например, в ходе селекционного процесса ведётся отбор на устойчивость к жёлтой ржавчине (см. рис. 213). Вместо того чтобы проводить трудоёмкую фенотипическую оценку в нескольких поколениях, можно один раз выделить ДНК растений, проанализировать диагностические ДНК-маркёры, тесно сцепленные с геном устойчивости (маркёры 2 и 3 на рисунке 213), и определить, какие растения несут ген *Yr*. Такой подход называют **маркёр-ориентированной селекцией**.

NB При маркёр-ориентированной селекции отбор растений проводят на стадии проростков с помощью диагностических ДНК-маркёров и планируют дальнейшие скрещивания исходя из результатов генотипирования.

Для разработки диагностических маркёров необходимо определить местоположение гена, контролирующего селектируемый признак, на хромосомной карте. Кроме того, диагностический маркёр можно разработать к гену, для которого известны различия аллельных вариантов на уровне ДНК.

Маркёр-ориентированная селекция лучше всего подходит для селекции по моно- или олигогенным признакам. С помощью маркёр-ориентированной селекции можно ускорить срок создания нового сорта более чем в 2 раза и сэкономить ресурсы, затрачиваемые на трудоёмкое фенотипирование. Сочетание маркёр-ориентированной селекции и технологии удвоенных гаплоидов (см. § 67) позволяет сокращать срок создания нового сорта с 10—12 до 3—4 лет. С использованием ДНК-маркёров ускоряется и получение новых пород животных. Становится возможным быстрое и целенаправленное получение генотипов с заданными свойствами.

Теперь благодаря современным методам селекции соревнование между селекционерами и патогенами происходит на равных, и у первых есть даже некоторое преимущество по времени в зависимости от используемых методов селекции (см. рис. 212).



В селекции и семеноводстве использование ДНК-маркёров — это ещё и эффективный метод паспортизации сортов и пород. Благодаря применению ДНК-маркёров можно надёжно установить происхождение семенного материала.

ГЕНОМНАЯ СЕЛЕКЦИЯ. А как быть в случае, если признак, по которому ведётся селекция, малоизученный с генетической точки зрения? Допустим, гены, контролирующие этот признак, ещё не картированы, и диагностические ДНК-маркёры не выявлены. Такая ситуация не редкость для сложно наследуемых количественных признаков. В таких случаях вместо маркёр-ориентированной селекции проводят **геномную селекцию**.

Как и маркёр-ориентированная селекция, геномная селекция основана на генотипировании. Но при этом используют не отдельные диагностические ДНК-маркёры для известных генов, а проводят *полногеномное генотипирование* (анализ большого числа маркёров, равномерно распределённых по геному). Для полногеномного генотипирования используют так называемые «методы секвенирования нового поколения» (высокопроизводительные методы секвенирования) или ДНК-чипы, позволяющие одновременно анализировать тысячи маркёров.

На первом этапе геномной селекции наряду с высокопроизводительным генотипированием осуществляют и фенотипирование. Затем анализируют полученные данные с помощью статистических методов и определяют, какие сочетания нуклеотидных замен в различных участках генома связаны с положительным проявлением того или иного количественного признака. В последующих поколениях с учётом данных об этой взаимосвязи проводят отбор селекционного материала только с использованием генотипирования.

Геномная селекция стала возможна в последние годы благодаря развитию и удешевлению методов высокопроизводительного секвенирования, которое привело к резкому увеличению числа секвенированных геномов, в том числе геномов сельскохозяйственных видов животных и растений. Это дало возможность массово проводить повторное секвенирование представителей одного и того же вида для выявления и маркирования полиморфных участков генома.

ДОСТИЖЕНИЯ КОМБИНАЦИОННОЙ СЕЛЕКЦИИ И НОВАЯ ЗЕЛЁНАЯ РЕВОЛЮЦИЯ. Выдающееся достижение в растениеводстве XX в. связано с именем американского селекционера Нормана Эрнеста Борлоуга (1914—2009), удостоенного в 1970 г. Нобелевской премии за создание высокопродуктивных низкорослых пшениц, занимающих ныне огромные площади. Учёному удалось нарушить генетическую связь между длиной колоса и стебля. Полученные формы имели более прочный стебель, не полегали и давали высокие урожаи.

Успех короткостебельной пшеницы заставил селекционеров искать гены низкорослости (короткостебельности) у других культур. Целенаправленность этому поиску и уверенность в результате придавало знание *закона гомологических рядов наследственной изменчивости*, сформулированного Н. И. Вавиловым. Согласно этому закону, зная ряд форм в пределах одного вида, можно предвидеть нахождение параллельных форм у других видов и родов. Вскоре на полях появился низкорослый рис, а затем и короткостебельная рожь.

Из истории науки

Ген короткостебельности у ржи впервые открыл отечественный генетик и селекционер, профессор Владимир Дмитриевич Кобылянский (1928— 2022). Внедрение его открытия в практическую селекцию позволило решить проблему полегания ржи не только в нашей стране, но и в мире. Расчёт экономического эффекта от внедрения показал, что на каждый гектар экономия составляет 3000 руб. С учётом того, что площади под этой культурой в настоящее время в России составляют около 1 млн га, можно сказать, что для нашей страны ген короткостебельности ржи ежегодно экономит 3 млрд руб.

Закон гомологических рядов наследственной изменчивости нашёл практическое применение до возникновения молекулярной генетики и использования её методов в селекции. С приходом молекулярной генетики, а затем с развитием геномики исследователи пользуются этим законом практически повседневно. Интересно, что свет на механизмы возникновения гомологических рядов наследственной изменчивости пролила расшифровка генов. Нередко параллельные формы возникают вследствие одинаковых мутаций генов, имеющих общее происхождение от предкового гена. Например, короткостебельность у риса и ячменя связана с мутацией гена, кодирующего фермент ГА20-оксидазу. Ген теряет свою функцию, из-за чего не идёт синтез регулятора роста — определённой формы гиббереллиновой кислоты (ГА).

Но не всегда нужный результат достигается мутацией в том же самом гене. Например, у пшеницы и ржи ген короткостебельности связан с усилением экспрессии гена, кодирующего фермент ГА2-оксидазу. В отличие от ГА20-оксидазы этот фермент нужен для синтеза иной формы гиббереллиновой кислоты, но в качестве предшественника он использует тот же субстрат, что используется для синтеза регулятора роста. Из-за конкуренции за субстрат в мутантах с усиленной экспрессией ГА2-оксидазы уровень регулятора роста тоже падает, что приводит к короткостебельности.

Создание короткостебельных форм положило начало так называемой «Зелёной революции» — комплексу изменений в сельском хозяйстве развивающихся стран, имевших место в 1940—1970-х гг. и приведших к значительному увеличению мировой сельскохозяйственной продукции.

Из истории науки

В XX в. подлинную революцию в отечественном растениеводстве совершил академик Павел Пантелеймонович Лукьяненко (1901—1973), создав знаменитую озимую пшеницу Безостая 1, а на её основе — сорта Аврора и Кавказ с урожайностью до 100 центнеров с гектара.

На протяжении последнего десятилетия мир находится в ожидании новой Зелёной революции в селекции основных продовольственных культур, основные задачи которой — повышение урожайности растений и экологизация земледелия. Пока общемировая стратегия новой зелёной революции ещё не определена, в нашей стране такая стратегия разработана и уже успешно реализуется, что позволяет России быть среди мировых лидеров по производству зерна.



Эта стратегия сформировалась в Национальном центре зерна имени П. П. Лукьяненко и основывается на генетическом разнообразии исходного материала, многообразии методов создания сортов, а также на разнообразии сортов в производстве. Эта стратегия заключается в переходе от создания и использования сортов-«чемпионов» (какими были сорта эпохи Зелёной революции) к внедрению в производство системы мозаики сортов. Это потребовало существенного ускорения темпов селекции (примерно в 10 раз), зато быстрая смена сортов уменьшает поражаемость посевов болезнями и обеспечивает стабильные урожаи озимой пшеницы. Снижается и количество химических обработок (в противоположность первой Зелёной революции, когда использование пестицидов только возрастало). Сорта, созданные в Национальном центре зерна имени П. П. Лукьяненко коллективом под руководством академика Людмилы Андреевны Беспаловой, ежегодно занимают около 7 млн га посевных площадей в России и 6,5 млн га за рубежом. В совокупности эти посевы приносят ежегодно 10 % мирового урожая зерна.

КЛЕТОЧНАЯ СЕЛЕКЦИЯ. Можно проводить селекцию на клеточном уровне, когда отбору подвергаются не растения, а клетки, из которых потом воспроизводят растения. Преимущества клеточной селекции очевидны, так как в объёме одной чашки Петри можно поместить тысячи клеток. Это во много раз повышает возможности отбора. В процессе клеточной селекции проводится отбор клеток, культивируемых на *селективных средах*. Если необходимо, например, получить солеустойчивые растения, то составляется специальная питательная среда для культивирования клеток растений с повышенным содержанием солей (например, NaCl) и на эти среды в чашках Петри высеваются тысячи растительных клеток. Большинство таких клеток, не выдерживая высокие концентрации солей, гибнет, но отдельные выживают, и из них, как наиболее солеустойчивых, можно регенерировать целые растения.

Вопросы и упражнения

1. В чём преимущества индивидуального отбора над массовым?
2. Какие преимущества имеет комбинационная селекция по сравнению с индивидуальным или массовым отбором?
3. Каким основным требованиям должен соответствовать новый сорт?
4. Какие базовые методы лежат в основе анализа ДНК-маркёров?
5. Перечислите преимущества отбора с помощью ДНК-маркёров по сравнению с отбором, осуществляемым на основе одной лишь оценки фенотипа.
6. Чем отличается геномная селекция от маркёр-ориентированной селекции?
7. Зачем селекционерам надо постоянно создавать новые сорта возделываемых видов растений и выводить новые породы домашних животных?

Планируем эксперимент

8. Представьте себя на месте селекционера, который выводит высокопродуктивный сорт пшеницы. Среди прочих признаков вы изучаете массу зёрен с главного колоса. В исследуемой популяции средний показатель по этому признаку составляет 1 г. Вы исследовали потомство от скрещивания двух растений из этого поколения, имеющих показатели 1,25 г. В потомстве средняя масса зёрен с главного коло-

са составила 1,01 г. Рассчитайте коэффициент наследуемости. Какой вывод вы сделаете, определив величину коэффициента наследуемости? Будет ли эффективным дальнейший отбор?

9. Представьте себя на месте селекционера, который вывел высокопродуктивный сорт пшеницы, из которого можно испечь отличный хлеб. Однако выяснилось, что растения этого сорта поражаются новым штаммом листовой ржавчины, из-за чего существенно снижается урожай. Вам удалось найти другой сорт, несущий ген устойчивости к этому штамму. Вблизи этого гена располагается ДНК-маркёр, аллели которого различаются у неустойчивого к ржавчине и устойчивого к ней сортов. По какому плану вы будете действовать, чтобы придать устойчивость первому сорту? Какой метод вы будете использовать? Представьте, что к вам приехал представитель компании, производящей ДНК-чипы, и убеждает вас о необходимости приобрести ДНК-чип для проведения геномной селекции, которая, по его словам, является лучшим способом решения вашей задачи. Прав ли он? Если не прав, какие аргументы вы выдвинете, чтобы ему возразить?

Поиск, анализ и переработка информации

10. Пользуясь дополнительными источниками информации, узнайте об основных биологических особенностях пшеницы и ржи. Обоснуйте, почему к сортам пшеницы предъявляются более строгие требования по гомозиготности, чем к сортам ржи.

11. Пользуясь дополнительными источниками информации, узнайте, какие типы ДНК-маркёров применяют для ускорения отбора нужных селекционных форм пшеницы, картофеля и других культур.

Точка зрения

12. Прежде ДНК-маркёров появились так называемые белковые генетические маркёры, основанные на анализе электрофоретического разделения белков, выделенных из разных тканей растений, например запасных белков зерна. Ещё раньше существовали так называемые классические генетические маркёры, основанные на удобных для наблюдений моногенных признаках (например, окраска колоса, наличие волосков на листовой пластинке и т. д.). Как вы думаете, почему только с появлением ДНК-маркёров, а не ранее, стало иметь место массовое применение генетических маркёров в селекции?



Гетерозис и его использование в селекционном процессе

• Гетерозис • Инбридинг • Инбредные линии • Отдалённая гибридизация

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ ГЕТЕРОЗИСА. Ещё в середине XVIII в. академик Российской академии наук, знаменитый немецкий ботаник Йозеф Готлиб Кёльрейтер (1733—1806) обратил внимание на тот факт, что в отдельных случаях при скрещивании растений гибриды первого поколения значительно мощнее своих родительских форм. Затем Ч. Дарвин сделал заключение, что скрещивание растений во многих случаях сопровождается более мощным развитием гибридных организмов. Более высокую жизнеспособность

и продуктивность гибридов первого поколения по сравнению со скрещиваемыми формами называют **гетерозисом**.

Ранее мы говорили, что результатом использования отбора, как массового, так и индивидуального, результатом комбинационной селекции являются сорта растений, породы животных. Открытие и понимание явления гетерозиса позволило определить новое направление селекции — создание высокопродуктивных гибридов растений и животных (так называемая *гибридная селекция*).

NB Эффект гетерозиса держится только в первом поколении, и поэтому сортов на его основе не бывает.

Гетерозис может возникать при скрещивании пород у животных, сортов и чистых линий у растений в пределах одного вида, т. е. при *внутривидовой гибридизации*. Известны случаи гетерозиса и при скрещиваниях отдалённых видов и родов растений и животных (так называемая **отдалённая гибридизация**). Классическим примером гетерозиса при неродственном скрещивании является мул — гибрид осла и лошади. Это сильное, выносливое животное, широко используемое в экстремальных условиях. Получаемые в результате отдалённой гибридизации гибриды, как правило, стерильны (бесплодны).

Таким образом, явление гетерозиса как наследственное выражение эффектов гибридизации известно давно. Однако его использование в селекционном процессе началось лишь в 30-е гг. XX в. с работы на кукурузе, в которой путём самоопыления были получены линии, отличающиеся от исходных растений популяции пониженной продуктивностью и жизнеспособностью, т. е. сильной депрессией. Но когда скрестили между собой депрессированные линии, то неожиданно получили очень мощные гибриды первого поколения, значительно превосходящие по всем параметрам продуктивности как исходные линии, так и сорта, из которых путём самоопыления были получены эти линии.

Чем объясняется явление гетерозиса, т. е. мощность гибридов, с генетической точки зрения? Генетики предложили для его объяснения несколько гипотез. Наиболее распространёнными являются две.

Гипотеза доминирования. В её основе лежит признание благоприятно действующих доминантных генов:

$$\begin{array}{ll} \boldsymbol{P} & AAbbCCdd \times aaBBccDD \\ \boldsymbol{F_1} & AaBbCcDd \end{array}$$

Если у скрещиваемых форм имеется всего по два доминантных благоприятно действующих гена, то у гибрида их четыре, независимо от того, в гомозиготном или гетерозиготном состоянии они находятся. Это, по мнению сторонников этой гипотезы, и определяет гетерозис гибрида, т. е. его преимущества перед исходными формами.

Гипотеза сверхдоминирования. В её основе лежит признание того, что гетерозиготное состояние по одному или многим генам даёт преимущество перед гомозиготами по одному или многим генам. Схема, иллюстрирующая гипотезу сверхдоминирования по одному гену, довольно проста. Она свидетельствует о том, что гетерозиготное состояние по гену *Aa* имеет преимущества в синтезе

контролируемого геном продукта перед гомозиготами по аллелям этого гена (*АА* и *аа*).

