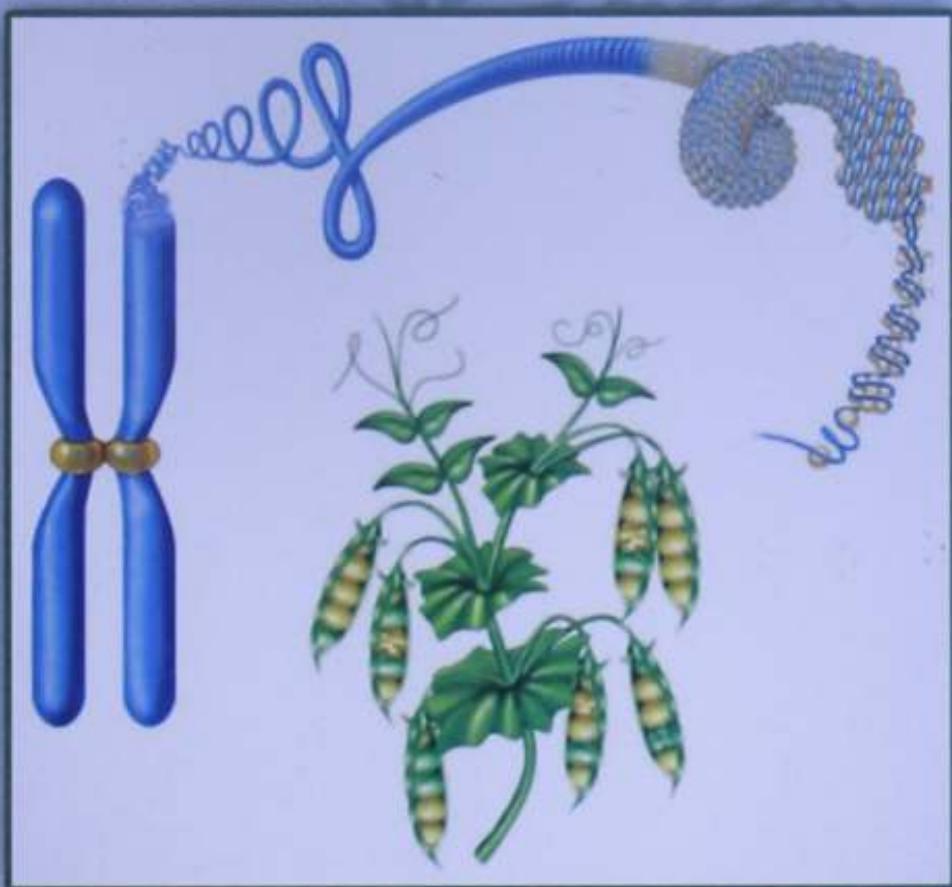


545.1(045)  
С 535

КТС

Г. Л. Сниур, Э. Ю. Сахарова, Т. Н. Щербакова

# ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ИЗМЕНЧИВОСТЬ



Волгоград, 2016

545.1(045)  
С 535

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Г. Л. Снигур, Э. Ю. Сахарова, Т. Н. Щербакова

ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ.  
НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ  
И ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Учебное пособие

ГБОУ ВПО ВолгГМУ  
Минздрава России

НАУЧНАЯ  
БИБЛИОТЕКА



Издательство  
ВолгГМУ  
Волгоград, 2016

УДК 575.1(07)  
ББК 28.04я7  
С 535

**Рецензенты:**

заведующий кафедрой молекулярной биологии и генетики  
Волгоградского государственного медицинского университета  
д-р мед. наук, профессор *A. B. Топорков*;  
заведующий кафедрой патологической анатомии  
Волгоградского государственного медицинского университета  
д-р мед. наук, профессор *A. B. Смирнов*

Печатается по решению ЦМС  
Волгоградского государственного медицинского университета  
**Снигур, Г. Л.**

C535    Основы генетики. Наследственность и изменчивость: учеб. пособие [Текст] / Г. Л. Снигур, Э. Ю. Сахарова, Т. Н. Щербакова. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2016. – 144 с.

В учебном пособии рассмотрены основы общей генетики, закономерности наследования признаков и вопросы изменчивости. Пособие предназначено для организации и проведения практических занятий со студентами. Разбор ситуационных задач по изучаемым темам позволит повысить качество подготовки специалистов.

Учебное пособие соответствует учебной программе «Биология» для студентов медицинских вузов и соответствует ФГОС ВО для студентов, обучающихся дисциплине «Биология» по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия».

УДК 575.1(07)  
ББК 28.04я7

© Волгоградский государственный  
медицинский университет, 2016  
© Издательство ВолгГМУ, 2016

---

**ГЕНЕТИКА** – (от греч. genesis – происхождение) – это наука о законах наследственности и изменчивости организмов и методах управления ими.

**Предмет изучения генетики:** основные закономерности наследственности и изменчивости живых организмов.

Задачи генетики

1. Изучение механизмов хранения и передачи генетической информации.
2. Изучение механизма реализации этой информации в процессе их индивидуального развития под контролем генов и влиянием условий внешней среды.
3. Изучение типов, причин и механизмов изменчивости всех живых существ.
4. Изучение взаимосвязи процессов наследственности, изменчивости и отбора как движущих факторов эволюции органического мира.

# ТЕМА 1

## Уровни организации наследственного материала. Молекулярно-генетические основы наследственности

**ЦЕЛЬ.** Освоить уровни организации генетического материала. Изучить этапы реализации наследственной информации в процессе реакций матричного синтеза и пути регуляции этими процессами. Научиться моделировать процесс кодирования наследственной информации.

### **Перечень знаний и практических навыков**

1. Знать строение, свойства и уровни организации генетического материала.
2. Знать механизмы реакций матричного синтеза.
3. Уметь моделировать процесс транскрипции и трансляции.
4. Знать механизмы регуляции экспрессии генов у прокариот и эукариот.
5. Уметь решать задачи по молекулярной генетике.

### **Уровни организации генетического материала**

Генетический материал эукариот имеет три уровня организации: генный, хромосомный, геномный.

#### **Генний уровень**

Современное представление о структуре гена, его функционировании, регуляции его активности складывалось во второй половине XX века.

#### **Эволюция понятия – «ген»**

- ✓ Ген – единица наследственности, определяющая развитие какого-либо признака организма (1909).
- ✓ Ген – неделимая единица мутации, рекомбинации и функции (середина 20-х годов XX века).

- ✓ 50-е годы XX века – сформировано важнейшее положение биохимической генетики «*Один ген – один фермент*».
- ✓ 1957 год – гипотеза «*Один ген – один фермент*» уточнена – «*Один ген одна полипептидная цепь*».

Современное представление понятия «ген»:

**Структурный ген** – это участок ДНК или РНК (у некоторых вирусов), определяющий линейную последовательность полипептидной цепи или одной молекулы тРНК или рРНК.

### **Доказательство генетической роли молекулы ДНК**

**Опыты Фредерика Гриффита (1928 г.).** Гриффит заражал мышей двумя штаммами пневмококков (*Streptococcus pneumoniae*) – типа III-S (гладкие) и II-R (шероховатые). Штамм III-S вирулентный, штамм II-R невирулентный.

В ходе эксперимента бактерии вирулентного штамма III-S убивали нагреванием и добавляли к бактериям штамма II-R. По отдельности убитые бактерии III-S и живые бактерии II-R не приводили к смерти мышей. Однако в крови мышей, умерших после введения смеси были обнаружены бактерии обоих штаммов, III-S и II-R (рис. 1).



**Рис. 1. Эксперимент Фредерика Гриффита, демонстрирующий явление трансформации (Вилли К., Детье В., 1974<sup>1</sup>)**

<sup>1</sup>Биология. Биологические процессы и законы. Вилли К., Детье В., 1974.

Гриффит пришел к заключению, что невирулентные бактерии штамма II-R трансформировались в вирулентный штамм каким-то компонентом убитого штамма III-S.

В настоящее время известно, что «трансформирующими началом» в эксперименте Гриффита была ДНК штамма III-S. Нагревание убивало бактерии, однако их ДНК оставалась интактной и в ходе эксперимента захватывалась бактериями штамма II-R. Бактерии штамма III-S содержат гены, кодирующие компоненты, необходимые для синтеза полисахаридной оболочки. Бактерии штамма II-R, получившие эти гены, получали защиту от иммунной системы мыши и убивали последних. Штамм бактерий в ходе эксперимента изменялся.

Точная природа трансформирующего начала (ДНК) была установлена в эксперименте Эвери, Маклеода и Маккарти, а также в эксперименте Херши и Чейз.

**Эксперимент Альфреда Херши и Марты Чейз (1952 г).** Фаги (бактериофаги) – это вирусы, размножающиеся в бактериях, *E. coli* (кишечная палочка). Суть опыта: фаги, у которых белковая оболочка была мечена радиоактивной серой (S35), а ДНК – радиоактивным фосфором (Р32), инкубировали с бактериями. Затем бактерии отмывали. В смывных водах не обнаруживали Р32, а в бактериях – S35. Следовательно, внутрь попала только ДНК. Через несколько минут из бактерии выходили десятки полноценных фагов, содержащих и белковую оболочку, и ДНК. Отсюда следовал однозначный вывод о том, что именно ДНК выполняет генетическую функцию – несет информацию как о создании новых копий ДНК, так и о синтезе фаговых белков.

### *Строение ДНК*

Модель пространственного строения молекулы ДНК была предложена в 1953 г. Дж. Уотсоном и Ф. Криком (для построения этой модели они использовали работы М. Уилкинса, Р. Франклина, Э. Чаргаффа). Молекула ДНК образована двумя

полинуклеотидными цепями, спирально закрученными друг около друга и вместе вокруг воображаемой оси, т. е. представляет собой *двойную спираль*. Диаметр двойной спирали ДНК – 2 нм. Расстояние между соседними нуклеотидами – 0,34 нм. На один оборот спирали приходится 10 пар нуклеотидов (рис. 2).

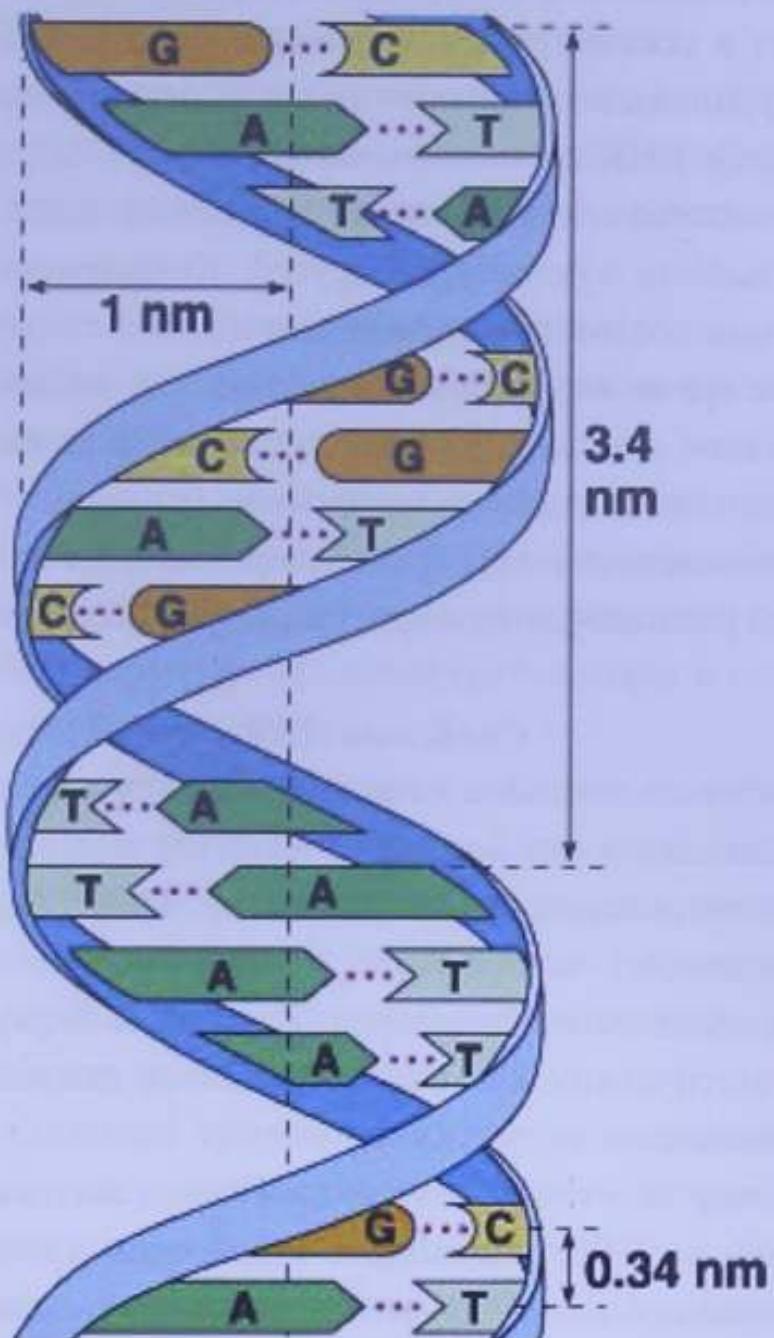


Рис. 2. Схема строения ДНК<sup>2</sup>

<sup>2</sup>Copyright ©Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

ДНК – биополимер, мономерами которой являются дезоксирибонуклеотиды, состоящие из азотистого основания, пятиуглеродного моносахарида (дезоксирибоза) и остатка фосфорной кислоты.

Азотистые основания нуклеиновых кислот относятся к классам пиримидинов и пуринов. Пиримидиновые основания ДНК (имеют в составе своей молекулы одно кольцо) – тимин, цитозин. Пуриновые основания (имеют два кольца) – аденин и гуанин. Цепи ДНК *комплементарны* (А-Т; Г-Ц), таким образом, последовательность нуклеотидов одной цепи определяет последовательность нуклеотидов другой. Комплементарные пары аденин и тимин соединены двумя водородными связями, а гуанин с цитозином тремя водородными связями. В любом фрагменте ДНК содержание остатков гуанина всегда точно соответствует содержанию цитозина, а аденина – тимину («правило Чаргахфа»). Цепи ДНК *антипараллельны* (разнонаправлены), т. е. нуклеотиды разных цепей располагаются в противоположных направлениях.

### *Свойства ДНК*

- ✓ *Стабильность.* Она обеспечивается водородными, гликозидными и фосфодиэфирными связями, а также механизмом репарации спонтанных и индуцированных повреждений.
- ✓ *Способность к репликации.* Благодаря этому механизму в соматических клетках сохраняется диплоидное число хромосом.
- ✓ *Наличие генетического кода.* Последовательность оснований в ДНК с помощью процессов транскрипции и трансляции преобразуется в последовательность аминокислот в полипептидной цепи.
- ✓ *Способность к генетической рекомбинации.* Благодаря этому механизму образуются новые сочетания сцепленных генов.

Структурной единицей гена является пара нуклеотидов.

### *Свойства гена*

- ✓ *Специфичность* (структурный ген детерминирует синтез данного пептида).
- ✓ *Целостность* (при программировании синтеза полипептида, ген – неделимая единица).
- ✓ *Лабильность* (способность муттировать).
- ✓ *Плейотропия* (детерминирует несколько признаков).
- ✓ *Экспрессивность* (степень фенотипического проявления).
- ✓ *Пенетрантность* (частота фенотипического проявления).

### *Классификация генов*

*Структурные гены* несут информацию о различных видах РНК, ферментах и белках гистонах.

*Функциональные гены*: гены – модуляторы, усиливающие или ослабляющие действие структурных генов (ингибиторы, интеграторы, модификаторы) и гены – регуляторы, контролирующие работу структурных генов (регуляторы и операторы).

Гены эукариот содержат:

*Экзоны* – несут информацию о строении полипептида;

*Интроны* – не несут информации о строении полипептида.

Перед первым экзоном и после последнего экзона находятся, соответственно, *лидерная* и *трейлерная* последовательности. Лидерная и трейлерная последовательности, экзоны и интроны образуют единицу транскрипции.

Перед единицей транскрипции, после нее, иногда в интрах находятся регуляторные элементы: *энхансеры* – ускоряют транскрипцию и *сайленсеры* – тормозят ее.

*Промотор* – участок гена, к которому присоединяется фермент РНК-полимераза, представляет собой особое сочетание нуклеотидов.