Имеется и целый ряд других гипотез гетерозиса. Наиболее интересную из них — *гипотезу компенсационного комплекса генов* предложил отечественный генетик Владимир Александрович Струнников (1914—2005). Её суть сводится к тому, что если возникают мутации, сильно понижающие жизнеспособность и продуктивность организма, то при отборе у гомозигот формируется компенсационный комплекс генов, в значительной степени нейтрализующий вредное действие мутаций. Если затем такую мутантную форму скрестить с нормальной без мутаций и тем самым перевести мутацию в гетерозиготное состояние, т. е. нейтрализовать её действие нормальным аллелем, то сложившийся по отношению к мутации компенсационный комплекс в гибридном организме будет работать на гетерозис.

Вернёмся к селекционному процессу создания высокопродуктивных гетерозисных гибридов. Он состоит из ряда этапов. Кратко рассмотрим их на примере кукурузы.

На первом этапе проводится многократное самоопыление многих растений того или иного сорта и получение в результате **инбредных (чистых) линий**, т. е. групп особей, гомозиготных по подавляющему числу генов (рис. 215). Слово «инбредные» образовано от слова «инбридинг». **Инбридингом** называют скрещивание близкородственных форм в пределах одной популяции растений или животных. В селекции инбридинг используют для закрепления желательных признаков породы или сорта.

На втором этапе идёт оценка полученных в результате самоопыления линий по их *комбинационной способности*, т. е. способности давать при скрещивании с другой линией гетерозисных гибридов. При этом выделяют общую и специфическую комбинационную способность линий. Под *общей комбинационной способностью линий* понимают средний уровень гетерозиса, который показывает линия при скрещивании со многими другими линиями. Под *специфи-*

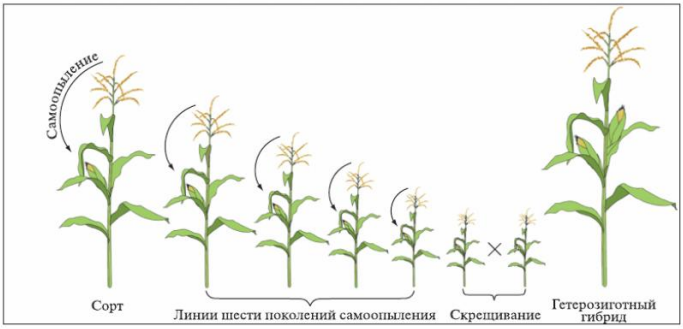


Рис. 215. Схема получения чистых линий и гетерозисных гибридов у кукурузы

ческой комбинационной способностью понимают тот уровень гетерозиса, который даёт линия при скрещивании с другой конкретной линией.

После получения инбредных линий, их оценки на общую и специфическую комбинационную способность можно приступать к следующему этапу — получению гибридов.

NB В производственных посевах используют только гибридные семена первого поколения.

ГЕТЕРОЗИС У ОБОЕПОЛЫХ И САМООПЫЛЯЕМЫХ РАСТЕНИЙ. Возникает вопрос, как получить гибридные семена у обоеполых и самоопыляемых растений, таких, например, как кукуруза, сахарная свёкла, рис, томат и др. В этих случаях избежать самоопыления возможно несколькими способами.

К небиологическим методам относят механическую и химическую кастрацию. Первый путь подразумевает удаление вручную мужских элементов цветка, продуцирующих пыльцу, на материнских формах. Второй путь менее трудоёмок, но небезопасен.

Биологические подходы к контролю опыления у самоопыляемых растений были связаны с генетической индукцией самонесовместимости (подобно тому как контролируется невозможность самоопыления у перекрёстноопыляемых растений) и с поиском генов, определяющих мужскую стерильность растений.

В 1922 г. ученик Н. И. Вавилова, отечественный селекционер и генетик Михаил Иванович Хаджинов (1899—1980) нашёл в посевах кукурузы растения с мужской стерильностью, т. е. с отсутствием нормальной пыльцы в кукурузных метёлках. Это явление затем было детально изучено генетически, выявлены разные типы мужской стерильности. Один из них — *цитоплазматическая мужская стерильность* (ЦМС) — был предложен и широко использован для получения гибридных семян у кукурузы, а затем и у многих других видов.

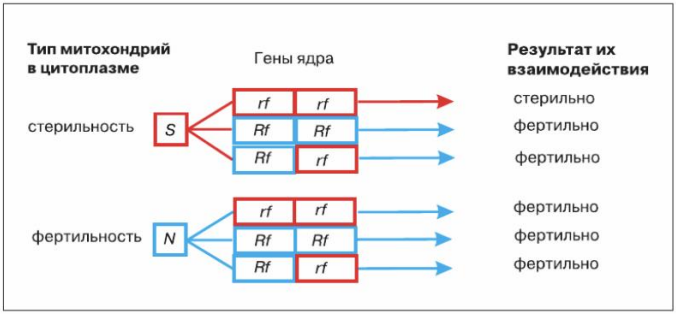


Рис. 216. Наследование цитоплазматической мужской стерильности

У растений цитоплазматическую мужскую стерильность (образование нежизнеспособной пыльцы) вызывают мутации митохондриальных генов. Такое состояние митохондриальных генов обозначают буквой *S* (от англ. *sterile* — стерильный). Буквой *N* обозначают отсутствие стерильности пыльцы. ЦМС обусловлена взаимодействием митохондриальных генов (*S*) и рецессивных генов ядра (*rf*). Доминантные ядерные гены (*Rf*) способны восстанавливать образование нормальной пыльцы (рис. 216).

В практике используют лишь гибридные семена первого поколения. Второе и последующие поколения в производственных посевах не используют, так как гибриды расщепляются на исходные формы и эффект гетерозиса исчезает. В связи с этим при использовании гетерозиса у растений организованы специальные семеноводческие хозяйства, где получают только семена первого поколения и продают их производителям сельскохозяйственной продукции. Так как урожайность гетерозисных гибридов значительно (на 20—30 %) выше урожайности сортов, то затраты на производство гибридных семян с лихвой окупаются. В растениеводстве гетерозис широко используют у кукурузы, сорго, сахарной свёклы, риса, томата и других видов.

На самоопыляемых видах растений гибридную селекцию ведут реже, чем на перекрёстноопыляемых. Во-первых, эффект гетерозиса у самоопылителей не так ярко выражен, а во-вторых, затруднена разработка системы контроля опыления. Тем не менее потенциальная коммерческая привлекательность для семеноводческих компаний (которая заключается в зависимости производителей товарной сельскохозяйственной продукции от семеноводческих компаний) заставляет их искать альтернативные пути контроля опыления, например при помощи методов *метаболической инженерии* (использования методов генной инженерии для запуска в трансгенном организме новых биохимических реакций, новых метаболических путей). Примером может служить система, основанная на применении чужеродного для растений фермента *барназы*, с помощью которого можно добиться разрушения пыльцевых зёрен. При использовании особой генетической конструкции можно сделать так, чтобы барназа функционировала только в клетках материнских растений (и делала их стерильными по мужскому типу), но не повреждала пыльцу у гибридов первого поколения (иначе у гибридных растений не завяжутся семена).

Открытие явления гетерозиса было крупнейшим событием в генетике и селекционной практике. В животноводстве гетерозис с большим экономическим эффектом используют в птицеводстве, свиноводстве, мясном скотоводстве, шелководстве (тутовый шелкопряд).

Вопросы и упражнения

1. Дайте определение гетерозиса. В каких случаях он возникает?
2. Как генетики объясняют явление гетерозиса?
3. Что такое инбредные линии? Опишите механизм их получения.
4. Как на практике используют явление цитоплазматической мужской стерильности?
5. В чём особенности селекции на гетерозис у самоопыляемых растений?
6. Какие существуют методы контроля опыления у самоопыляемых растений?

§65 Расширение генетического разнообразия селекционного материала

• Автополиплоиды • Аллополиплоиды • Хромосомная инженерия • Экспериментальный мутагенез • Геномное редактирование

Искусственный отбор и комбинационная селекция основаны на имеющемся природном разнообразии того или иного вида культурных растений или домашних животных. И это разнообразие имеет свои пределы, которые быстро исчерпываются при отборе. Для расширения генетического разнообразия постоянно изобретаются новые и новые подходы.

Сначала увеличение генетического разнообразия исходных форм для селекции экспериментально создавалось методами гибридизации и полиплоидии. Затем появились возможности манипулировать отдельными клетками живого организма и отдельными хромосомами, комбинируя в одном организме отдельные части геномов разных видов. Параллельно широкое применение (особенно в селекции растений) получили методы экспериментального мутагенеза, позволившие существенно расширить генетическое разнообразие культурных растений и вывести на основе полученного селекционного материала новые высокопродуктивные сорта.

ПОЛИПЛОИДИЯ И ОТДАЛЁННАЯ ГИБРИДИЗАЦИЯ В СЕЛЕКЦИИ РАСТЕНИЙ. Как вы знаете, организмы, у которых число хромосом увеличивается в 3, 4 раза и более кратно гаплоидному числу (n), называют *полиплоидами*.

NB Многие виды растений, введённые в культуру, — полиплоиды. Среди дикорастущих покрытосеменных растений доля полиплоидов составляет 30—35 %, причём у злаковых трав она равна почти 70 %.

Из культурных злаков к полиплоидам относятся пшеница и овёс. Гаплоидное число хромосом n для пшеницы, овса и ржи равно 7.

Твёрдая пшеница имеет 28 хромосом, т. е. является тетраплоидом. Мягкая пшеница, наша основная продовольственная культура, имеет 42 хромосомы, т. е. является гексаплоидом. К полиплоидам относят и многие другие виды культурных растений: хлопчатник, люцерну, табак и др.

Полиплоидные формы растений делят на два типа. Виды, у которых кратно умножен один и тот же геном, называют **автополиплоидами**. Например, у диплоидной ржи набор хромосом равен 14 (гаплоидный геном ржи условно обозначают буквой R, геном диплоидной ржи — RR). Разработаны методы умножения числа хромосом. Довольно легко можно получить формы ржи с 28 ($RRRR$) хромосомами, они и представляют собой типичные автополиплоиды.

Если в результате отдалённой межвидовой или межродовой гибридизации в одном организме объединяются разные геномы, то нарушается парность хромосом, и полученные отдалённые гибриды являются бесплодными.

NB Причина стерильности отдалённых гибридов — отсутствие парности гомологичных хромосом.

Здесь необходимо вспомнить процесс мейоза: при нормальном протекании конъюгации гомологичных хромосом в профазе их последующее расхождение и образование гаплоидных мужских и женских гамет осуществляются, как правило, без отклонений. Поскольку у межродовых гибридов из пары гомологичных хромосом присутствует только одна, то процесс конъюгации и все последующие этапы нарушаются, что приводит к образованию нежизнеспособных мужских и женских гамет, а тем самым и к стерильности отдалённых гибридов.

Однако если при образовании таких гибридов произойдёт удвоение хромосом, то парность гомологичных хромосом восстановится. Такие организмы будут фертильны (плодовиты). Их называют **аллополиплоидами**. Аллополиплоидия нередко имеет место у растений. Например, твёрдая и мягкая пшеницы являются естественными аллополиплоидами: твёрдая пшеница несёт геномы двух предковых диплоидных видов, её аллополиплоидный геном обозначают *AABB* ($2n = 28$), мягкая пшеница содержит геномы трёх предковых диплоидных видов, её геном — *AABBDD* ($2n = 42$).

Изучив цитологические особенности естественных аллополиплоидов, учёные научились получать аллополиплоиды и искусственным путём. На рисунке 217 приведена схема получения межродового аллополиплоида злаковых растений — *тритикале*. Это созданный человеком вид злаковых растений, сочетающий в названии родовые названия пшеницы и ржи («тритикум» и «секале»).

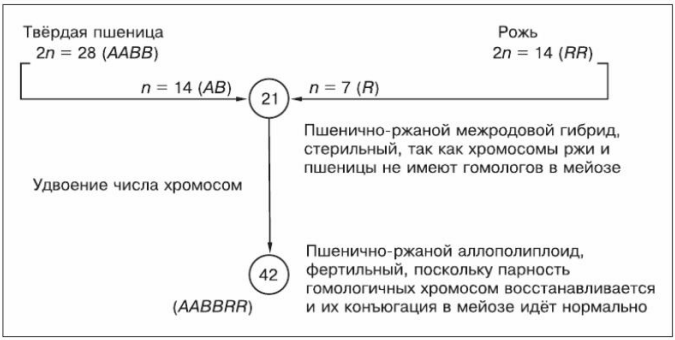


Рис. 217. Схема получения межвидового аллополиплоида злаковых растений (тритикале)

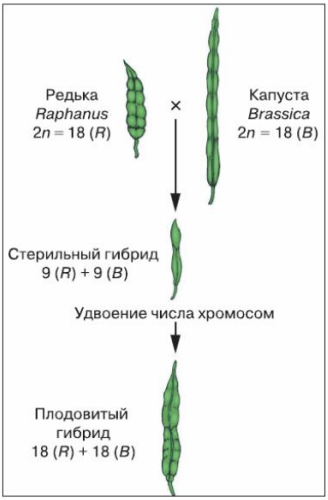


Рис. 218. Получение межродового плодовитого гибрида (*RB*) при скрещивании редьки (*R*) с капустой (*B*)

Чем полезна полиплоидия для селекции? У многих полиплоидов изменяются важные признаки. Например, у тетраплоидной ржи по сравнению с диплоидной более крупные семена и более прочный стебель, что повышает её устойчивость к полеганию. У полиплоидов декоративных и плодовых растений увеличиваются размеры цветков и плодов, меняется их окраска и т. д.

Сегодня широко возделывают полиплоидные сорта ржи. Семена полиплоидной ржи значительно крупнее, чем семена диплоидной. Вследствие этого масса 1000 семян больше на 15—20 %, что влечёт за собой значительное повышение урожайности.

Отдалённая гибридизация — скрещивание между собой организмов разных видов и родов. На примере получения тритикале мы убедились, что отдалённая гибридизация тесно связана с полиплоидией как методом восстановления парности гомологичных хромосом и тем самым преодоления стерильности, бесплодия отдалённых гибридов.

Из истории науки

Выяснил причины бесплодия отдалённых гибридов и определил механизм восстановления их плодовитости ближайший ученик Н. И. Вавилова — Георгий Дмитриевич Карпеченко (1899—1942). В своём классическом эксперименте он получил гибрид между капустой и редькой и, убедившись в его стерильности, выделил форму этого гибрида с удвоенным числом хромосом, которая оказалась плодовитой и была названа *рафанобрассикой* (рис. 218). Карпеченко удалось впервые чётко продемонстрировать применение полиплоидии в отдалённой гибридизации для получения плодовитых форм. Это имело огромное значение как для селекции, так и для понимания эволюции.

Получение в процессе отдалённой гибридизации новых форм значительно расширяет возможности селекции растений. У животных полиплоидия и отдалённая гибридизация, по причине их раздельнополости, встречаются значительно реже, чем у растений.

У растений получение межродовых гибридов осуществляют и в обход полового процесса в результате слияния соматических клеток (с применяемыми для этого подходами клеточной инженерии вы познакомитесь в следующей главе).

Наличие у аллополиплоидов хромосом и генов-«дублёров» позволяет при помощи специальных схем скрещиваний получать на их основе жизнеспособ-

ные линии, у которых части хромосом или целые хромосомы отсутствуют или заменены на чужеродные. Такие линии используют как для генетического анализа, так и в селекции. Совокупность приёмов по получению таких линий называют **хромосомной инженерией**.