## **Хромосомный уровень**

Изучение химической организации хромосом эукариотических клеток показало, что они состоят в основном из ДНК и белков, которые образуют нуклеопротеиновый комплекс. В составе хромосом обнаружены: РНК, липиды, полисахариды, ионы металлов. Белки составляют значительную часть вещества хромосом. Все хромосомные белки разделяются на две группы: гистоны и негистоновые белки.

*Гистоновые белки*, доля которых в структуре хромосомы составляет до 80 %, делятся на 5 основных классов: H3, H4, H2A и H2B и H1. *Негистоновые белки* (по большей части кислые, в отличие от гистонов) представлены большим количеством различных видов. Показано, что все они участвуют в образовании структур надмолекулярного уровня. Хромосомная ДНК эукариотической клетки упакована исключительно компактно. Вещество хромосомы – *хроматин* (в термине подчеркивается способность вещества хромосомы к окрашиванию).

Хроматин претерпевает различные уровни своей упаковки от интерфазы до метафазы клеточных делений. Согласно одной из существующих моделей, объясняющих механизм упаковки хроматина, нить ДНК претерпевает пять уровней компактизации.

*Нуклеосома* состоит из кора (сердцевины – гистоновый октамер H2A и H2B и H4) и намотанной на него ДНК. Компактизация примерно в 6–7 раз.

*Хроматиновая фибрилла* диаметром 30 нм. В этом процессе участвует гистон H1, который связывается с ДНК между нуклеосомными корами и сворачивает нуклеосомную фибриллу в спираль, наподобие соленоида, с шагом в 6–8 нуклеосом. Уровень компактизации на этом этапе достигает примерно 40.

*Соленоидная фибрилла* складывается, образуя петли различной длины. Общий уровень компактизации возрастает до 1 000.

*Хроматиды* 300 нм – фибриллы дополнитель но сворачиваются до диаметра 600–700 нм.

Метафазная хромосома – компактизация в 7 000 раз, ее диаметр равен 1400 нм (рис. 3).

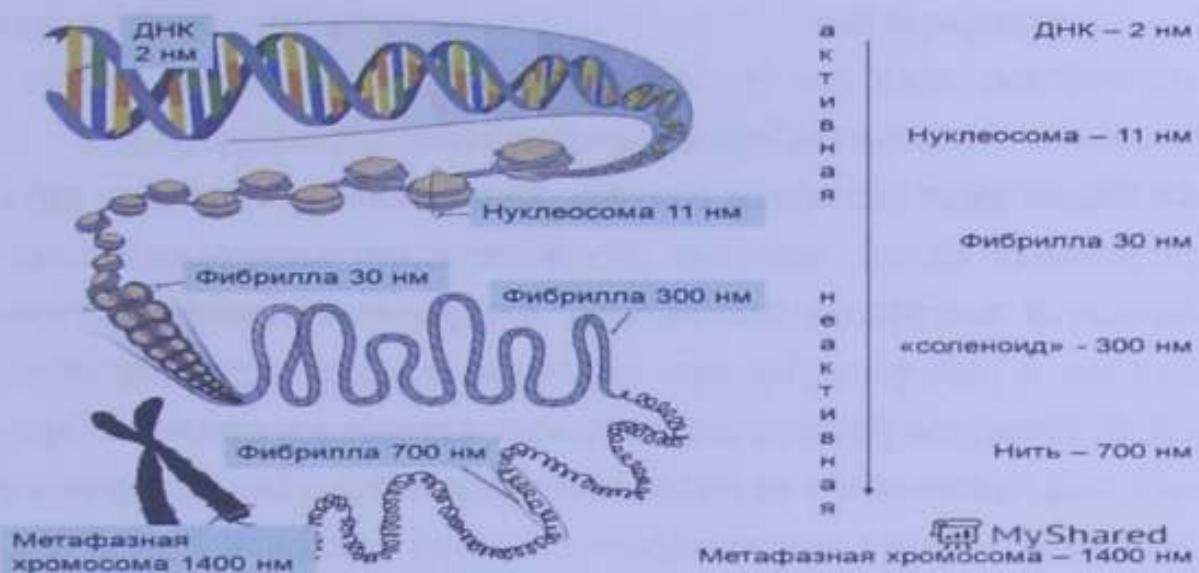


Рис. 3. Уровни упаковки хроматина

Неодинаковая степень компактизации разных участков интерфазных хромосом имеет большое функциональное значение. В зависимости от состояния хроматина выделяют эухроматиновые и гетерохроматиновые участки хромосом.

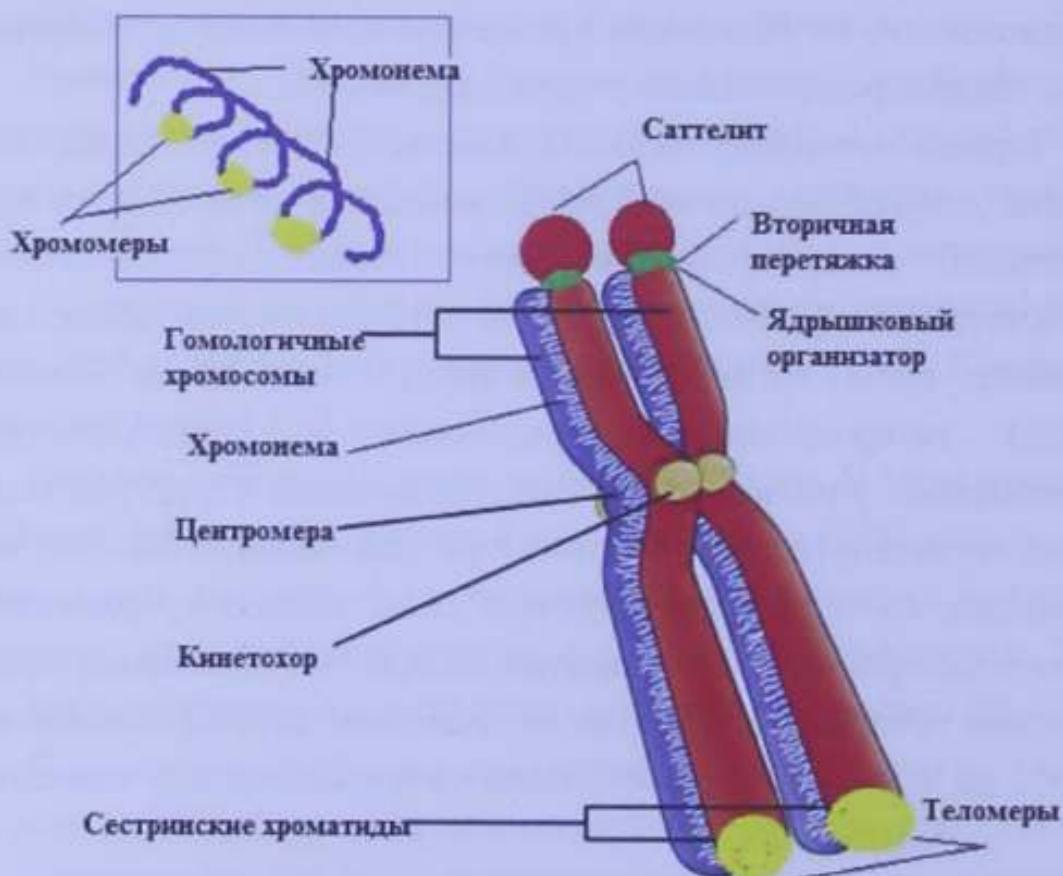
Термин «гетерохроматин» известен с 1930-х годов, когда Э. Хайц открыл окрашивающиеся гранулы в интерфазных ядрах. Различают гетерохроматин двух типов: факультативный и конститутивный. Факультативный гетерохроматин представлен, например, одной из двух X-хромосом (тельце Барра). Конститутивный гетерохроматин локализован в прицентромерных и теломерных участках хромосом. Химическая структура его известна. Функции гетерохроматина пока еще недостаточно изучены. Возможно, он играет структурную роль, поскольку расположен рядом с центромерой. Эухроматин обладает следующими отличительными признаками, которые не свойственны гетерохроматину:

- ✓ на препаратах имеет более светлую окраску нежели гетерохроматин;
- ✓ состоит в основном из генов с индивидуальной последовательностью оснований;

- ✓ реплицируется раньше гетерохроматиновых районов;
- ✓ реже участвует в хромосомных перестройках нежели гетерохроматин.

### Строение хромосом

На стадии метафазы митоза хромосомы состоят из двух продольных копий, которые называются сестринскими хроматидами. У метафазных хромосом сестринские хроматиды соединены в районе *первой перетяжки*, называемой *центромерой*. Центромера отвечает за расхождение сестринских хроматид в дочерние клетки при делении. На центромере происходит сборка *кинетохора* – сложной белковой структуры, определяющей прикрепление хромосомы к микротрубочкам веретена деления – движителям хромосомы в митозе. Центромера делит хромосому на две части, называемые *плечами*. Строение метафазной хромосомы показано на рис. 4.



*Рис. 4. Схема строения метафазной хромосомы*

В зависимости от места расположения центромеры и длины плеч, расположенных по обе стороны от нее, различают несколько форм хромосом:

- ✓ *акроцентрические* хромосомы, у которых центромера находится практически на конце хромосомы, и второе плечо настолько мало, что его может быть не видно на цитологических препаратах;
- ✓ *субметацентрические* хромосомы с плечами неравной длины;
- ✓ *метацентрические* хромосомы, у которых центромера расположена посередине или почти посередине (рис. 5).

● Центромера р - короткое плечо; q - длинное плечо

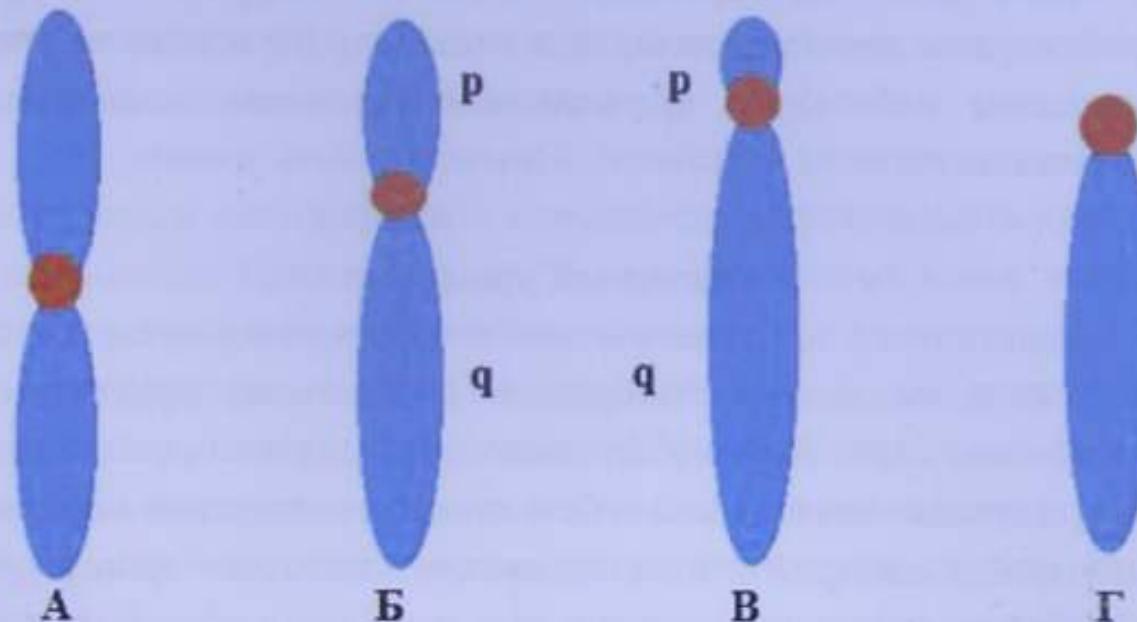


Рис. 5. Виды хромосом в зависимости от величины плеч  
а – метацентрическая; б – субметацентрическая; в – акроцентрическая;  
г – телоцентрическая

Эту классификацию хромосом на основе соотношения длин плеч предложил в 1912 году российский ботаник и цитолог С. Г. Навашин. Помимо вышеуказанных трёх типов С. Г. Навашин выделял ещё и *телоцентрические* хромосомы, то есть хромосомы только с одним плечом. Однако по совре-

менным представлениям истинно телоцентрических хромосом не бывает. Второе плечо, пусть даже очень короткое и невидимое в обычный микроскоп, всегда присутствует.

Дополнительным морфологическим признаком некоторых хромосом является так называемая *вторичная перетяжка*, которая внешне отличается от первичной отсутствием заметного угла между сегментами хромосомы.

Вторичные перетяжки бывают различной длины и могут располагаться в различных точках по длине хромосомы. Во вторичных перетяжках находятся, как правило, ядрышковые организаторы, содержащие многократные повторы генов, кодирующих рибосомные РНК. У человека вторичные перетяжки, содержащие рибосомные гены, находятся в коротких плечах акроцентрических хромосом, они отделяют от основного тела хромосомы небольшие хромосомные сегменты, называемые *спутниками*.

### **Геномный уровень**

Практически вся генетическая информация у эукариот содержится в линейно-организованных хромосомах, находящихся в клеточном ядре. Внутриклеточные органеллы – митохондрии и хлоропласти – имеют свой собственный генетический материал. Геномы митохондрий и пластид организованы как прокариотические геномы.

*Геном эукариот* значительно больше по своим размерам, чем геном прокариот. Геном человека насчитывает около 3,3 млрд нуклеотидных пар (гаплоидный набор), что соответствует примерно 3,5 пикограммам ДНК, при этом на долю кодирующих областей приходится не более 3 %.

*Повторы генома.* Последовательности, присутствующие в геноме в виде нескольких копий, называют повторами. Наличие повторов – отличительная особенность эукариотических геномов. Повторы делятся на *слабо-, средне- и высокоповто-*

ряющиеся. У человека высокоповторяющаяся ДНК составляет примерно 15 %, среднеповторяющаяся – 8 % генома, слабоповторяющиеся (десятки и сотни копий) – 4,4 %. Все повторы можно подразделить на *тандемно повторяющиеся*, т. е. расположенные друг за другом «голова к хвосту», и *диспергированные* по геному. Роль повторяющихся элементов генома может быть различной. Некоторые из них имеют структурное значение; другие обеспечивают более высокий уровень синтеза продукта, т. е. играют функциональную роль.

*Альтернативный сплайсинг* – процесс, позволяющий одному гену производить множество транскриптов (мРНК) и, соответственно, белков.

Разные варианты сплайсинга могут приводить к образованию разных изоформ одного и того же белка и даже белков с антагонистическими свойствами.

У эукариот альтернативный сплайсинг является важным эволюционным достижением – повышается эффективность хранения информации. Примерно у 95 % мультиэкзонных генов человека наблюдается альтернативный сплайсинг.

У круглого червя *Caenorhabditis elegans* альтернативному сплайсингу подвергаются только 15 % генов, хотя геном по количеству генов практически не отличается от генома человека. Альтернативный сплайсинг позволяет увеличить разнообразие белковых продуктов генов, сохраняя при этом относительно небольшое количество различных генов в геноме и не создавая избыточных копий генов.

### ***Особенности генома человека***

- ✓ Гены располагаются в хромосомах группами, между которыми могут находиться обширные незанятые области. В разных хромосомах находится различное количество генов (максимум их в 19-й хромосоме).
- ✓ Общее количество генов в геноме человека – около 30 000.

- ✓ На один ген человека приходится около 3 разновидностей белка.
- ✓ Белки человека сложнее, чем белки других организмов.
- ✓ Более 200 генов унаследованы человеком от бактерий.
- ✓ Повторяющиеся последовательности ДНК могут поведать опредыдущих 800 млн лет развития органического мира.
- ✓ Средняя длина повторяющихся последовательностей – 200–300 базовых нуклеотидов.
- ✓ Уровень мутаций у мужчин в 2 раза больше, чем у женщин и «своим прогрессом человечество обязано мужчинам».
- ✓ Все представители *Homo sapiens* на 99,9 % идентичны по ДНК.

### *Реакции матричного синтеза*

*Реакции матричного синтеза* – это особая категория химических реакций, происходящих в клетках живых организмов. Во время этих реакций происходит синтез полимерных молекул по плану, заложенному в структуре других полимерных молекул-матриц. К этой категории реакций относятся:

- ✓ репликация (редупликация);
- ✓ транскрипция;
- ✓ трансляция;
- ✓ обратная транскрипция.