ХРОМОСОМНАЯ ИНЖЕНЕРИЯ. Используя методы хромосомной инженерии, можно заместить в клетке отдельные хромосомы или добавить новые. Известно, что в клетках каждого диплоидного организма имеются пары гомологичных хромосом. Такой организм называют *дисомиком*. Если в какой-либо паре хромосом оставить одну гомологичную хромосому, то получается *моносомик*. При добавлении третьей гомологичной хромосомы возникает *трисомик*, а если убрать из генома одну пару гомологичных хромосом, возникает *нуллисомик*.

Такие манипуляции с хромосомами дают возможность заменять одну или обе гомологичные хромосомы, допустим, одного сорта пшеницы на ту же пару хромосом, но из другого сорта. Что это даёт селекционеру? Тем самым он может один признак, который ему кажется слабым у данного сорта (например, качество зерна или устойчивость сорта к болезням), заменить на этот же, но более сильный признак из другого сорта. Таким образом, он приближается к созданию «идеального» сорта, у которого все полезные признаки (качества) будут выражены в максимальной степени.

Эту же цель преследует и метод замены отдельных хромосом одного вида (например, пшеницы) на хромосомы другого вида, близкого по своему происхождению (например, ржи). В научной литературе принято вместо слов «замена хромосом» употреблять выражение «замещение хромосом». Поэтому полученные таким путём формы называют *замещёнными линиями*.

Другой методический приём состоит во введении (внедрении) в геном определённого вида или сорта какой-либо дополнительной пары хромосом другого вида растений, которые определяют развитие признака, отсутствующего у первого вида. Если такое введение пары дополнительных хромосом удаётся осуществить, то полученные формы называют *дополненными линиями*.

Интересно, что, когда несколько десятилетий назад экспериментаторы создавали линии пшеницы, у которых отсутствовали отдельные хромосомные плечи (так называемые дителосомные линии) или, наоборот, присутствовали дополнительные плечи других злаков — ржи, ячменя (чужеродно дополненные дителосомные линии), они и предположить не могли, что созданный ими уникальный материал будет иметь критическое значение в работах по качественной расшифровке и сборке полных геномов перечисленных культур.

Дело в том, что большой размер геномов и значительная доля повторяющихся последовательностей при прочтении таких геномов целиком затрудняют дальнейшую сборку коротких отсеквенированных фрагментов. Необходимо было секвенирование и сборка частями — например, по отдельным хромосомам. Существуют специальные методы сортировки и выделения отдельных хромосом, однако, если хромосомы сходны по размеру, отсортировать их невозможно. Зато при сортировке хромосом дителосомных линий несложно выделить отдельные хромосомные плечи. Так и было сделано. Прочтение отдельных хромосом-

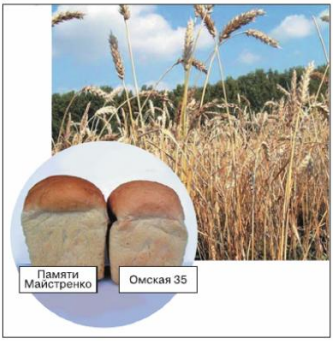


Рис. 219. Сорт пшеницы «Памяти Майстренко» получен с помощью методов хромосомной инженерии

ных плеч помогло осуществить качественную сборку геномов основных злаковых культур.

Если при скрещивании культурных видов с дикими сородичами происходит (или может быть индуцирована) рекомбинация отдельных хромосом, можно получить растения, в которых хромосомы возделываемого вида содержат отдельные участки хромосом дикого вида. Такие формы называют *интрогрессивными линиями*. Тестирование интрогрессивных линий нередко показывает их повышенную устойчивость к болезням по сравнению с культурными сородичами. Такие *иммунные линии* включают в селекционные программы в качестве доноров устойчивости.

Например, в 2009 г. был получен сорт яровой мягкой пшеницы «Памяти Майстренко», созданный в Сибирском НИИ сельского хозяйства (Омск) на основе иммунных линий пшеницы, полученных в Институте цитологии и генетики (Новосибирск). Сорт «Памяти Майстренко» характеризуется повышенной устойчивостью к целому ряду заболеваний, к засухе и полеганию. При этом по урожайности он не уступает, а по хлебопекарным качествам существенно превышает принятые стандарты, например сорт «Омская 35» (один из сортов, которые приняты в настоящее время за стандарт при оценке отечественных яровых сортов мягкой пшеницы) (рис. 219).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ МУТАГЕНЕЗ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ СЕЛЕКЦИИ. Впервые (в 1925 г.) возможность экспериментального получения мутаций была показана в работах отечественных микробиологов Г. А. Надсона и Г. С. Филиппова, которые отметили, что после воздействия «лучей радия» на низшие грибы повышаются частота и спектр наследственной изменчивости.

В 1927 г. была показана эффективность воздействия рентгеновских лучей для получения мутаций у дрозофилы и ячменя. В начале 30-х гг. XX в. был открыт химический мутагенез. В дальнейшем арсенал средств как радиационного, так и химического мутагенеза быстро пополнялся, и селекционеры получили эффективную возможность получать новые наследственные изменения — *мутации*.

Полученные при экспериментальном воздействии мутации могут представлять собой ценный материал для селекции микроорганизмов, растений, в ряде случаев и животных, так как по отдельным показателям мутанты значительно превосходят исходные формы. Так, в нашей стране в результате обработки плесневых грибов мутагенами физической и химической природы были получены новые продуценты антибиотиков, в тысячу раз более эффективные, чем исходные формы.

В Институте цитологии и генетики методом химического мутагенеза был получен мутантный штамм бактерий — суперпродуцент эндонуклеазы, фермента с противовирусными свойствами. Продукция эндонуклеазы мутантным штаммом была в 100 раз больше, чем исходным штаммом.

Успешно методы мутагенеза используют и в селекции растений. Сейчас в мире создано более тысячи сортов, ведущих родословную от отдельных мутантных растений, полученных после воздействия ионизирующих излучений или химических веществ. Известный сорт яровой мягкой пшеницы «Новосибирская 67» (рис. 220) был получен в 1970-х гг. в Институте цитологии и генетики после обработки семян исходного сорта «Новосибирская 7» рентгеновскими лучами. Полученный сорт превосходит исходный по устойчивости к полеганию, урожайности и хлебопекарным качествам зерна. Экономический эффект от внедрения сорта «Новосибирская 67» окупил в десятки раз строительство института, в котором он был выведен.

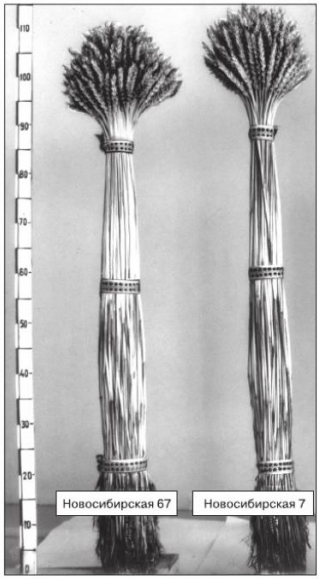


Рис. 220. Мутантный сорт яровой мягкой пшеницы «Новосибирская 67» и исходный сорт «Новосибирская 7»

В 2000-е гг. экспериментальный мутагенез пережил новую волну популярности в связи с развитием так называемой *обратной генетики* (см. § 55). Сама обратная генетика зародилась в 1980-е гг., когда открылись возможности анализировать не фенотип и его генетический контроль, а *саму последовательность ДНК и эффекты её мутирования*. Такой подход стали называть обратной генетикой, а традиционный путь исследования от фенотипа к генотипу — *прямой генетикой* (см. схему). В 2000-е гг. с развитием методов высокопроизводительного секвенирования от одного исходного растения стали получать огромные популяции (десятки тысяч) мутантных растений, которые затем генотипировали и фенотипировали, для того чтобы выявить влияние определённых изменений в ДНК на фенотип.



Однако изменения, вносимые в геном с помощью химического или радиационного мутагенеза, носят случайный характер. Для выявления этих изменений на уровне ДНК требуется проведение боль-



шого объёма работ. Поэтому сегодня для решения задач обратной генетики стали актуальными новые методы изменения генома — методы **генетического редактирования** (синоним — методы **геномного редактирования**), с помощью которых можно целенаправленно создавать мутации в заданных участках генома. Эти методы направленного мутагенеза перспективны не только для решения задач генетики, но и для селекции растений, животных и микроорганизмов.

Методы направленного мутагенеза при помощи редактирования геномов позволяют вносить совсем небольшие правки (вплоть до замены, встраивания или удаления одного нуклеотида), чтобы целенаправленно изменить работу того или иного гена, имеющегося в геноме.

Для того чтобы произвести изменение в определённом участке ДНК, необходимо сначала сделать в нём двуцепочечный разрыв. Такие разрывы производят ферменты нуклеазы. Но как нуклеаза узнаёт участок, в котором нужно произвести разрыв? У некоторых прокариот существуют нуклеазы, способные узнавать определённые районы ДНК (нуклеотидные последовательности — мишени) и связываться с ними; эти-то нуклеазы и стали использовать для редактирования.

Например, у бактерий и архей есть *система адаптивного приобретённого иммунитета*, защищающая клетки от проникновения фагов. Эта система представляет собой ферменты-нуклеазы, содержащие специальную РНК, комплементарную определённому участку собственной ДНК. С их помощью клетка встраивает кусочек фаговой ДНК в свой геном и сохраняет его в качестве матрицы — образца той ДНК, которая должна быть уничтожена, если она ещё раз попадёт в клетку. Учёные используют эту систему (CRISPR/Cas) для внесения изменений в гены эукариот. Для этого они конструируют РНК так, чтобы она нацеливала нуклеазу на ген-мишень. Такую РНК называют направляющей РНК (нРНК). Как только в последовательности-мишени произведён двуцепочечный разрыв, вступают в действие естественные механизмы репарации: фермент лигаза сшивает концы разорванной молекулы ДНК.

При сшивании концов ДНК в точке разрыва с высокой вероятностью возникают мутации: замены нуклеотидов, вставки или делеции. В случае если разрыв произошёл в кодирующей части гена, велика вероятность сдвига рамки считывания и замолкания гена. Если нуклеаза произвела в некотором районе генома два разрыва, то существует вероятность потери участка ДНК между разрывами. Таким образом, можно, например, избавляться от нежелательных инсерций в регуляторных областях генов, мешающих их полноценной работе. Также сегодня существуют методы редактирования, при помощи которых можно целенаправленно производить однонуклеотидные замены.

Для чего может пригодиться поломка гена, индуцированная с помощью системы геномного редактирования? Например, у пшеницы есть ген *Mlo*, связанный с чувствительностью к поражению мучнистой росой. Выключение трёх копий этого гена, присутствующих в геноме пшеницы, позволило получить растения, устойчивые к мучнистой росе.

С момента разработки наиболее удобной и широко используемой системы генетического редактирования, называемой CRISPR/Cas, прошло 10 лет. За это

время экспериментаторам удалось при помощи этой системы улучшить свойства около 30 культур. Среди них рис, кукуруза, соя, томаты, картофель, пшеница, ячмень, рапс, виноград, яблоня, хлопчатник и др. Список генов-мишеней, редактирование которых позволило улучшить сорта растений, составляет около 300 генов. Среди них негативные регуляторы роста и развития растений, гены чувствительности к биотическим и абиотическим стрессовым факторам. Специально индуцированные поломки таких генов позволяют повысить урожайность и устойчивость к болезням и неблагоприятным факторам окружающей среды соответственно.

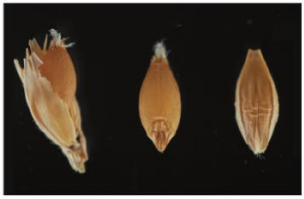


Рис. 221. Зёрна мутантного растения ячменя (*слева* — в процессе очистки от плёнки, *по центру* — очищенное) и зерно исходного сорта (*справа*)

В нашей стране первым среди сельскохозяйственных растений был генетически отредактирован ячмень. У полученных растений ячменя несъедобные плёнки легко отделяются от зерна (рис. 221). Этого удалось добиться при помощи целенаправленной поломки гена *Nud*, контролирующего плотное присоединение защитной плёнки к зерну.

По скорости создания генотипов, устойчивых к патогенам, направленный мутагенез при помощи геномного редактирования опережает способы создания новых сортов, основанные на отборе, в том числе и маркёр-ориентированную селекцию (см. рис. 212).

Вопросы и упражнения

1. Как в селекции используют полиплоидию?
2. Приведите примеры отдалённой гибридизации среди растений и животных.
3. Какие перспективы открыла для селекции хромосомная инженерия?
4. Какие манипуляции с хромосомами можно производить? Что это даёт селекции? Приведите примеры.
5. Какие методы мутагенеза вы знаете? Приведите примеры их использования в селекции и генетике.
6. На чём основаны методы геномного редактирования? Какие естественные механизмы, существующие в клетке, используются в этом процессе?
7. Сравните метод направленного мутагенеза (путём геномного редактирования) и методы случайного ненаправленного мутагенеза. В чём состоит преимущество направленного мутагенеза?
8. Что называют обратной генетикой?

Поиск, анализ и переработка информации

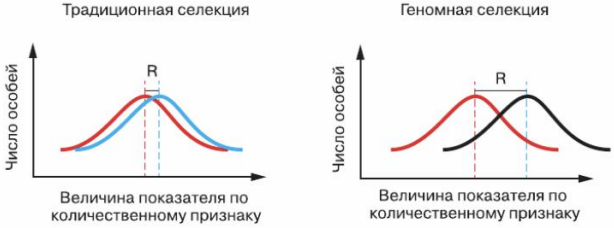
9. Используя учебник и дополнительные источники информации, узнайте, какие системы геномного редактирования были до системы CRISPR/Cas. В чём состоят отличительные особенности и преимущества системы CRISPR/Cas, которые содействовали её широкому практическому применению, в том числе в селекции растений?

ГОТОВИМСЯ К ЭКЗАМЕНУ

1. Перечислите критерии, которые предъявляются к новым сортам. Ответ обоснуйте.

2. Представьте, что в одном из современных генбанков растений два образца, полученные из разных источников, имеют одинаковое название. Можно ли соединить эти образцы или оставить в генбанке только один из одноимённых образцов, чтобы сэкономить затраты на воспроизведение семян? Ответ обоснуйте.

3. Проанализируйте рисунок. Что обозначено буквой *R*? Дайте определение этого понятия. Составьте подрисуночную подпись к рисунку.



4. Найдите три ошибки в приведённом тексте. Укажите номера предложений, в которых сделаны ошибки. Исправьте эти ошибки.

1) Если в результате отдалённой межвидовой или межродовой гибридизации в одном организме объединяются разные геномы, то нарушается парность хромосом, и полученные отдалённые гибриды являются бесплодными (фертильными). 2) Однако если при образовании таких гибридов произойдёт удвоение хромосом, то парность гомологичных хромосом восстановится. 3) Такие организмы будут стерильны (плодовиты). 4) Аллополиплоидия нередко имеет место у животных. 5) Например, мул — гибрид осла и лошади — является естественным аллополиплоидом.

5. Составьте перечень основных трёх отличий маркёр-ориентированной селекции от геномной.

6. Обозначьте схематически основные этапы возможной научно-исследовательской программы, которая должна завершиться направленным внесением мутации в геном сорта растения для его улучшения по признаку, имеющему моногенный контроль. Начните с генетического анализа и поиска гена-мишени.

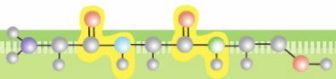
ГЛАВА XIII. Биотехнология и синтетическая Биология

Для того чтобы понять и усвоить материал данной главы, вам нужно вспомнить:

- что называют геном, генотипом, геномом;
- как устроена молекула ДНК и как осуществляется её репликация;
- чем различаются гаплоидные и диплоидные организмы;
- что называют горизонтальным переносом генов и какую роль в этом играют бактериальные плазмиды;
- что такое генетический вектор;
- что такое дифференцировка клеток;
- какие клетки называют стволовыми.