**Репликация** (от лат. *replicatio* – возобновление) – процесс синтеза дочерней молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты на матрице родительской молекулы ДНК.

Структура ДНК, правило комплементарного спаривания оснований дают представление о возможных механизмах удвоения (репликации) ДНК. Теоретически таких механизмов три (рис. 6):

- ✓ консервативный;
- ✓ полуконсервативный;
- ✓ дисперсивный.

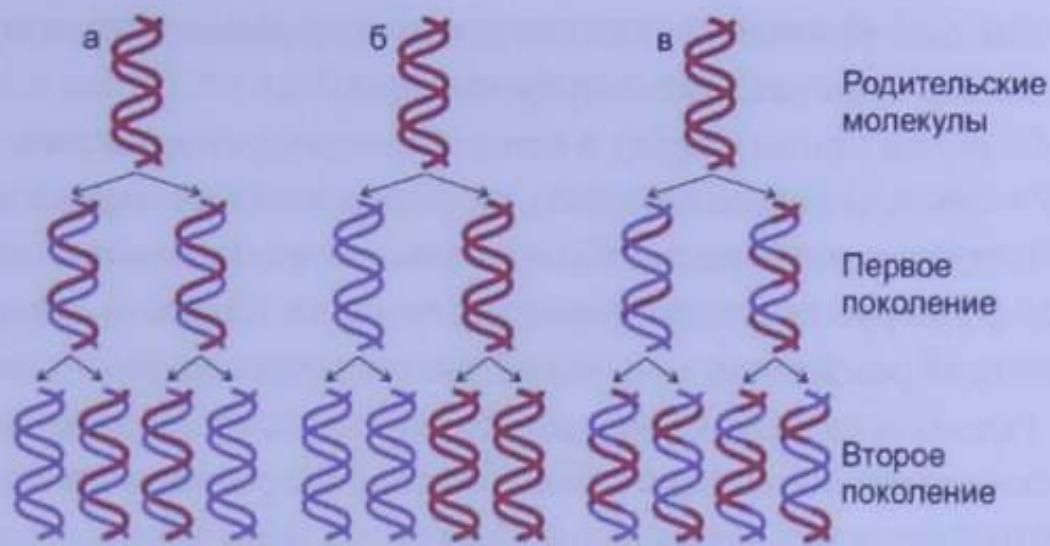


Рис. 6. Механизмы репликации ДНК:

а – полуконсервативный; б – консервативный; в – дисперсионный

**Полуконсервативный способ.** Цепи отделяются друг от друга, и каждая служит матрицей для построения комплементарной цепи. В результате синтезируется две молекулы, у каждой из которых одна цепь старая и одна новая. Полуконсервативный характер репликации ДНК был доказан М. Мезельсоном и Ф. Сталем в 1958 г. в экспериментах, выполненных на *E. coli*.

**Консервативный.** Если после удвоения молекула оказывается состоящей из двух старых цепей, а другая – из двух новых.

**Дисперсионный.** Каждая из двух вновь образованных молекул должна содержать в обеих цепях как новые, так и старые участки ДНК.

Репликация ДНК происходит в S-фазу клеточного цикла и влечет за собой деление клетки. Независимо от величины за период времени, соответствующий одному клеточному делению, весь геном должен быть реплицирован только один раз.

Процесс репликации состоит из трех стадий:

- ✓ инициация (начало процесса);
- ✓ элонгация (само по себе синтез);
- ✓ терминация (окончание процесса).

Единицей репликации является **репликон**.

Каждый репликон в каждом клеточном цикле активизируется только один раз. Элементы репликона:

- ✓ точка начала (*origin*), в которой инициируется репликация;
- ✓ точка окончания (*terminus*), где репликация останавливается.

В точке начала репликации начинается разъединение цепей ДНК, формируется репликационный «глазок». Точка, в которой происходит репликация, получила название *репликационной вилки*.

Репликация может осуществляться либо в одном, либо в двух направлениях. При односторонней репликации вдоль ДНК движется одна репликационная вилка. При двунаправленной репликации от точки начала в противоположных направлениях расходятся две репликационные вилки.

У эукариот открыта полирепликонная репликация, соответственно имеется много точек начала репликации – это значительно сокращает продолжительность процесса (рис. 7).

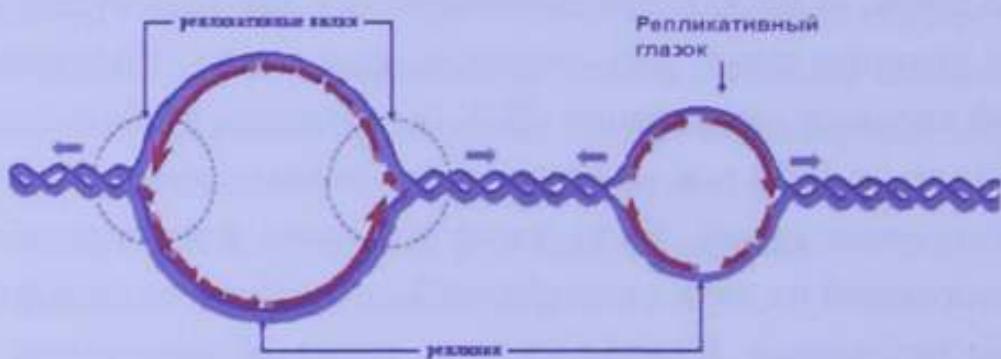


Рис. 7. Полирепликонная репликация

**Инициация.** Точки начала репликации на молекуле ДНК имеют специфическую последовательность оснований (А и Т), с которыми связываются несколько молекул специальных узлающих белков. Фермент геликаза (от *helix* – спираль) обеспечивает разделение двойной спирали ДНК путем разрыва водородных связей между нуклеотидами. У эукариот одновременно происходит вытеснение данного участка ДНК из связи с гистонами и другими хромосомными белками. Расплетение спирали создает суперспирализацию, так как молекула ДНК зафиксирована

на на ядерном матриксе, что препятствует дальнейшему расплетению цепи. Эта проблема решается с помощью ферментов *токоизомераз*.

*Токоизомераза I* разрывает одну из цепей ДНК и переносит один свободный конец на себя. Это позволяет участку ДНК от места расплетения до места разрыва вращаться вокруг целой цепи, что предупреждает образование супервитков. Впоследствии концы разорванной цепи вновь замыкаются.

*Токоизомераза II* разрывает обе цепи ДНК, перенося соответствующие концы на себя. Это позволяет более эффективно решать проблему суперспирализации при расплетении ДНК.

После расплетения спирали с каждой из двух нитей связываются специальные SSB-белки, которые стабилизируют вилку репликации. Фермент *праймаза* (или РНК-полимераза) синтезирует РНК-праймеры (РНК – затравку) (рис. 8).

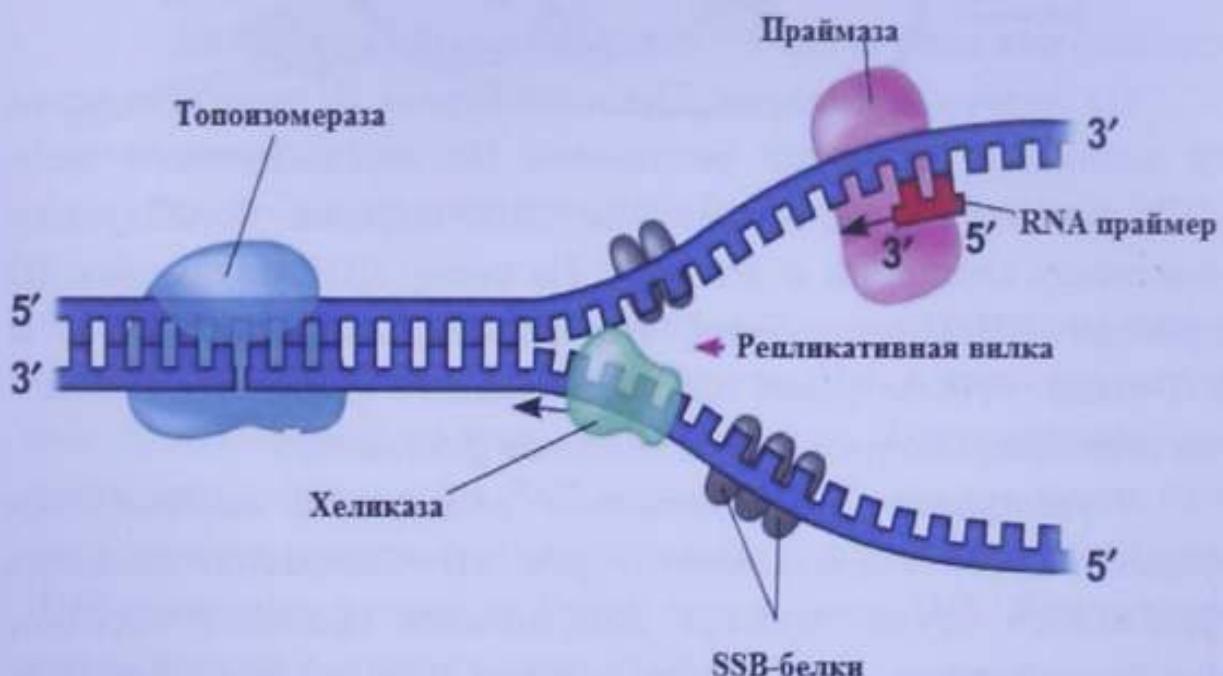


Рис. 8. Инициация репликации ДНК<sup>3</sup>

<sup>3</sup>2014. Pearson Education, Inc.

**Элонгация.** На этой стадии осуществляется синтез цепей ДНК. Одна цепь растет с опережением – *лидирующая*, а вторая – *запаздывающая*. Лидирующая цепь образуется в виде непрерывного очень длинного фрагмента. Запаздывающая цепь образуется в виде серии коротких (примерно по 1 500 нуклеотидов) *фрагментов Оказаки*. В виде фрагментов Оказаки синтезируется та цепь, направление образования которой противоположно направлению движения соответствующей репликативной вилки.

Рост цепей ДНК осуществляется ферментами *ДНК-полимеразами*. Удлинение цепи происходит в направлении от 5'-конца к 3'-концу.

Упрокариот известно три ДНК-полимеразы: *ДНК-полимераза I*, *ДНК-полимераза II* и *ДНК-полимераза III*. ДНК-полимераза III (основной фермент). Он осуществляет синтез лидирующей цепи и фрагментов Оказаки в направлении 5'–3' от 3'-ОН-затравки, кроме того «исправляет» ошибки, если в строящуюся цепь включен «неправильный» нуклеотид.

На лидирующей цепи ДНК-полимераза III движется вслед за хеликазой до конца репликона. На запаздывающей цепи ДНК-полимераза III доходит до РНК-затравки предыдущего фрагмента Оказаки и отделяется. На смену ДНК-полимеразе III приходит ДНК-полимераза I. Этот фермент отщепляет нуклеоты с 5'-конца РНК-затравки предшествующего фрагмента и включает дезоксирибонуклеотиды «своего» фрагмента.

**Терминация.** Для завершения репликации используются ферменты *лигаза* и *теломераза* (рис. 9). «Сшивание» соседних фрагментов осуществляется ДНК-лигазой (фермент образует фосфодиэфирную связь). Новые цепи оказываются укороченными с 5'-концов. Эта<sup>4</sup> проблема решается при помощи фермен-

<sup>4</sup>Thommes P., Hubscher U. Eukaryotic DNA replication. Enzymes and proteins acting at the fork // Eur. J. Biochem. – 1990. – Vol. 194 (3). – P. 699–712.

та теломеразы. Теломераза удлиняет не новую, укороченную цепь, а старую, более длинную. Таким образом восстанавливается длина теломерного участка.

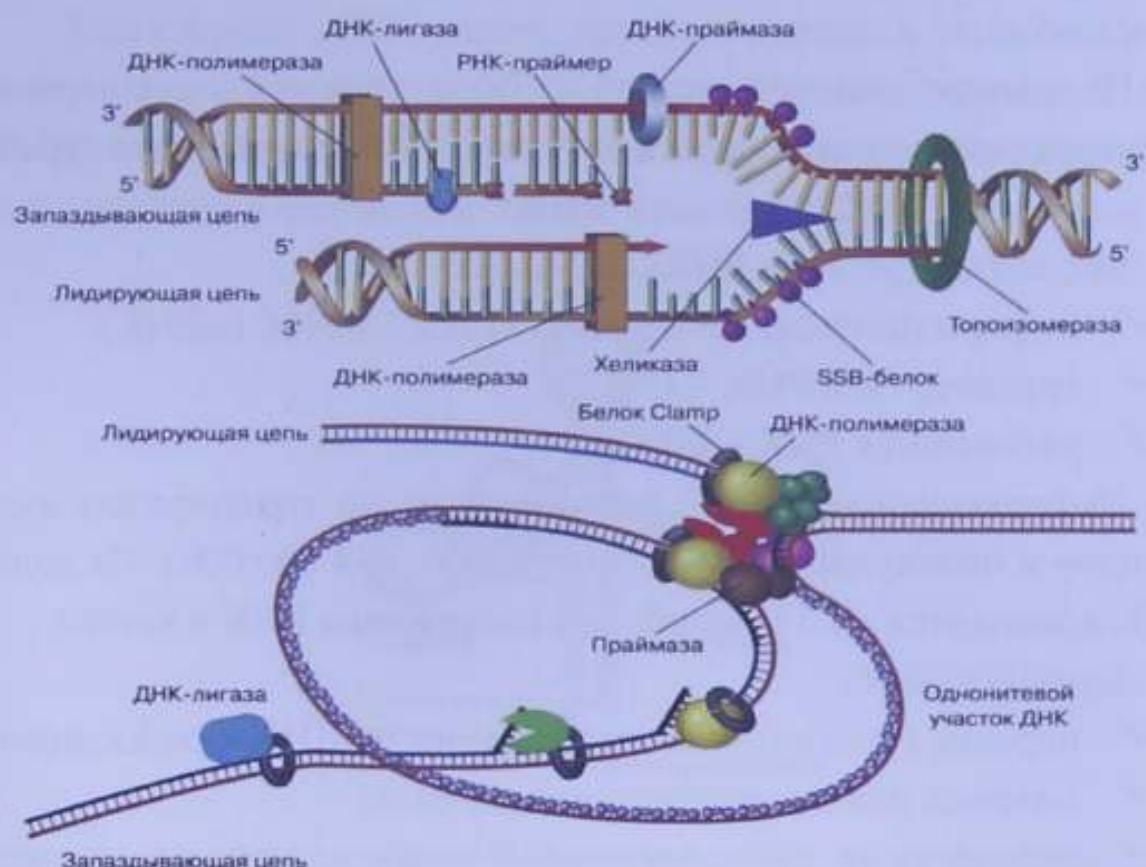


Рис. 9. Схема репликации ДНК (Thommes P., Hubscher U.)

**Транскрипция** (от лат. *Transcriptio* – переписывание) – процесс синтеза РНК с использованием ДНК в качестве матрицы, происходящий во всех живых клетках. Транскрипция осуществляется ферментом *РНК-полимеразой*, которая после присоединения к промотору (находится на 3'-конце матричной цепи ДНК) движется только от 3'- к 5'-концу цепи ДНК. Результатом транскрипции является синтез РНК.

Для понимания сущности процесса транскрипции необходимо иметь представление о строении и функциях различных видов РНК.

**РНК** – биополимер, мономерами которой являются *рибонуклеотиды*. РНК образована одной полинуклеотидной цепоч-

кой. Нуклеотиды РНК способны образовывать водородные связи между собой. Цепи РНК значительно короче цепей ДНК.

Мономер РНК – нуклеотид (*рибонуклеотид*) – состоит из трех веществ: азотистого основания, рибозы и остатков фосфорной кислоты.

Пиримидиновые основания РНК – урацил и цитозин. Пуриновые основания – аденин и гуанин. Информация о строении всех видов РНК хранится в ДНК.

Выделяют три вида РНК:

- ✓ информационная (матричная) РНК – иРНК (мРНК);
- ✓ транспортная РНК – тРНК;
- ✓ рибосомная РНК – рРНК.

*Информационные РНК* разнообразны по содержанию нуклеотидов и молекулярной массе (от 50 000 до 4 000 000). На долю иРНК приходится до 5 % от общего содержания РНК в клетке.