Изучив эту главу, вы сможете:

- объяснять значимость биотехнологии для развития современного сельского хозяйства и медицины и необходимость соблюдения норм и правил биоэтики при ведении исследований в этой сфере;
- характеризовать методы работы с культурой клеток различных организмов и роль клеточной инженерии в растениеводстве, животноводстве и медицине;
- сравнивать микробиологический синтез веществ с традиционным химическим синтезом;
- разбираться в вопросах создания и использования трансгенных организмов и оценке экологических рисков в связи с их применением в производстве.



§66 Традиционная и промышленная биотехнология

• Биотехнология • Закваски • Ферментация • Микробиом • Метагеном • Микробиологический синтез • Синтетическая биология • Генная инженерия микроорганизмов • Рекомбинантные плазмиды • Трансформация бактерий • Молекулярное клонирование

Физико-химические принципы работы живой клетки, методы клеточной и генной инженерии широко используют для создания промышленных технологий: получения продуктов питания, производства лекарств, вакцин, очистки сточных вод и др. Подобное использование живых организмов и принципов биологических процессов в производстве называют **биотехнологией**. Биотехнологией также называют междисциплинарную область, возникшую на стыке биологических, химических и технических знаний, которая служит основой для разработки новых технологических процессов.

Объектами биотехнологии служат организмы (растения, животные и микроорганизмы), а также клеточные и тканевые культуры.

ТРАДИЦИОННАЯ БИОТЕХНОЛОГИЯ. С древних времён известна технология приготовления теста из муки. Процесс выпечки хлеба с использованием процесса брожения показан, например, на древнеегипетских табличках. Также человек в течение многих веков использовал молочнокислое брожение (например, для приготовления кисломолочных продуктов, квашеной капусты). Процессы брожения лежат и в основе приготовления традиционных напитков — вина, кваса и др.

До середины XIX в. считалось, что брожение имеет чисто химическую природу. В 1857 г. Луи Пастер открыл причину процесса брожения, доказав, что оно вызывается микроорганизмами — дрожжами и бактериями.

NB В результате процесса брожения образуются различные продукты обмена веществ микроорганизмов (молочная кислота, этиловый спирт и др.) преимущественно в результате ферментативного распада органических веществ.

Позже Пастер показал, что рост биомассы пекарских дрожжей происходит в аэробных условиях, т. е. в присутствии кислорода, именно поэтому пекарские дрожжи культивируют в открытых ёмкостях, интенсивно перемешивая.

Помимо дрожжевого хлеба, вам наверняка приходилось слышать и о хлебе на закваске. **Хлебная закваска** представляет собой симбиотическую культуру дрожжей и молочнокислых бактерий, применяемую для разрыхления теста. Совокупность микроорганизмов, населяющих конкретную среду обитания, называют **микробиомом**. Дрожжи, молочнокислые и уксуснокислые бактерии (микробиом) выделяют углекислый газ, который заставляет тесто подниматься; помимо этого, они выделяют органические кислоты и ферменты, что влияет на аромат хлеба, его текстуру, срок хранения и питательные свойства.

В быту в нашей стране и многих других странах исторически использовали хлебную закваску, приготовленную из ржаной муки. В настоящее время существует целая индустрия хлебных заквасок и ведётся их глубокое изучение. Качественный состав микробиома закваски учёные определяют при помощи секвенирования набора генов всех входящих в неё организмов. Набор генов всех организмов в микробиоме называют **метагеномом**.

Кисломолочные продукты (йогурты, сметана и др.) — это продукты молочнокислого брожения. Почему кисломолочные продукты обладают хорошими вкусовыми качествами и долго хранятся? Дело в том, что в процессе брожения снижается pH среды, что препятствует развитию «посторонних» микроорганизмов. Все молочнокислые бактерии — факультативные анаэробы, т. е. организмы, при отсутствии кислорода использующие энергию, выделяющуюся при брожении, а при наличии кислорода способные получать энергию за счёт дыхания.

В кисломолочных продуктах нет лактозы, так как бактерии, используемые для производства этих продуктов, с помощью фермента лактазы расщепляют этот дисахарид на моносахариды — глюкозу и галактозу. Это важно для людей с непереносимостью лактозы. Молочнокислые продукты хорошо усваиваются организмом, так как содержат белки, которые подверглись мягкому гидролизу.

Для получения кисломолочных продуктов используют специальные закваски. Вместе с тем традиционные кисломолочные продукты получают и путём бактериального заражения в естественных условиях хранения. Спонтанное заражение используют и при заквашивании капусты, засолке огурцов и грибов.

Брожение — один из вариантов **ферментации**, т. е. биохимической переработки сырья под воздействием ферментов, которые либо содержатся в самом сырье, либо вырабатываются микроорганизмами, добавленными к сырью.

Например, при помощи ферментации получают соевый соус. Для этого берут смесь соевой муки и пшеничных отрубей, добавляют культуру специальных грибов и выдерживают при температуре 35 °C. Затем добавляют солёную воду и подвергают полученную смесь ферментации молочнокислыми бактериями и дрожжами в течение года при комнатной температуре.

Огромное значение имеет ферментация для получения различных сыров и придания им вкуса. Для приготовления сыра молоко сбраживают при помощи специального фермента, называемого сычужным. Ферментация приводит к образованию молочнокислого сгустка, из которого потом вызревает сыр. Сычужный фермент получают из четвёртого отдела желудков телят. Этот отдел желудка называют сычугом, отсюда и пошло название — сычужный фермент.

ПРОМЫШЛЕННАЯ БИОТЕХНОЛОГИЯ И СИНТЕТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ. Начиная с 1940-х гг., когда из плесневого гриба был получен антибиотик пенициллин, микроорганизмы стали использовать в промышленных масштабах. Возникла **промышленная биотехнология** — различные производства, использующие для получения продукции биотехнологические методы (в том числе и ферментацию). Промышленная биотехнология основывается на достижениях микробиологии, химии и молекулярной биологии, а также инженерных наук. Её цели — не только производить в промышленных масштабах продукцию, но и создавать новые штаммы микроорганизмов, которые были бы в сотни и даже тысячи раз продуктивнее исходных форм. Сейчас несколько сотен видов



микроорганизмов — бактерий, актиномицетов, дрожжей и плесеней — используют в качестве продуцентов лекарственных веществ, витаминов, гормональных препаратов, аминокислот и т. д. Оказалось, что с их помощью из промышленных и сельскохозяйственных отходов можно получать пищевой и кормовой белок, а также этиловый спирт как частичный заменитель бензина и биогаз, больше чем на половину состоящий из метана, как аналог природного газа.

Непосредственная задача промышленной биотехнологии — организовать технологические процессы для достижения этих целей. Промышленный способ получения химических соединений и продуктов, осуществляемый благодаря жизнедеятельности микробных клеток, называют **микробиологическим синтезом**. В этом случае сложные вещества образуются из более простых в результате функционирования ферментных систем микробной клетки. Для осуществления микробиологического синтеза необходимы источники углерода (обычно это углеводы, органические кислоты, углеводороды) и азота (обычно нитраты или соли аммония).

Чтобы осуществить микробиологический синтез, необходимо:

- выбрать и вырастить культуру микроорганизма-продуцента;
- культивировать продуцент в заданных условиях (стадия ферментации, т. е. собственно микробиологический синтез);
- выделить продукт синтеза;
- очистить и высушить продукт синтеза.

В чём преимущества микробиологического синтеза перед химическим? Рассмотрим, например, микробиологический синтез аминокислот.

Аминокислоты стали получать в промышленности с целью использования их в медицине и в качестве кормовых добавок. Среди 20 аминокислот, из которых строятся белки, некоторые не могут синтезироваться в организме и должны поступать вместе с пищей. Их называют **незаменимыми аминокислотами**. Для человека и многих сельскохозяйственных животных незаменимые аминокислоты — это валин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, тирозин, триптофан и фенилаланин. В наибольших объёмах производят лизин и метионин (в качестве кормовых добавок), а также глутаминовую кислоту (как усилитель вкуса). Путём микробиологического синтеза получают также фенилаланин и аспарагиновую кислоту; из них получают дипептид аспартам — широко используемый подсластитель. Продуценты аминокислот — это, как правило, культуры бактерий, относящихся к родам *Brevibacterium* и *Micrococcus*.

В результате химического синтеза аминокислот, как правило, получается смесь изомеров одной и той же аминокислоты, которую потом нужно разделять. В середине XX в. было обнаружено, что при выращивании бактерии *Corynebacterium glutamicum* в сахаросодержащей среде происходит накопление «правильного» изомера глутаминовой кислоты. Оказалось, что все бактерии, используемые в качестве продуцентов аминокислот, синтезируют такие «правильные» изомеры. Вот почему микробный синтез аминокислот стал основным и является экономически выгодным. Позже выход продукта в штаммах-продуцентах глутамата удалось повысить методами генной инженерии. Благодаря генной инженерии научились производить при помощи микробиологического синтеза любые аминокислоты. Метод микробилогического синтеза также используется для производства витаминов, наиболее широко — для витамина B_{12}.

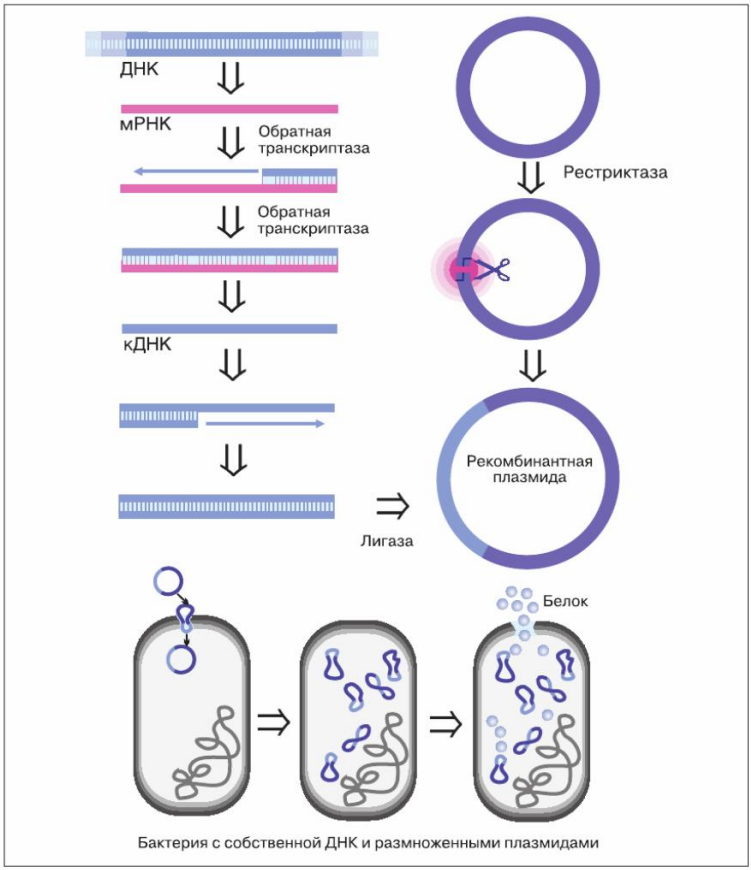


Рис. 222. Схема получения и размножения гена требуемого белка

Главное преимущество микробиологического синтеза перед химическим заключается в том, что использование живых организмов в качестве фабрик для производства необходимых веществ позволяет избегать чрезвычайно сложных многостадийных процессов химического синтеза и выделять более чистый продукт.

ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ. Многие из белков, синтезируемых в клетках бактерий, животных или растений, представляют большую

практическую ценность для медицины, сельского хозяйства, промышленности. Однако чаще всего они производятся клетками в малых количествах. В этом случае на помощь приходят методы генной инженерии, в частности *метод получения рекомбинантных плазмид* — кольцевых внехромосомных молекул ДНК бактерий, содержащих чужеродный ген. Белок, ген которого встроен в рекомбинантную плазмиду и с её помощью внесён в бактериальную клетку, можно производить в промышленных масштабах. Например, так получают белковые гормоны, используемые в медицине (подробнее об этом будет рассказано в § 69).

На рисунке 222 показана одна из схем получения такого гена (путём обратной транскрипции) и наработки бактерией «чужого» белка. На первом этапе из клеток выделяют мРНК, считанную с выбранного гена. Затем по ней, как по матрице, синтезируют цепь комплементарной ей ДНК (кДНК). Это осуществляют с помощью фермента *обратной транскриптазы*. Получается гибридная ДНК-РНК-молекула. После удаления РНК из этой молекулы на оставшейся одноцепочечной ДНК осуществляют матричный синтез второй цепи. В результате получается двуцепочечная молекула ДНК. Используя специальные ферменты, её встраивают в бактериальную плазмиду, выполняющую роль переносчика нужного гена.

Плазмидную ДНК разрезают эндонуклеазой рестрикции (так называемой *рестриктазой*). **Рестрикция** буквально означат «ограничение». Бактериальные клетки синтезируют эндонуклеазы рестрикции для разрушения инородной ДНК, чтобы защититься от инфекции, например для разрушения ДНК бактериофагов. Эндонуклеазы рестрикции узнают определённые последовательности нуклеотидов (называемые *сайтами узнавания*) и вносят симметричные одноцепочечные разрывы на равных расстояниях от сайта узнавания. В итоге в месте «разрезания» молекулы ДНК образуются одноцепочечные концы. Их ещё называют *липкими концами* (рис. 223). Откуда возьмутся липкие концы у кДНК чужеродного гена, который надо встроить в плазмиду? Для этого надо присоединить к концам кДНК так называемый линкер (химически синтезированную

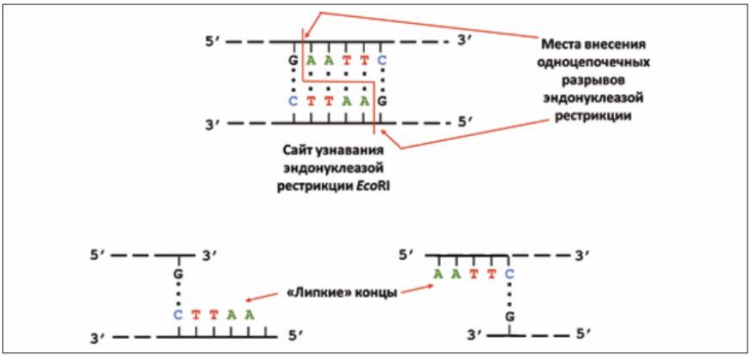


Рис. 223. Схема действия эндонуклеаз рестрикции

молекулу ДНК, содержащую сайт рестрикции), а затем обработать полученную молекулу соответствующей рестриктазой. Затем плазмидную ДНК сшивают с двухцепочечной кДНК с помощью фермента *лигазы* (этот поцесс называют **лигированием**).

Получается кольцевая **рекомбинантная плазмида**, содержащая чужеродную генетическую информацию. Такую плазмиду доставляют в бактериальную клетку. Этот процесс называют **трансформацией**. В клетке бактерии плазмида реплицируется, и перенесённый ген другого микроорганизма, человека, животного или растения начинает работать. Все потомки этой бактерии являются её *клонами* и способны вырабатывать нужный чужеродный белок. Таких бактерий размножают в промышленных масштабах и получают необходимый белок в больших количествах.

Этот процесс называют **молекулярным клонированием**. Он состоит из трёх основных этапов: рестрикции, лигирования и трансформации.

Альтернативно можно сделать искусственно синтезированные в лаборатории (синтетические) двухцепочечные молекулы ДНК с заданной кодирующей последовательностью и использовать их для клонирования в бактериальной системе с целью дальнейшей наработки чужеродного белка. Это направление называют **искусственным синтезом генов**.

Современный уровень развития генной инженерии, химии, молекулярной биологии и биоинформатики позволяет проектировать и создавать организмы с заданными свойствами и функциями, в том числе такими, которые не имеют аналогов в природе. Более 10 лет назад была создана первая бактерия, геном которой был полностью создан искусственно.

Научное направление, связанное с созданием технологий и инструментов целенаправленного изменения и конструирования геномов с целью получения организмов и их компонентов, содержащих не встречающиеся в природе биосинтетические пути, назвали **синтетической биологией**. Перспективы этого направления связывают с производством биотоплива из водорослей, получением синтетических вакцин, бактериофагов для борьбы с инфекциями и др.

Из истории науки

Техника введения генов в бактерии была разработана лишь через полвека после того, как в 1928 г. Фредерик Гриффит (1879—1941), английский генетик и врач, открыл явление бактериальной трансформации — превращения непатогенных бактерий в патогенные в результате взаимодействия с убитыми клетками патогенных штаммов. Он смешивал живую культуру не вызывающих болезни бактерий *Streptococcus pneumoniae* с убитыми нагреванием возбудителями пневмонии (другим штаммом стрептококка). При введении такой смеси мышам у них развивалась пневмония. Гриффит предположил, что превращение осуществил некий «трансформирующий фактор», который живые бактерии получили от убитых. Позднее выяснилось, что этим фактором была ДНК и что в основе трансформации лежит обмен плазмидами.

Для развития промышленной биотехнологии большое значение имеют специализированные коллекции микроорганизмов. В нашей стране первая коллекция промышленных микроорганизмов была создана в 1974 г. Сегодня она

существует на базе Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». Существуют специализированные коллекции для хлебопекарной промышленности и промышленного виноделия; на базе таких коллекций происходит сохранение и изучение ценных штаммов. Вновь создаваемые и выявляемые штаммы постоянно поступают в коллекции для гарантированного сохранения.

Вопросы и упражнения

1. Приведите примеры достижений традиционной биотехнологии.
2. Что называют промышленной биотехнологией? Приведите примеры достижений в этой сфере.
3. Перечислите основные операции, проводимые с клетками микроорганизмов при использовании генной инженерии. К каким результатам приводит такая работа?

Поиск, анализ и переработка информации

4. Используя дополнительные источники информации, узнайте и расскажите, как при помощи современных методов анализа геномов определяют состав заквасок, сравните с подходами для решения аналогичной задачи, применявшимися до разработки методов секвенирования. В чём преимущество современных подходов?

§67 Клеточные технологии и клеточная инженерия

• Культуры клеток и тканей • Клеточная инженерия • Соматическая гибридизация • Метод гаплоидов • Метод переноса эмбрионов • Микроклональное размножение • Криобанки • Криоколлекции • Искусственное оплодотворение • Клонирование животных • Метод трансплантации ядер

КЛЕТОЧНЫЕ КУЛЬТУРЫ. Выращивать клетки, взятые от многоклеточных организмов (животных и растений) в искусственных условиях, т. е. **культивировать**, научились в начале прошлого века. Сосуды для выращивания клеток заполняют специальными питательными смесями, жидкими или гелеобразными, стерилизуют, и в них помещают клетки, взятые из живых организмов. Если всё сделано правильно, клетки начинают размножаться, и, когда их становится много, часть из них переносят в новый сосуд с питательной смесью.

К сожалению, среди клеток, взятых из организма животных, большинство претерпевает в искусственных условиях ограниченное число делений и после этого погибает. Прекрасно чувствуют себя клетки, взятые из раковых опухолей. Они, как и растительные клетки, могут жить в культуре в течение десятилетий. Культуры клеток человек научился использовать как фабрики для производства необходимых продуктов.

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РАСТЕНИЕВОДСТВЕ. На применении методов культивирования изолированных тканей и клеток в условиях *in vitro* (в стерильных условиях, в пробирке) основаны клеточные технологии в расте-

ниеводстве. Фрагменты тканей и отдельные клетки растений могут расти на искусственных питательных средах, содержащих минеральные соли, витамины, гормоны и другие компоненты. Это означает, что можно создавать такие экспериментальные (искусственные) условия, когда в изолированных от организмов тканях и клетках поддерживается деление и рост клеток. Более того, отдельные растительные клетки в таких условиях *тотипотентны*, т. е. способны к регенерации (восстановлению) полноценных растений.

Из истории науки

Начало истории развития метода культуры клеток на рубеже XIX и XX вв. связано с именами Германа Фёхтинга (Германия) и Готлиба Габерландта (Австрия), которые пытались выращивать кусочки тканей и высказали ряд гипотез, в том числе гипотезу о тотипатентности. В 1922 г. Уильям Роббинс (США) показал возможность культивирования на синтетической питательной среде меристемы кончика корня томатов и кукурузы. Так было положено начало применению метода культуры изолированных тканей. К 1960 г. список растений, ткани которых выращивались *in vitro*, включал уже более 140 видов.

Широкое применение в растениеводстве нашли следующие клеточные технологии:

- микроклональное размножение и оздоровление сельскохозяйственных культур;
- метод гаплоидов в селекции растений;
- соматическая гибридизация.

МИКРОКЛОНАЛЬНОЕ РАЗМНОЖЕНИЕ РАСТЕНИЙ. Основным типом культивируемых растительных клеток является **каллус** (рис. 224). Так называют недифференцированные (потерявшие специализацию) тотипотентные клетки, способные дать начало целому растению. Для получения каллуса на питательную среду, содержащую необходимые макро- и микроэлементы, а также фитогормоны, помещают *эксплант* — группу клеток, отделённую от материнского организма. При длительном культивировании каллус может спонтанно расти и на среде без гормонов. При определённом изменении условий из каллуса можно получить полноценные растения. Ключевой момент в этом процессе — дифференцировка клеток. Считается, что, чем меньше специализирована клетка, тем легче она будет дифференцироваться.



Рис. 224. Каллус

В настоящее время ведётся глубокое изучение генетических механизмов эффективности *органогенеза* (т. е. превращения клеток каллуса в конусы нарастания стеблей или корней, элементы цветка) и *соматического эмбриогенеза*, под которым подразумевают образова-

ние в каллусной ткани (или суспензионной культуре) *эмбриоидов* — зародышей, способных развиваться во взрослое растение. Исследование генов, контролирующих соматический эмбриогенез, необходимо для того, чтобы в дальнейшем, используя эти гены в качестве мишеней, путём направленного мутагенеза повысить эффективность регенерации редактируемых растений (см. главу XII).

Способность растительных клеток, культивируемых *in vitro*, к дальнейшей регенерации (восстановлению) полноценных растений используют для ускорения создания новых сортов растений, а также для **микроклонального размножения растений** (иногда называемого **клональным микроразмножением**), под которым подразумевают быстрое получение клонов исходного растения неполовым путём с использованием культур клеток. По своей сути клональное микроразмножение аналогично вегетативному размножению растений.

Растения, получаемые на этапе культивирования *in vitro*, называют *микрорастениями* или *пробирочными растениями*. После высадки микрорастений в почвогрунт они вырастают в полноценные растения. Процедуру «вывода» растений из пробирки называют *ex vitro*.

Способность растительных клеток, культивируемых *in vitro*, к дальнейшей регенерации полноценных растений и методы микроклонального размножения имеют большое практическое значение для семеноводства сортов вегетативно-размножаемых культур, оздоровления растений таких культур и для надёжного сохранения дубликатов сортов вегетативно размножаемых растений в *in vitro* коллекциях.

Способы хранения сортов вегетативно размножаемых культур в виде микрорастений в пробирках (*in vitro*) и в виде кусочков тканей в жидком азоте (*in cryo*), т. е. методом криоконсервации, — стратегически важные подходы к надёжному дублированию коллекций генетических ресурсов вегетативно размножаемых культур. Растения *in vitro* требуется пересаживать на свежую среду 2—4 раза в год (в зависимости от культуры). А образцы, хранящиеся *in cryo*, имеют неограниченный срок хранения. При необходимости в любой момент из них можно вырастить на специальной среде полноценные растения того же самого сорта.

Вегетативно размножаемые сельскохозяйственные растения (картофель, ягодные культуры и др.) в процессе длительного поддержания в полевых условиях накапливают вирусы. Разработаны способы оздоровления таких растений в процессе их перевода из поля в культуру *in vitro* и дальнейшего вывода *ex vitro*. Кроме того, при помощи методов микроклонального размножения можно масштабировать получение оздоровленного посадочного материала вегетативно размножаемых культур и тем самым ускорять внедрение новых сортов в производство.

МЕТОД ГАПЛОИДОВ. В последние годы в селекции растений активно применяется метод получения **удвоенных гаплоидов**, позволяющий почти вдвое сокращать срок получения нового сорта. Напомним, что гаплоидными называют организмы, имеющие одинарный набор хромосом: в ядрах клеток из каждой пары гомологичных хромосом присутствует только одна (у диплоидных организмов двойной набор хромосом). Например, если у кукурузы диплоидные растения имеют 20 хромосом, то гаплоидные — всего 10.

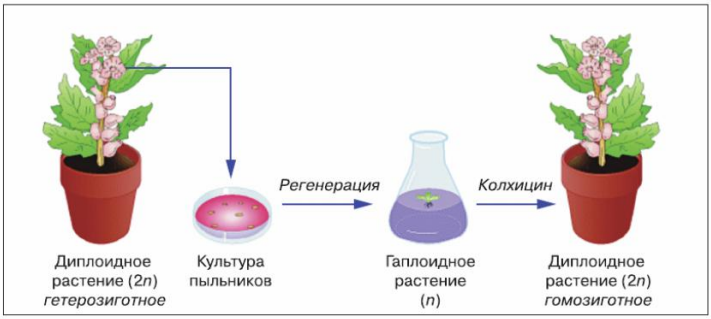


Рис. 225. Получение гомозиготных диплоидных растений через культуру пыльников

Гаметы, в том числе и мужские (спермии, находящиеся в прорастающих пыльцевых зёрнах), имеют гаплоидный набор хромосом. Существует метод проращивания пыльцевых зёрен на искусственных питательных средах в пробирках и технология получения из них полноценных гаплоидных растений. После скрещивания двух родительских форм получают гибриды первого поколения. Из полученных гибридов берут пыльцу, на питательных средах в пробирках регенерируют из неё гаплоидные растения, а затем удваивают у них число хромосом и получают полностью гомозиготные диплоидные растения (рис. 225). Так как пыльцу берут из гибридных растений и получают через гаплоидные растения сразу гомозиготные диплоидные, то остаётся только оценить их и затем размножить лучшие.

В случае если мы ведём селекцию растений самоопылителей (например, ячменя), то таким образом в кратчайшие сроки получаем новый сорт, который соответствует требованиям однородности и стабильности. Для того чтобы достичь такого же результата без метода гаплоидов, придётся вести отбор в потомстве до восьмого поколения: только так можно удовлетворить требования к однородности и стабильности, так как в более ранних поколениях будет сохраняться высокий уровень гетерозиготности и наблюдаться неоднородность потомства. Такой материал не примут к регистрации сорта. Метод гаплоидов позволяет сократить процесс создания нового сорта примерно на пять-шесть лет. Неоценимый вклад метод удвоенных гаплоидов вносит и в процесс гибридной селекции: с его помощью можно существенно ускорить получение инбредных родительских линий.

СОМАТИЧЕСКАЯ ГИБРИДИЗАЦИЯ. **Соматическая гибридизация** связана с получением гибридных растений в результате слияния соматических клеток, т. е. с созданием гибридов в обход полового процесса. Этот процесс относят к области клеточной инженерии. **Клеточная инженерия** объединяет методы, позволяющие создавать клетки с определёнными свойствами. Чтобы осуществить слияние соматических клеток, у них с помощью ферментов удаляют клеточные стенки. В результате образуются протопласты, окружённые только плазмалем-

мой. Метод получения изолированных протопластов растений в 1960-е гг. предложил английский учёный Эдвард К о к и н г.

При определённых условиях протопласты, полученные от разных растений, сливаются, образуя гибридные протопласты. У таких гибридных протопластов вновь синтезируется клеточная стенка; возникшая гибридная клетка способна делиться и регенерировать в целое растение. Данный метод получения гибридных растений применяют в случаях, когда разные виды не скрещиваются друг с другом. Например, с помощью слияния протопластов были получены соматические гибриды культурного картофеля и дикого вида картофеля. Полученные формы сочетали в себе признаки устойчивости к различным болезням от дикого и культурного картофеля и могли далее размножаться вегетативным способом. Были созданы и формы, объединяющие геномы культурного томата и дикорастущих видов картофеля, но они не получили практического применения.

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЖИВОТНОВОДСТВЕ — это в первую очередь искусственное оплодотворение *in vitro* и перенос эмбрионов у сельскохозяйственных животных. Они используются для повышения темпов размножения женских особей с ценными признаками.

Метод переноса эмбрионов заключается в следующем. При помощи гормонов у самки стимулируют суперовуляцию (т. е. созревание в яичнике не одной, а сразу нескольких яйцеклеток), а затем осуществляют **искусственное оплодотворение**, под которым понимают внесение семени в полость матки искусственным путём. Каждый эмбрион, пригодный для пересадки, переносят в сурогатную мать. При помощи одной коровы можно получить от 6 до 20 пригодных к переносу эмбрионов, примерно половина из которых успешно вынашивается после пересадки. Есть и другой способ: из животных извлекают яйцеклетки, оплодотворяют их *in vitro*, а затем культивируют в лабораторных условиях на специальной питательной среде (*ex vivo*). Такие эмбрионы способны сохранять ся при –196 °С, в условиях криоконсервации. В условиях *in cryo* в **криобанках** также сохраняют яйцеклетки и семя ценных особей, а в **криоколлекциях** таким образом удаётся сохранить ценный генофонд сельскохозяйственных животных.

В отличие от растений у животных способностью расти в искусственной среде и давать начало целым организмам обладают только особые стволовые клетки. В эмбриональные стволовые клетки можно ввести синтетические генетические конструкции и вырастить из этих клеток так называемых трансгенных животных (об этом вы узнаете из следующего параграфа).

КЛОНИРОВАНИЕ ЖИВОТНЫХ. Бесполое размножение, столь широко распространённое у одноклеточных, растений или низших животных, является большой редкостью у высших животных и наблюдается в случае появления однояйцевых близнецов. Для получения животных, идентичных ценной особи, их научились клонировать искусственно. Основой для этого процесса стали успешные эксперименты по трансплантации ядер. Первые эксперименты были проведены в 1958 г. Джоном Г ё р д о н о м на лягушках. Он был первым, кто применил слово «клон» по отношению к животным.

Первое в мире клонированное млекопитающее — овца Долли — было получено в Шотландии в 1997 г. Для этого учёные перенесли ядро стволовой клетки,

взятой из молочной железы, в неоплодотворённую яйцеклетку овцы, из которой было предварительно удалено собственное ядро. Затем начавший развиваться зародыш перенесли в матку другой овцы, и в положенный срок родилось первое клонированное животное (основные этапы клонирования животных приведены на рисунке 185 в § 55). Клонированная овца Долли — единственный выношенный ягнёнок из 29 развившихся эмбрионов, полученных из 277 безъядерных клеток.

С тех пор **метод трансплантации ядер** успешно применяется для создания клонированных мышей, свиней, кроликов и других животных. Особый практический интерес метод клонирования представляет для создания продуктивного стада крупного рогатого скота молочной породы. Проблемой клонов является бесплодие. Однако, например, в нашей стране первая клонированная корова уже успешно принесла потомство.

Вопросы и упражнения

1. Какие задачи стоят перед клеточной инженерией?
2. Перечислите основные операции, проводимые для того, чтобы добиться соматической гибридизации.
3. Перечислите основные операции, проводимые для того, чтобы получить клонированное животное.