Функции иРНК:

- ✓ перенос генетической информации от ДНК к рибосомам;
- ✓ матрица для синтеза молекулы белка;
- ✓ определение аминокислотной последовательности первичной структуры белковой молекулы.

Информационная РНК бывает 2 видов: *незрелая* (содержит экзоны и интроны) и  *зрелая* (содержит только экзоны). Зрелая РНК образуется в процессе созревания (*процессинга*), который заключается в вырезании инtronов с последующим сшиванием экзонов.

*Рибосомные РНК* содержат 3 000–5 000 нуклеотидов (80–85 % от общего содержания РНК в клетке). В комплексе с рибосомными белками рРНК образует рибосомы.

В эукариотических клетках синтез рРНК происходит в ядрашках.

Функции рРНК:

- ✓ необходимый структурный компонент рибосом;
- ✓ обеспечение взаимодействия рибосомы и тРНК.

Транспортные РНК состоят из небольшого числа нуклеотидов – 75–95. Доля тРНК – около 10 % от общего содержания РНК в клетке.

Функция тРНК: транспорт аминокислот к рибосомам.

Конкретная тРНК может транспортировать строго определенную аминокислоту, соответствующую ее антикодону. У всех тРНК имеется несколько внутримолекулярных комплементарных участков в форме «листа клевера» (рис. 10).



Рис. 10. Строение тРНК

В ней выделяют четыре главные части, выполняющие различные функции:

- ✓ петля для контакта с рибосомой (D);
- ✓ антикодоновая петля для контакта с ферментом (T);
- ✓ акцепторный стебель (аминокислота присоединяется к 3'-концу акцепторного стебля);
- ✓ антикодон (три нуклеотида, «опознающие» кодон иРНК).

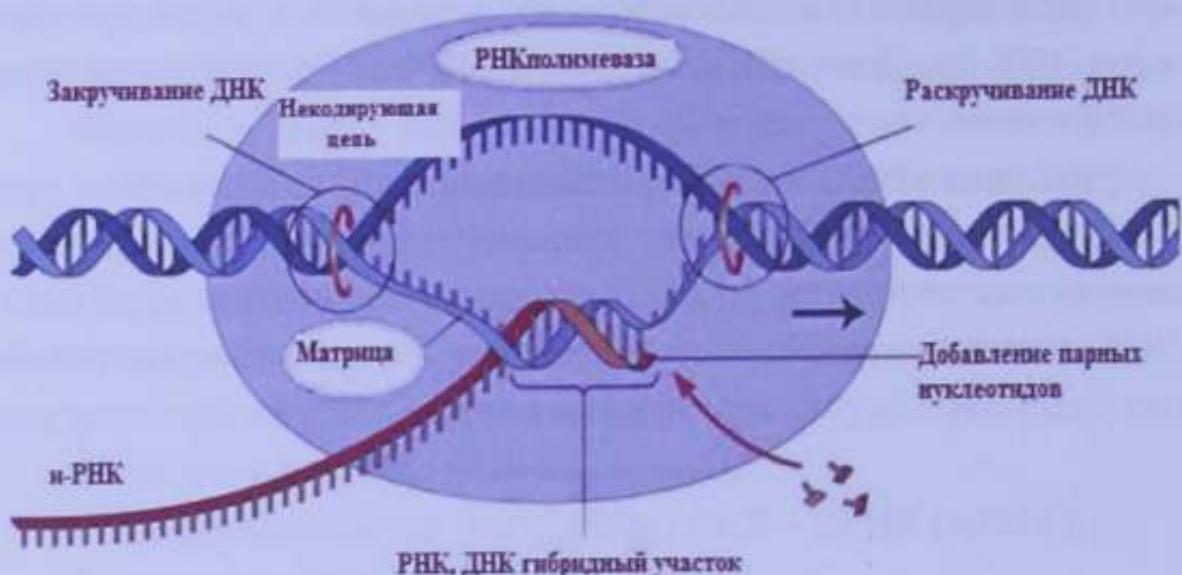
В процессе транскрипции синтез РНК происходит на одной из двух цепочек ДНК в соответствии с принципами комплементарности и антипараллельности.

Этапы транскрипции (рис. 11):

*Инициация* – присоединение РНК-полимеразы к промотору.

*Элонгация* – удлинение цепи РНК от 3'- к 5'-концу.

*Терминация* – окончание процесса.



*Рис. 11. Транскрипция*

В результате транскрипции образуется «незрелая» иРНК (проиРНК), которая проходит стадию созревания или *процессинга*.

*Процессинг* включает в себя:

- ✓ КЭПирование 5'-конца (КЭП – белок для стабилизации РНК);
- ✓ полиаденилирование 3'-конца (присоединение нескольких десятков адениловых нуклеотидов);
- ✓ сплайсинг (вырезание инtronов и сшивание экзонов).

В зрелой иРНК выделяют участки:

- ✓ КЭП;
- ✓ транслируемую область (сшитые в одно целое экзоны);
- ✓ нетранслируемые области;
- ✓ полиадениловый «хвост».

**Трансляция** – этап реализации генетической программы клеток, в процессе которого, информация, закодированная в первичной структуре нукleinовых кислот, переводится в аминокислотную последовательность синтезируемых белков.

В процессе трансляции участвуют:

- ✓ матрица-мРНК;
- ✓ рибосомальные белки, рРНК, белковые факторы;

- ✓ субстрат для синтеза – 20 аминокислот;
- ✓ источник энергии – ГТФ (гуанозинтрифосфат) ;
- ✓ растущая цепь – полипептид.

Перевод информации, закодированной в ДНК на язык аминокислот, осуществляется в соответствии с правилами генетического кода.

**Генетический код** – система записи генетической информации, выраженная в последовательности нуклеотидов мРНК.

Свойства генетического кода:

**Триплетность.** Три последовательно расположенных нуклеотида (триплет, кодон) кодируют включение одной аминокислоты в полипептидную цепь белка. Число возможных триплетных комбинаций составляет 64. 61 триплет используется для обозначения 20 аминокислот, остальные три являются стоп-кодонами, или терминирующими кодонами (УАА, УГА, УАГ).

**Неперекрываемость.** Один и тот же нуклеотид не может быть в составе двух триплетов.

**Непрерывность.** В процессе синтеза белка последовательность мРНК считывается последовательно группами по три нуклеотида (код не содержит «запятых»).

**Вырожденность.** 20 аминокислот, входящие в состав белков, кодируются 61 кодоном. Почти каждой аминокислоте (кроме метионина и триптофана) соответствует несколько кодонов-синонимов. Соответственно аминокислоты метионин и триптофан встречаются в белках значительно реже других аминокислот.

Таким образом, для каждой аминокислоты существует более одной тРНК (изоакцепторные тРНК). В трехбуквенном генетическом коде наиболее важны первые две буквы, тогда как третья буква часто бывает разной (вырожденность третьего основания).

**Универсальность.** Генетический код практически всегда одинаков у всех живых организмов – от бактерий до человека.

### **Активация аминокислот**

Перед началом трансляции синтезированные в результате разнообразных биохимических реакций или полученные с пищей аминокислоты должны пройти стадию активации и присоединиться к тРНК, осуществляющими их доставку к рибосомам. Аминокислоты присоединяются к 3'-концу тРНК. В результате присоединения аминокислоты к тРНК образуется аминоацил-тРНК. Для каждой аминокислоты существует свой фермент аминоацил-тРНК-синтетаза, присоединяющий ее к соответствующей тРНК. После образования аминоацил-тРНК эти молекулы направляются к рибосомам – рибонуклеопротеиновым частицам, специально приспособленным к биосинтезу полипептидных цепей белков.

### **Рибосомы**

Рибосомы состоят из рРНК и белка. Каждая рибосома состоит из большой и малой субъединиц. Коэффициент седиментации у эукариотических рибосом 80S (большая и малая субъединицы 60S и 40S соответственно).