Поиск, анализ и переработка информации

4. Используя учебник и дополнительные источники информации, подберите несколько пар видов растений для создания межвидовых гибридов. Для создания гибридов от каких видов вы бы использовали методы хромосомной инженерии, а для каких — методы клеточной инженерии? Обоснуйте свой выбор.



Генная инженерия растений и животных

• Генная инженерия растений • Генная инженерия животных • ГМО

Методами **генной инженерии** можно осуществить искусственный перенос нужных генов от одного вида живых организмов (бактерий, животных, растений) к другому виду, часто очень далёкому по своему происхождению. Растения и животные, геном которых изменён в результате таких генно-инженерных операций, получили название **трансгенных** или **генно-модифицированных организмов (ГМО)**.

Чтобы осуществить перенос генов — *трансгенез*, необходимо выполнить следующие операции:

- выделить из клеток бактерий, животных или растений те гены, которые намечены для переноса. Иногда эту операцию заменяют искусственным синтезом нужных генов, если он оказывается возможным;

- создать специальные генетические конструкции — *векторы* (например, рекомбинантные плазмиды), в составе которых намеченные гены будут внедряться в геном другого вида.

ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ РАСТЕНИЙ. Если ген необходимо перенести в растения, обычно используют плазмиды, присутствующие в клетках почвенной бактерии *Agrobacterium tumefaciens* (их называют Ti-плазмиды [1]). Эта бактерия способна заражать растения и способствовать таким образом передаче чужеродного гена, если несёт в себе рекомбинантную плазмиду на основе Ti-плазмиды. Для того чтобы перенесённый ген начал работать, рекомбинантная плазмида, кроме самого гена, должна содержать всё необходимое для управления его работой (промоторы [2], терминаторы [3]), а также гены-«репортёры», которые будут сообщать, что перенос успешно осуществлён.

Для более наглядного представления рассмотрим пример, в котором учёным из разных стран, в том числе и из России, удалось с помощью генно-инженерных методов создать ценные для селекции новые формы растений. В природе существует бактерия *Bacillus thuringiensis*, которая вырабатывает белок, называемый δ-эндотоксином. Такое название он получил потому, что при попадании этой бактерии в желудок насекомых — вредителей сельскохозяйственных растений вырабатываемый ей белок вызывает лизис (разрушение) стенки желудка и гибель насекомого-вредителя. Это свойство белка генные инженеры решили использовать для создания форм полезных сельскохозяйственных растений, устойчивых к насекомым-вредителям. Они выделили из бактериальной ДНК ген, кодирующий δ-эндотоксин. Далее ген был встроен в состав природных генетических векторов — Ti-плазмид. При помощи векторов трансформировали бактерии *A. tumefaciens*. Этой бактерией заразили кусочки растительной ткани, выращиваемой на питательной среде. Через некоторое время плазмиды, несущие ген белка-токсина, внедрились в растительные клетки, а затем ген встроился в ДНК растений. О том, что этот процесс прошёл успешно, сообщил специальный ген-«репортёр», также искусственным путём введённый в состав Ti-плазмид. Затем кусочки растительной ткани перенесли на питательную среду другого состава, которая обеспечивает рост и развитие полноценных растений. В конце концов такие растения были выращены, и оказалось, что если на их листья попадают личинки насекомых-вредителей, то, попробовав растительной ткани с белком-токсином, личинки погибают (рис. 226). Важно, что белок-токсин действует только на личинки насекомых; он совершенно безвреден для человека и сельскохозяйственных животных.

Описанным выше путём к настоящему моменту удалось получить формы картофеля, томатов, табака, устойчивые к разнообразным сельскохозяйствен-

[1] В Ti-плазмиде (Ti — от англ. *tumor inducing* — вызывающая опухоли), кольцевой внехромосомной ДНК бактерии, закодированы гены для инфицирования растения. Эта плазмида — испытанный инструмент биотехнологов, работающих с растениями.

[2] *Промотор* — последовательность нуклеотидов ДНК, узнаваемая РНК-полимеразой как стартовая площадка для начала транскрипции (синтеза молекулы мРНК).

[3] *Терминатор* — последовательность нуклеотидов ДНК, узнаваемая РНК-полимеразой как сигнал к прекращению транскрипции.

ным вредителям. Это одно из первых достижений генной инженерии растений в практической селекции.

Сегодня, помимо трансгенных растений, устойчивых к вредителям, широко распространены трансгенные растения, устойчивые к гербицидам — веществам, убивающим растения. Это позволяет значительно облегчить борьбу с сорняками, которые такой устойчивостью не обладают. Вместе с тем учёные предупреждают, что потенциальное неконтролируемое использование гербицидов при выращивании таких сортов несёт экологические риски.

На сегодняшний день в мире под трансгенные растения занято около 200 млн га, в том числе в США — более 70 млн га (под кукурузу, сою, хлопчатник и ряд других культур), в Бразилии — 40 млн га (под сою, кукурузу, хлопчатник), в Аргентине — около 25 млн га (под сою, кукурузу, хлопчатник), в Индии — более 10 млн га (под хлопчатник), в Канаде — более 10 млн га (под рапс, кукурузу, сою и ряд других культур), в Китае — около 5 млн га (под хлопчатник, папайю и ряд других культур). Трансгенные сою, кукурузу и хлопчатник выращивают в Парагвае, Уругвае, ЮАР и Пакистане.



Рис. 226. Биологическая проба: *вверху* — трансгенное растение остаётся нетронутым из-за гибели личинок насекомых-вредителей; *внизу* — листья обычных растений съедены личинками полностью

Во многих странах, в том числе и в России, законодательство не позволяет импортировать и выращивать семенной материал генно-модифицированных растений. Эти ограничения носят в основном экономический характер.

Также высказывается ряд опасений, связанных с выращиванием трансгенных растений и употреблением в пищу произведённых из них продуктов. Посмотрим, насколько они оправданы. Во-первых, обсуждается вероятность того, что гены, встроенные в культурные растения, передадутся в естественных условиях другим растениям. Например, плохо, если сорнякам передастся устойчивость к гербицидам. Но утечка генов происходит и от традиционных, нетрансгенных сортов за счёт их переопыления с близкородственными культурными, сорными или дикорастущими видами. В связи с потенциальной утечкой генов рассматривают и так называемый горизонтальный перенос генов (т. е. вне системы «родитель — потомство»). Предполагается, что в случае горизонтального переноса ген может быть захвачен бактерией от одного растения и передан другому. Но вероятность этого мала — в противном случае за миллионы лет

эволюции уже совершенно перемешались бы гены всех организмов. Во-вторых, высказываются опасения, что употребляемая ДНК генно-модифицированных продуктов может каким-то образом навредить организму человека. Надо вспомнить при этом, что в течение дня человек съедает с пищей до 1 г чужеродной ДНК растительного и животного происхождения, которая деградирует в пищеварительном тракте человека, а ДНК генно-модифицированных организмов ничем не отличается по своей структуре от ДНК обычных растений или животных.

ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ ЖИВОТНЫХ. Применение методов генной инженерии и геномного редактирования на животных, в отличие от растений, сопряжено с дополнительными ограничениями, имеющими этические аспекты. Существуют этические стандарты обращения с подопытными животными. При каждом научном учреждении их реализует специальная комиссия по биоэтике.

Перенос новых генов в геном животных обеспечивается разными методами, например микроинъекцией ДНК в ядро яйцеклетки. Можно также перенести участки чужеродной ДНК в культивируемые эмбриональные стволовые клетки животных с помощью вирусов. Такие изменённые стволовые клетки затем трансплантируют в развивающийся эмбрион и получают трансгенных животных.

Основная цель создания трансгенных сельскохозяйственных животных — увеличение их веса. В первую очередь это достигается за счёт эндогенного синтеза гормона роста — соматотропина в результате переноса генов. Примером пород животных, допущенных к производству в некоторых странах, может служить трансгенный лосось, несущий в себе ген гормона роста другого вида рыб. На других животных перенос генов соматотропина не был эффективным. Также усилия были направлены на улучшение качества животноводческой продукции, например на повышение бактерицидных свойств молока за счёт дополнительной экспрессии лизоцима (фермента, имеющего высокую антибактериальную активность), снижение аллергенных свойств молока благодаря нокауту гена β-лактоглобулина, изменение качества шерсти овец. Однако до сельскохозяйственного производства эти опыты не дошли.

Следующая задача, которую пытаются решать при помощи генной инженерии — повышение устойчивости животных к болезням и различным стрессовым факторам, например усиление холодостойкости.

Вопросы и упражнения

1. Какие задачи стоят перед генной инженерией?
2. Перечислите основные операции, проводимые с клетками растений и животных при использовании генной инженерии. К каким результатам приводит такая работа?
3. Перечислите основные направления работ по трансгенезу животных.

Точка зрения

4. Какие опасения высказываются в связи с выращиванием трансгенных растений и употреблением в пищу произведённых из них продуктов? Насколько они обоснованны?



Биотехнология для медицины

• Гибридомы • Моноклональные и поликлональные антитела • Трансляционная медицина • Ксенотрансплантация • Клеточные линии человека • Векторные вакцины • Постгеномные технологии

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ГОРМОНОВ ЧЕЛОВЕКА. Одно из направлений промышленной биотехнологии — производство веществ, используемых для лечения заболеваний.

Например, гормон роста *соматотропин* вырабатывается гипофизом и регулирует рост человеческого тела, его дефицит приводит к карликовости. Детям с недостатком гормона роста введение такого гормона, полученного промышленным способом, обеспечивает нормальное развитие. С 1980 г. соматотропин получают из бактерии *E. coli* (кишечной палочки).

Другой пример — гормон *инсулин*, который вырабатывается поджелудочной железой и регулирует обмен углеводов. Пациенты с нарушением выработки инсулина страдают диабетом. Для нормального обмена углеводов им необходим инсулин, полученный промышленным способом. В 1979 г. из 60 млн больных сахарным диабетом во всём мире лишь 4 млн получали препарат инсулина. Инсулин выделяли из поджелудочных желёз забиваемых коров и свиней, что сложно и дорого. С 1982 г. этот гормон получают в промышленных масштабах из бактерий *E. coli*, содержащих ген человеческого инсулина.

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ И ПОЛИКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА. Методами клеточной инженерии можно соединять клетки разного происхождения, получая *клеточные гибриды*, в которых объединены свойства двух типов клеток. Эти гибридные клетки используют не только в научных целях, но и для решения практических задач. Так, созданы гибриды опухолевых клеток и клеток, продуцирующих антитела. Эти гибридные клетки, получившие название **гибридом**, соединили в себе способность к неограниченному размножению со способностью синтезировать и выделять антитела.

Антитела можно выделять и из крови животных, предварительно иммунизированных каким-либо антигеном. Полученные именно таким путём антитела с давних пор используют для создания пассивного иммунитета. Но, как правило, при этом получается смесь антител, специфичных к одному антигену. Каждый сорт антител вырабатывается своим клоном лимфоцитов к участку белка в несколько аминокислотных остатков. Белок-антиген из нескольких сотен мономеров может иметь на своей поверхности около десятка участков, узнаваемых различными антителами. Их называют **поликлональными антителами**.

С помощью гибридом можно получать антитела одного сорта, так называемые **моноклональные антитела**. Их используют для диагностики и обнаружения небольших количеств клеток. Они находят применение не только в научно-исследовательских лабораториях, но и в практической медицине. Например, их можно использовать в качестве переносчиков токсических веществ, избирательно убива-

ющих раковые клетки. Для этого нужно получить антитела к клеткам опухоли. Выбрать среди них те, которые реагируют только с опухолевыми клетками, но не взаимодействуют с нормальными, и затем присоединить к ним токсины. Такое «лекарство» будет доставлено точно по адресу: только к опухолевым клеткам.

Использование моноклональных антител, имеющих животное происхождение, осложняется тем, что иммунная система человека воспринимает их как чужеродный белок, вырабатывает против них антитела и быстро разрушает. Моноклональные антитела при этом не успевают проявить своё лекарственное действие, к тому же на них возможны аллергические реакции. В связи с этим возникла необходимость гуманизировать мышиные или крысиные антитела, т. е. приблизить их к человеческим аналогам. Это можно сделать несколькими способами. Например, можно сконструировать так называемые химерные антитела — антитела, состоящие из человеческих и мышиных фрагментов (рис. 227).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРАНСГЕННЫХ ЖИВОТНЫХ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ПРИКЛАДНОЙ И ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ. Современная медицина использует трансгенных животных с разными целями: в ксенотрансплантологии, в качестве биореакторов для выработки лекарственных веществ, для моделирования заболеваний человека.

Ксенотрансплантацией называют трансплантацию органов или тканей от организма одного биологического вида в организм другого биологического вида. Основная проблема ксенотрансплантации — отторжение чужеродных органов. Для того чтобы решить эту проблему, были выведены трансгенные свиньи, у которых в определённых каскадах реакций в клетке принимают участие продукты генов человека.

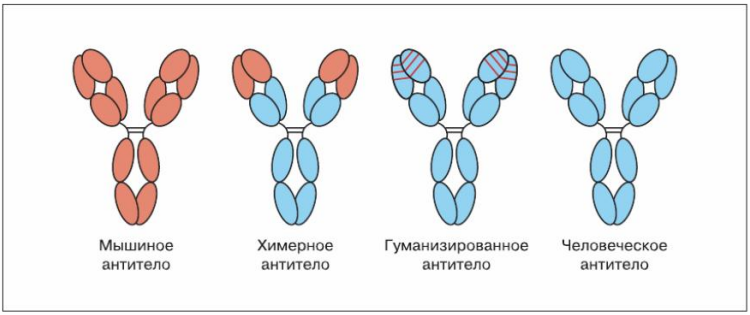


Рис. 227. Схематическое изображение перехода от полностью мышиных антител (красный цвет) к полностью человеческим антителам (синий цвет)

Трансгенные животные могут также использоваться в качестве биореакторов-продуцентов. Например, в геном животных (коз, овец, коров и т. д.) вводят конструкции (векторы), находящиеся под контролем промоторов «молочных генов». Такие конструкции содержат гены белков человека, которые могут использоваться в медицине. Трансгенные животные секретируют с молоком эти белки, например антитромбин-3. Этот белок используют для восстановительной терапии больных некоторыми сердечно-сосудистыми заболеваниями.



Рис. 228. Памятник лабораторной мыши в Академгородке. Новосибирск

Однако чаще всего трансгенных животных используют в фундаментальных исследованиях для того, чтобы смоделировать некоторые заболевания человека. Для этого в трансгенное животное вносят чужеродный экспрессирующийся ген или выключают какой-то его собственный ген. Чаще всего в качестве модельного животного в таких случаях выступает мышь (*Mus musculus*). Для того чтобы избежать эффектов, вызываемых гетерозиготностью, для создания трансгенных животных, как правило, используют специально созданные линии мышей, которые прошли более 7—10 близкородственных скрещиваний и стали практически полностью гомозиготными. Только после этого на основе животных из таких линий создают трансгенные организмы. Примерами трансгенных линий мышей — моделей для изучения болезней человека могут служить линия для изучения болезни Альцгеймера, в которой животные несут мутацию в гене, кодирующем белок-предшественник β-амилоида, и линия с активированным онкогеном *v-Ha-ras* для изучения развития рака кожи.

Признавая вклад лабораторных животных в развитие фундаментальной медицины, благодарные учёные поставили памятник лабораторной мыши (рис. 228).

ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА. Лабораторных животных сейчас широко применяют в **трансляционной медицине**. Так называют междисциплинарную область знаний, которая объединяет, с одной стороны, методы клинической медицины, а с другой — последние достижения в молекулярной и клеточной генетике, геномике, биоинформатике и постгеномных технологиях. **Постгеномными методами/технологиями** называют направление в науке, появившееся после расшифровки геномов. К ним относят транскриптомику, метаболомику, протеомику и др.

Цикл работ в области трансляционной медицины схематически изображён на рисунке 229.

Рассмотрим начало цикла с клиники, в которой за пациентами наблюдают, берут их биообразцы, которые хранятся и анализируются в специальных биобанках (как правило, в специализированных научных учреждениях). В таких исследовательских учреждениях работают отделы геномики, биоинформатики

и постгеномных технологий. Отобранные биологические образцы секвенируют, изучают, сравнивают (в том числе при помощи постгеномных методов исследования). В итоге удаётся сопоставить данные генотипа с фенотипом и выявить *гены-кандидаты*. Так называют те гены в последовательности генома, которые предположительно отвечают за формирование того или иного признака. Далее информация о генах-кандидатах передаётся в отделы генной инженерии, где создают трансгенные модели животных. На них проверяют, действительно ли изменение по тому или иному предполагаемому гену-кандидату вызывает предрасположенность к заболеванию. Если ген-кандидат подтверждён, то проводятся дополнительные исследования при помощи транскриптомики, метаболомики и/или протеомики для понимания того, какие же метаболические пути нарушены и с помощью каких гипотетических препаратов их можно восстановить. Эту информацию далее передают в отделы, которые занимаются химическим синтезом компонентов лекарственных препаратов. Их цель — создать препарат, который восстановит «разомкнутую» метаболическую цепь. Далее созданный прототип лекарственного препарата тестируется на модельных трансгенных животных в специальных SPF[1]-виварии, чтобы избежать заражения видоспецифичными патогенами. После того как пройдены доклинические испытания, эти препараты проходят испытания клинические и уходят в производство.

КЛЕТОЧНЫЕ ЛИНИИ ЧЕЛОВЕКА И КЛЕТОЧНАЯ ИНЖЕНЕРИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ. Стволовые клетки способны к неограниченному росту в культуре. При создании определённых условий можно вызвать их дифференцировку. Стволовые клетки — важный объект как для фундаментальных исследований (например, для изучения механизмов дифференцировки клеток), так и для прикладных, например для тканевой инженерии.

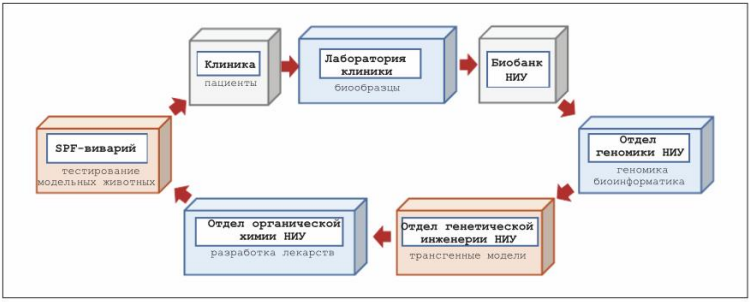


Рис. 229. Цикл работ в области трансляционной медицины: НИУ — научно-исследовательское учреждение

[1] SPF (Specific Pathogen Free) — международный стандарт, который означает, что животные не имеют видоспецифических патогенов.

Тканевая инженерия — относительно новое направление, задачей которого является создание имплантируемых тканей и органов. Конструкции, получаемые в этом процессе, состоят из клеток и матрикса, для создания которого используют биосовместимые полимерные материалы: синтетические (полилактат или полиглюконат) или природные (коллаген). Такие конструкции применяют для восстановления или улучшения функционирования тканей. Важная техническая задача — заселение матрикса клетками. Свойства поверхности матрикса влияют на колонизацию клетками, на их прикрепление и пролиферацию (разрастание ткани за счёт активного клеточного деления).

Создание трёхмерных конструкций (3D-конструкций) и возможности так называемой 3D-биоинженерии позволяют изготовлять тканеинженерные эквиваленты внутренних органов, например трахеи или желчных протоков. Каркасный способ создания тканеинженерных конструкций называют *скаффолдингом*.

Альтернативным способом служит бескаркасный 3D-биопринтинг, при котором формируются условия для самостоятельной сборки клеток в нужные конструкции. Создание комплексных тканей методами 3D-биоинженерии направлено на решение задач персонализированной регенеративной медицины.

Помимо тканевой инженерии, различные клеточные линии человека используются для исследования онкологических и других заболеваний, воздействия радиации и токсичных веществ, генетических и омиксных, т. е. протеомных, метаболомных, транскриптомных и т. п. исследований. Также некоторые клеточные линии важны при разработке вакцин.

Огромное значение для исследований в области прикладной и фундаментальной медицины имеет поддержание коллекций клеточных культур человека и клеточных культур модельных животных. Одна из наиболее значимых коллекций данного типа — коллекция клеточных культур, поддерживаемая и изучаемая в Институте цитологии РАН (Санкт-Петербург). Российские учёные в области биологии и медицины могут запросить и получить при необходимости эти линии для своих исследований.

ВЕКТОРНЫЕ ВАКЦИНЫ. Однажды английский врач Эдвард Дженнер (1749—1823) заметил, что люди, работающие с коровами, почти не болеют натуральной оспой. Данную теорию он проверил на соседском мальчике: он заразил его коровьей оспой и доказал, что у того выработался иммунитет к натуральной оспе. Позже были разработаны и широко использовались методы вакцинации, основанные на использовании ослабленных вирусов. Однако благодаря развитию генной инженерии появились новые способы создания вакцин.

Так, гены, экспрессирующие антиген какого-либо возбудителя, вставляют в специальную безопасную векторную систему. Система доставки может быть разной, например на основе аденовируса (различные примеры создания векторных вакцин приведены на рисунке 230). В этих системах ген вируса или бактерии, против которых хотят создать иммунитет, экспрессируется, и, попадая в организм человека, не вызывая самой болезни, вызывает развитие иммунитета. В дальнейшем при инфицировании человек не заболевает.

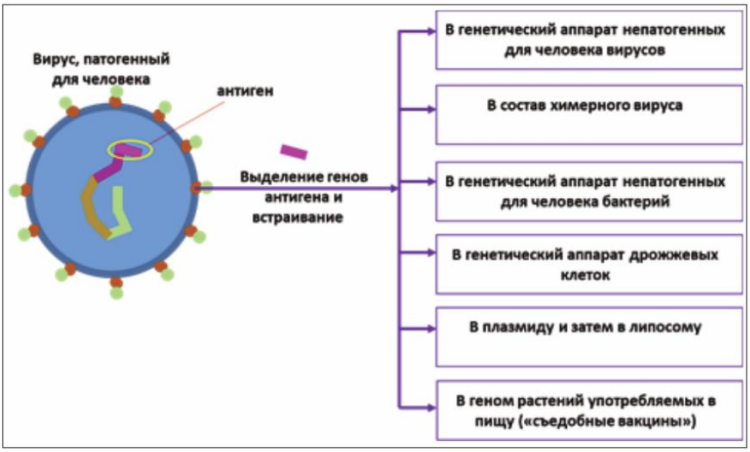


Рис. 230. Варианты рекомбинантных вакцин

Вопросы и упражнения

1. Как получают и для чего используют моноклональные антитела? Чем они отличаются от поликлональных?
2. Какие есть направления создания и использования трансгенных животных в медицинских целях?
3. Каково принципиальное отличие векторных вакцин от способа вакцинации с применением ослабленного вируса?
4. Что такое тканевая инженерия? Какую роль она играет в регенеративной медицине?

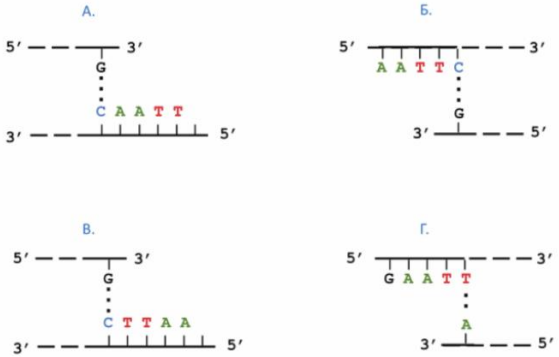
Поиск, анализ и переработка информации

5. Используя учебник и дополнительные источники информации, составьте перечень веществ (для медицинских целей), получаемых при помощи трансгенных организмов-продуцентов (микроорганизмов, растений, животных).

ГОТОВИМСЯ К ЭКЗАМЕНУ

1. Перечислите основные этапы молекулярного клонирования, охарактеризуйте каждый из них.

2. Проанализируйте рисунок. Что такое липкие концы, почему их так назвали? Подберите подходящие липкие концы (ответ составьте в форме «В и Г»).

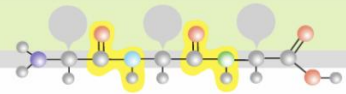


3. Представьте, что для ускорения создания сорта растения-самоопылителя вам нужно в дополнение к комбинационной селекции применить биотехнологический метод. Какой подход вы используете? Опишите принцип данного подхода. За счёт чего происходит сокращение срока получения сорта? Как можно данный подход применить для создания не только сортов, но и гибридов?

4. Найдите три ошибки в приведённом тексте. Укажите номера предложений, в которых сделаны ошибки. Исправьте эти ошибки.

1) Клеточные технологии для растениеводства нашли широкое применение в хромосомной инженерии, генной инженерии, а также для микроклонального размножения растений. 2) Способность растительных клеток, культивируемых *in vitro*, к дальнейшей регенерации (восстановлению) полноценных растений используют для ускорения создания новых сортов растений, а также для микроклонального размножения растений. 3) Способы хранения сортов вегетативно размножаемых культур в виде микрорастений в пробирках (*in vitro*) и в виде кусочков тканей в жидком азоте (*ex vitro*), т. е. методом криоконсервации, — стратегически важные подходы к надёжному дублированию коллекций генетических ресурсов вегетативно размножаемых культур. 4) Клеточные технологии также применяют для создания гибридов в обход полового процесса, этот процесс называют гибридной селекцией. 5) Таким способом, например, были созданы растения, объединяющие геномы культурного томата и дикорастущих видов картофеля.

5. Обозначьте схематически основные этапы возможной научно-исследовательской программы, которая должна завершиться модификацией генома растения-реципиента пу-



тём введения в него гена засухоустойчивости от растения-донора, относящегося к другому семейству. Начните с генетического анализа и поиска гена мишени.

6. Назовите известную в нашей стране коллекцию промышленных микроорганизмов. Назовите три-четыре продуцента, разработанные для промышленности, которые обязательно следовало бы сохранить в этой коллекции.

Предметно-именной указатель

Автополиплоиды 61, 158
Активный центр антитела 87
Аллельные гены (аллели) 21
Аллополиплоиды 61, 159
Антитела 87
— моноклональные 183
— поликлональные 183
Аутосомно-доминантный тип наследования 108
Аутосомно-рецессивный тип наследования 108
Ацетилирование 75, 82

Баланс генов 50
Белозерский А. Н. 70
Беляев Д. К. 70, 138
Бернар К. 7
Биоинформатика 13
Биотехнология 168
— промышленная 169
— традиционная 168
Биоэтика 128
Близнецовый метод 107
Бовери Т. 20
Борлоуг Н. 150
Бриджес К. 39
Брожение 168

Вавилов Н. И. 59, 70, 135
Вариационная кривая 72
Вариационный ряд 72
Вейсман А. 20
Векторные вакцины 186
Вентер К. 15
Вильморен Л. 143
Врождённые заболевания 108
Второе начало термодинамики 13

Габерландт Г. 175
Гальтон Ф. 111
Гемизиготы 47

Гемофилия 49
Генеалогический метод 107
Генетические банки 139
Генетика 20
— индивидуального развития 79
Генетическая карта 41, 122
— цитологическая 122
— физическая 122
Генетические векторы 125, 180
Генетические маркёры 120
Генная инженерия 179
— животных 182
— микроорганизмов 171
— растений 180
«Геном человека» 121
Геномика 148
Геномное редактирование 164
Геномный импринтинг 82
Генотерапия 125
Генотипирование 113
Гены-модификаторы 72, 90
Гетерозиготы 24
Гетерозис 154
Гетероплоидия (анеуплоидия) 61
Гетерохроматин 82
Гетероцисты 84
Гёрдон Дж. 178
Гибрид 21
Гибридизация 20
— внутривидовая 154
— молекул ДНК на ДНК-чипах 147
— отдалённая 154, 160
— соматических клеток 120, 177
Гибридологический метод 20
Гибридома 183
Гипотеза
— доминирования 154
— компенсационного комплекса генов 155
— сверхдоминирования 154
Гомеостаз 7
Гомозиготы 24
Гомологические ряды наследственной изменчивости 59
Горизонтальный перенос генетической информации 89, 181
Гормоны 83

Гриффит Ф. 173
Группы крови у человека 31
Группы сцепления 39

Дарвин Ч. 134
Делеция 62
Детерминация 79
Дженнер Э. 186
Дигетерозиготы 27
Дигибридное скрещивание 27
Дизиготные (разнояйцевые) близнецы 110
Динамическое равновесие 7
Дисомик 161
Дифференциальная активность генов 81
Дифференциальное окрашивание хромосом 114
Дифференцировка 79
ДНК-генотипирование 147
ДНК-зонды 44
ДНК-маркёр 146
Доместикация (одомашнивание) 134
Доминантные признаки 22
Доминирование 22
Дополненные линии 161
Дупликация 62

Закон
— гомологических рядов наследственной изменчивости 60, 150
— единообразия гибридов первого поколения (первый закон Менделя) 22
— независимого комбинирования признаков (третий закон Менделя) 27
— расщепления гибридов второго поколения (второй закон Менделя) 23
Замещённые линии 161

Иерархичность 5
Изменчивость 55
— внеядерная 55
— комбинативная 56
— модификационная 55, 73
— наследственная (генотипическая) 55
Иммунные линии 162
Инактивация Х-хромосомы 50
Инбридинг 155

Инверсия 62
Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки 95, 127
Инсулин 183
Интрогрессивные линии 162
Иогансен В. Л. 22
Искусственное оплодотворение 178
Искусственный отбор 134
— бессознательный 137
— индивидуальный 143
— массовый 142
— сознательный (методический) 137
Искусственный синтез генов 173

Каллус 174
Карпеченко Г. Д. 70, 160
Качественные признаки 71
Кёльрейтер Й. 153
Клеточная инженерия 177
Клонирование 94
— животных 178
— молекулярное 173
— репродуктивное 126
— терапевтическое 126
Кобылянский В. Д. 151
Кодоминирование 31
Кокинг Э. 178
Количественные признаки 72
Коллекция генетических ресурсов растений 140
Комплементарные гены 32
Конкордантность 111
Конъюгация у бактерий 57
Корренс К. 20
Коэффициент наследуемости 143
Криобанки 136, 178
Криоколлекция 178
Криохранение 141
Кроссинговер 39
Ксенотрансплантация 184
Культуры тканей и клеток 141, 174

Ландштайнер К. 124
Лигаза 173

Лигирование 173
Липкие концы 172
Лукьяненко П. П. 151

Мак-Клинток Б. 88
Маркёр-ориентированная селекция 149
Медико-генетические консультации 127
Мендель Г. 20
Метаболическая инженерия 157
Метагеном 169
Метилирование 75, 81
Метод
— переноса эмбрионов 178
— получения рекомбинантных плазмид 173
— получения удвоенных гаплоидов 145, 176
— трансплантации ядер
Мёллер Г. 39
Микробиологический синтез 170
Микробиом 168
Микроклональное размножение растений 176
Микрорастения 176
Минимальный геном 14
Множественный аллелизм 21
Мобильные генетические элементы 69, 88
Модель 6
Молекулярное клонирование 173
Моногенные заболевания 114
Монозиготные (однояйцевые) близнецы 111
Моносомик 161
Моносомия 62
Морган Т. Х. 39, 46
Мутагенез 68
— искусственный (экспериментальный) 69, 162
Мутагенные факторы (мутагены) 68
— биологические 69
— физические 68
— химические 69
Мутации 57, 162
— генеративные 59
— генные 58
— геномные 60
— миссенс-мутации 58
— нонсенс-мутации 58

— сдвиг рамки считывания 58
— соматические 59
— точковые 58
— хромосомные 62
Мутационная теория 58
Мутация «жёлтая мышь» 63, 92

Надсон Г. А. 162
Наследственность 20
Наследственные заболевания 108
Неаддитивность (эмерджентность) 5
Незаменимые аминокислоты 170
Нейман, Дж. 10
Неполное доминирование 30
Нитрогеназа 84
Норма реакции признака 73
Нуллисомик 161

Обратная генетика 99, 163
Обратная связь 8
— отрицательная 9
— положительная 8
Обратная транскриптаза 88, 172
Однонуклеотидный полиморфизм 147
Органогенез 175
Ответ на отбор 143

Пастер Л. 168
Пенетрантность 90
Переливания крови 31
Плейотропное (множественное) действие гена 91
Поведение 100
Полигенные признаки 34
Полимеразная цепная реакция (ПЦР) 147, 149
Полимерия 33
Полиплоидия 60
Полиплоиды 158
Политенные хромосомы 43
Полногеномное генотипирование 148, 152
Полногеномный анализ ассоциаций 113
Порода животных 124

Постгеномные методы (технологии) 185
Пренатальная диагностика 130
Пригожин И. 7
Пробанд 108
Программа реализации генетической информации 79
Промотор 180
Протеом 14
Прямая генетика 163
Прямая связь 8

Рапопорт И. А. 70
Редактирование генома 69, 125
Резус-конфликт 124
Резус-фактор 124
Рекомбинантная плазмида 173
Репрессия генов 81
Рестриктаза 172
Рестрикция 172
Ретротранспозоны 88
Рецессивное летальное действие гена 38, 92
Рецессивные признаки 22
Решётка Пеннета 28
Ризосфера 140
Роббинс У. 175

Сайты узнавания 172
Самоорганизация 13
Саморегуляция 7
Сантиморганида 42
Секвенирование ДНК 147
Селективные среды 152
Селекционный дифференциал 143
Селекция 134
— геномная 150
— клеточная 152
— комбинационная 144, 150
Сдвиг рамки считывания 58
Серия аллелей 21
Сиамские близнецы 111
Симптоматическая терапия 123
Синдром
— Дауна 117
— Эдвардса 118

Синтетическая биология 173
Система 4
— замкнутая (изолированная) 6
— открытая 6
— простая 4
— сложная 4
Скаффолдинг 186
Скрещивание 20
— анализирующее 28
— моногибридное 21
— полигибридное 29
Соматическая гибридизация 177
Соматический эмбриогенез 175
Соматотропин 183
Сорт растений 134
СПИД 126
Сравнительное картирование хромосом 45
Статистический характер расщепления 37
Стёртевант А. 39
Струнников В. А. 155
Сэттон У. 20

Теория вероятностей 35
Терминатор 180
Тимофеев-Ресовский Н. В. 70
Тирозиназа 71
Тканевая инженерия 186
Тотипотентные клетки 175
Трансгенез 97, 179
Трансгенные (генно-модифицированные)
— животные 97
— организмы 179
— растения 99
Транслокация 62
Трансляционная медицина 185
Трансформация 173
Тритикале 159
Трисомик 161
Трисомия 62

Уровни организации живой материи 14
— клеточный 14
— молекулярный 14

— надорганизменный 15
— целостного организма 15

Фенилкетонурия 124
Фенотип 22
Фенотипический радикал 28
Ферментация 169
Феромоны 16
Фёхтинг Г. 175
Филадельфийская хромосома 119
Филиппов Г. С. 162
Филипченко Ю. А. 70
Фитогемагглютинины 115
Флуктуации 7, 17
Флуоресцентная гибридизация in situ 45, 115
Функциональная сеть 13
— белковая 13
— генная 13

Хаджинов М. И. 156
Химерные организмы (химеры) 96
Хлебная закваска 168
Хромосомная теория наследственности 46
Хромосомные болезни 114
Хромосомы
— акроцентрические 117
— метацентрические 116
— субметацентрические 116
— субтелоцентрические 117

Центры одомашнивания животных
и происхождения культурных растений 135
Цитоплазматическая мужская стерильность (ЦМС) 66, 156

Чермак Э. 20
Четвериков С. С. 70
Чистые линии 22, 155

Шрёдингер Э. 7
Штамм микроорганизмов 134

Эволюция 13
Эксплант 175
Экспрессивность 90
Эмбриоид 176
Эмбриональные стволовые клетки 126
Энтропия 7
Эпигенетика 74
Эпистаз 33
Эухроматин 82
Эфроимсон В. П. 70

Ядрышковый организатор 117
Яманака С. 95

Ответы на задачи

Глава VIII

§ 39

4. В F_1 все растения будут с круглыми плодами, в F_2 1/4 потомков будет иметь грушевидные плоды.

5. AA (чёрные) × aa (коричневые) → Aa (чёрные); Aa (чёрные) × Aa (чёрные) → 3$A-$ (чёрные) : 1aa (коричневые); нет.

§ 40

4. 8.

5. Родители — $AAbb$ и $aaBB$; дети — $AaBb$.

§ 41

2. 1WW (белые) : 2Ww (чалые) : 1ww (рыжие).

3. Ll × Ll (короткоухие) → 1LL (длинноухие) : 2Ll (короткоухие) : 1ll (безухие); Ll (короткоухие) × ll (безухие) → 1Ll (короткоухие) : 1ll (безухие).

4. 9 чёрных : 3 рыжих : 3 коричневых : 1 светло-жёлтый.

6. $AAbb$ (карлик) × $aaBB$ (карлик) → $AaBb$ (норм.). F_2: 9$A-B-$ (норм.) : 3$A-bb$ (карлик) : 3$aaB-$ (карлик) : 1$aabb$ (карлик).

7. ♀HhI^BI^0 × ♂HhI^AI^B → $hh--$; $H-I^AI^0$; $H-I^AI^B$.

§ 42

4. 1/4.

5. 3/256.

6. Aa.

§ 43

2. 52; 1.

4. 45 % высоких с грушевидными плодами, 45 % карликовых с круглыми плодами, 5 % высоких с круглыми плодами, 5 % карликовых с грушевидными плодами.

5. Гетерозигота $\frac{AB}{ab}$: гаметы AB (40 %), ab (40 %), Ab (10 %), aB (10 %).

Гетерозигота $\frac{Ab}{aB}$: гаметы AB (10 %), ab (10 %), Ab (40 %), aB (40 %).

6. 3,5 %.



§ 45

3. Женщина — $X^{C}X^{c}$, её брат — $X^{c}Y$, мужчина — $X^{C}Y$, его отец — $X^{c}Y$, дочери — $X^{C}X–$, сыновья — $X^{c}Y$. **5.** 1) 1 *Bar* : 1 норма; 1 *Bar* : 1 норма; 2) 2 *Bar* : 1 норма.

7. И ♂, и ♀ — 1 слепые : 1 зрячие.

Глава IX

§ 46

4. $2^{1675} \approx 10^{523}$.

§ 51

3. $1AA : 1a : 2Aa : 2A$.

Глава X

§ 54

5. Расщепление 1♀ N^{-} : 1 ♀$N^{+}–$: 1♂ $N^{+}–$. Доминантный ген N с рецессивным летальным действием в X-хромосоме.

6. 15 %.

Глава XI

§ 58

5. $1/512 \approx 0{,}2$ %.

§ 59

4. 50 %; 0 %.

Глава XII

§ 63

8. Маркёр-ориентированная селекция. Для отбора по одному гену геномная селекция не требуется — использование ДНК-чипа для решения этой задачи будет неоправданно дорого.

Ответы к рубрике «Готовимся к экзамену»

Глава VIII. **4.** 1/2. **5.** 1 курчавый с веснушками : 1 курчавый без веснушек : 1 гладковолосый с веснушками : 1 гладковолосый без веснушек. **6.** 1 — $A^{y}A$; 2 — aa; 3 — Aa; 4 — $a^{t}a$; 5 — A^{t}, Aa; 6 — $a^{t}a$; 7 — aa. **7.** 3/16. **8.** И ♂, и ♀ 3 волосатые : 3 нормальные : 2 бескрылые. **9.** 37/64. **10.** $A_1a_1A_2a_2$. **11.** 1 рыжие : 1 вороные. **12.** 1/128. **13.** 0; 1; 0. **14.** 20 сантиморганид. 16. ♀— 100 %; ♂— 10 %.

Глава IX. **3.** А — 1, 2, 4, 6; Б — 3, 5, 7. 5. $2^4 = 16$. **6.** УАЦ — тирозин, УАА — стоп-кодон, УЦЦ — серин. **8.** 5А– : 1aa. **9.** 1AA : 4Aa : 1aa.

Глава X. **7.** 14 %. **8.** MM — леталь. **9.** Гомозиготы CC и SS летальны.

Глава XI. 1) Аутосомно-рецессивное наследование; 2) 2≈4. **9.** Фенотипически здоровый — 50 %; с синдромом Дауна — 0 %; с синдромом кошачьего крика — 0 %; с обоими синдромами — 25 %; делеция 21-й хромосомы + трисомия по короткому плечу 5-й хромосомы — 25 %. **10.** 25 %.

Глава XII. **5.** 1) Геномная селекция подходит для улучшения сортов по признакам со сложным полигенным контролем, тогда как маркёр-ориентированная — для улучшения по признакам с моно- и олигогенным контролем. 2) Для геномной селекции требуется применение полногеномного генотипирования (анализ большого числа маркёров, равномерно распределённых по геному), тогда как для маркёр-ориентированной селекции достаточно использования отдельных ДНК-маркёров. 3) Для геномной селекции не требуется информация о генах, по которым ведётся отбор, тогда как для осуществления маркёр-ориентированной селекции нужны сведения как минимум о локализации гена, по которому нужно вести отбор, на хромосомной карте или сведения о последовательности ДНК данного гена. **6.** 1) Поиск двух сортов, контрастных по признаку. 2) Скрещивание растений выбранных сортов. 3) Анализ потомства F_2 (3.1 — фенотипирование потомства F_2, определение характера наследования признака; 3.2 — генотипирование потомства F_2, построение карты сцепления, выявление района генома, связанного с изучаемым признаком). 4) Выделение гена-кандидата среди генов, найденных в данном геномном районе. 5) Проверка влияния гена-кандидата на изучаемый признак при помощи методов обратной генетики. 6) Редактирование аллеля гена-кандидата у растения, которое нужно улучшить по изучаемому признаку.

Глава XIII. **1.** Рестрикция (разрезание плазмидной ДНК рестриктазой), лигирование (сшивание концов кДНК и ДНК плазмиды лигазой) и трансформация (доставка рекомбинантной плазмиды в бактериальную клетку). **2.** Б и В. **3.** Метод гаплоидов. **4.** Ошибки в предложениях: 1 (для хромосомной инженерии клеточные технологи не применяют); 3 (необходимо заменить *ex vitro* на *in cryo*); 4 (надо заменить «гибридной селекцией» на «соматической гибридизацией». **5.** Так как скрещивание между представителями разных семейств царства растений невозможно, единственный способ ввести ген засухоустойчивости — трансгенез. 1) Поиск двух растений вида-донора, контрастных по засухоустойчивости. 2) Скрещивание растений, контрастных по засухоустойчи -

вости. 3) Анализ потомства F_2. (3.1 — фенотипирование потомства F_2, определение характера наследования признака; 3.2 — генотипирование потомства F_2, построение карты сцепления, выявление района генома, связанного с изучаемым признаком). 4) Выделение гена-кандидата среди генов, найденных в данном геномном районе. 5) Проверка влияния гена-кандидата на изучаемый признак при помощи методов обратной генетики. 6) Создание вектора на основе Ti-плазмиды, несущего ген засухоустойчивости вида-донора. 7) Трансформация агробактерий при помощи созданного вектора. 8) Заражение растения-реципиента трансформированной агробактерией. 9) Проверка при помощи гена-репортёра, успешно ли перенесён нужный ген. 10) Оценка отобранных растений на засухоустойчивость. **6.** 1) Штамм бактерии *Corynebacterium glutamicum* для производства глутаминовой кислоты; 2) штамм бактерии рода *Brevibacterium* или *Micrococcus* для микробиологического синтеза фенилаланина или аспарагиновой кислоты; 3) штамм *E. coli* для производства соматотропина; 4) штамм *E. coli* для производства инсулина.

Рекомендуемые интернет-ресурсы

1. http://gotourl.ru/16691 — научно-популярное издание о том, что происходит в науке, технике и технологиях прямо сейчас.

2. http://gotourl.ru/16692 — крупнейший российский научно-просветительский портал, посвящённый эволюции человека.

3. http://gotourl.ru/11976 — популярный сайт о фундаментальной науке

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава VII. Живая материя как система

§ 37. Системы и их свойства 4
§ 38. Самоорганизация в живых системах 12
Готовимся к экзамену 17

РАЗДЕЛ II. ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ И ИЗМЕНЧИВОСТИ

Глава VIII. Основные закономерности явлений наследственности

§ 39. Моногибридное скрещивание. Первый и второй законы Менделя 20
§ 40. Дигибридное и полигибридное скрещивание. Третий закон Менделя 25
§ 41. Взаимодействие генов 30
§ 42. Статистическая природа генетических закономерностей. Отклонения от теоретически ожидаемых расщеплений 35
§ 43. Наследование сцепленных генов 39
§ 44. Картирование хромосом 42
§ 45. Сцепленное с полом наследование 47
Готовимся к экзамену 52

Глава IX. Основные закономерности явлений изменчивости

§ 46. Комбинативная изменчивость 55
§ 47. Мутационная изменчивость. Генные мутации 57
§ 48. Геномные и хромосомные мутации 60
§ 49. Внеядерная наследственность 66
§ 50. Причины возникновения мутаций. Искусственный мутагенез 68
§ 51. Взаимодействие генотипа и среды 71
Готовимся к экзамену 76

Глава X. Генетические основы индивидуального развития

§ 52. Функционирование генов в ходе онтогенеза: основные закономерности 79
§ 53. Перестройки генома в онтогенезе 84
§ 54. Проявление генов в онтогенезе 90
§ 55. Наследование дифференцированного состояния клеток. Химерные и трансгенные организмы 93
§ 56. Генетические основы поведения 100
Готовимся к экзамену 104

Глава XI. Генетика человека

§ 57. Доминантные и рецессивные признаки у человека 107
§ 58. Близнецы и близнецовый метод исследования в генетике человека 110
§ 59. Цитогенетика человека 114
§ 60. Картирование хромосом человека 120

§ 61. Предупреждение и лечение некоторых наследственных болезней человека 123
Готовимся к экзамену 131

Глава XII. Селекция организмов

§ 62. Доместикация и селекция 134
§ 63. Искусственный отбор и комбинационная селекция 142
§ 64. Гетерозис и его использование в селекционном процессе 153
§ 65. Расширение генетического разнообразия селекционного материала 158
Готовимся к экзамену 166

Глава XIII. Биотехнология и синтетическая биология

§ 66. Традиционная и промышленная биотехнология 168
§ 67. Клеточные технологии и клеточная инженерия 174
§ 68. Генная инженерия растений и животных 179
§ 69. Биотехнология для медицины 183
Готовимся к экзамену 189
Предметный указатель 191
Ответы на задачи 201
Ответы к заданиям рубрики «Готовимся к экзамену» 203
Рекомендуемые интернет-ресурсы 205