Основу (каркас) рибосомы составляет рРНК. Рибосомы имеют очень сложную пространственную организацию. У рибосом имеются несколько функционально активных центров (рис. 12):

- ✓ *Центр связывания мРНК (М-центр)*. Образован участком рРНК (5–9 н.п.), комплементарный фрагменту 5'-концу мРНК.
- ✓ *Пептидильный центр (П-центр)*. С П-центром в начале процесса связывается инициаторная аминоацил-тРНК (метиониновая тРНК). На последующих стадиях в П-центре находится пептидил-тРНК.
- ✓ *Аминоацильный центр (А-центр)* является местом связывания очередной аминоацил-тРНК.
- ✓ *Пептидил-трансферазный центр (ПТФ)* является местом образования пептидной связи (СО-NH). Центр локализован в большой субъединице.



*Рис. 12. Функционально активные центры рибосомы*

В процессе трансляции несколько рибосом объединяются, образуя полирибосомы.

По причине того, что продолжительность жизни мРНК невелика перед клеткой стоит задача использовать ее максимально эффективно, т. е. получить максимальное количество белковых копий. Для достижения этой цели на каждой мРНК может располагаться несколько рибосом, встающих последовательно друг за другом. Такие образования называются *полирибосомы*.

Процесс трансляции состоит из трех этапов: инициации, элонгации и терминации.

**Инициация.** Для инициации необходимы мРНК, ГТФ, малая и большая субъединицы рибосомы, три белковых фактора инициации – ИФ-1, ИФ-2, ИФ-3, метионин и тРНК для метионина.

В начале этой стадии формируется два тройных комплекса:

- ✓ первый комплекс – мРНК, малая субъединица, ИФ-3;
- ✓ второй комплекс – метионил – тРНК, ИФ-2, ГТФ

После формирования тройные комплексы объединяются с большой субъединицей рибосомы. После сборки комплекса инициирующая метионил-тРНК связывается с первым кодоном АУГ мРНКи располагается в П-центре большой субъединицы. А-центр остается свободным.

**Элонгация.** На этой стадии необходимы все 20 аминокислот, тРНК всех аминокислот, белковые факторы элонгации, ГТФ. Удлинение цепи происходит со скоростью примерно 20 аминокислот в секунду.

Элонгация представляет собой циклический процесс. Первый цикл (и следующие циклы) включают 3 шага:

1. Присоединение аминоацил-тРНК к кодону мРНК, аминокислота при этом встраивается в А-центр рибосомы.

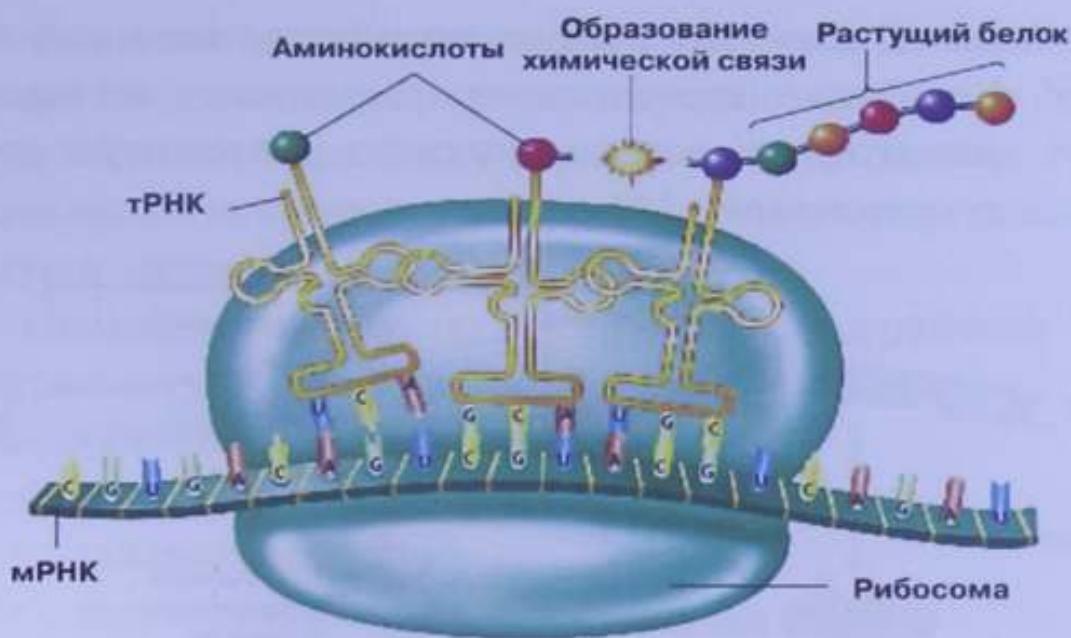
2. Фермент *пептидилтрансфераза* осуществляет перенос метионина с метионил-тРНК (в П-центре) на вторую аминоацил-тРНК (в А-центре) с образованием пептидной связи между метионином и второй аминокислотой.

3. Фермент *транслоказа* перемещает мРНК относительно рибосомы таким образом, что первый кодон АУГ оказывается вне рибосомы, второй становится напротив П-центра, напротив А-центра оказывается третий кодон. Так как вместе с мРНК перемещается закрепленная на ней тРНК, то инициирующая первая тРНК выходит из рибосомы, вторая с дипептидом перемещается в П-центр.

Второе повторение цикла начинается с присоединения 3-й аминоацил-тРНК к 3-му кодону мРНК, третья аминокислота становится в А-центр.

Далее трансферазная реакция повторяется и образуется трипептид, занимающий А-центр, после чего он смешается в П-центр в транслоказной реакции. В пустой А-центр входит 4-я аминоацил-тРНК, и начинается третий цикл.

**Терминация.** Синтез белка продолжается до тех пор, пока рибосома не достигнет на мРНК терминирующих кодонов – стоп кодонов УАА, УАГ, УГА. При входении этих кодонов внутрь рибосомы происходит активация белковых факторов терминации, которые последовательно катализируют отделение полипептида от конечной тРНК, отделение от П-центра последней тРНК, диссоциацию хромосом (рис. 13).



*Рис. 13. Трансляция (Никитин М. А.<sup>5</sup>)*

После окончания трансляции вновь образованные полипептиды подвергаются посттрансляционным изменениям, приобретая трехмерную пространственную конфигурацию.

### *Регуляция экспрессии генов*

**Регуляция транскрипции у прокариот.** Единица транскрипции у прокариот – оперон. Концепцию оперона упрокариот предложили в 1961 году французские ученые Жакоб и Моно, за что получили Нобелевскую премию в 1965 году.

В состав оперона входят:

- ✓ структурные гены (участвуют в одном и том же метаболическом цикле);
- ✓ промотор (участок ДНК, ответственный за связывание с РНК-полимеразой);
- ✓ ген оператор (место связывания с белком регулятором);
- ✓ ген регулятор – кодирует синтез белка регулятора.

<sup>5</sup> Никитин М. А. Происхождение белкового синтеза и генетического кода // Химия и жизнь – 2013. – № 7.

Различают два типа регуляции активности генов в опероне:

- ✓ Негативная (отрицательная) регуляция – связывание регуляторного белка с оператором репрессирует работу оперона (рис. 14).



Рис. 14. Негативная регуляция (лактоза отсутствует)<sup>6</sup>

- ✓ Позитивная регуляция – связывание регуляторного белка с оператором активирует работу оперона (рис. 15).



Рис. 15. Позитивная регуляция (лактоза присутствует и действует как индуктор)<sup>7</sup>

<sup>6</sup>Copyright © Parson Education, Inc. 2009, publishing by Benjamin Cummings.

<sup>7</sup>Там же.

**Регуляция генной активности у эукариот.** Принципы регуляции генной активности у про- и эукариот сходны, но существует множество различий в способах ее осуществления. Регуляцию генной активности у эукариот подразделяют на специфическую и неспецифическую.

Специфическая регуляция проявляется в активации или инактивации транскрипции с отдельных генов с участием:

- ✓ промоторов;
- ✓ энхансеров;
- ✓ сайленсеров;
- ✓ факторов транскрипции ядерного матрикса;
- ✓ метильных групп.

Энхансеры – усилители транскрипции – могут находиться на значительном расстоянии от промоторов. Один энхансер может активировать различные гены; они доступны действию различных белков, в том числе и гормонов.

Сайленсеры – ослабители транскрипции – могут оказывать свое действие на большом расстоянии от гена и при разной ориентации по отношению к нему.

Факторы транскрипции ядерного матрикса обеспечивают правильное пространственное расположение промоторных и энхансерных участков генов.

Метильные группы препятствуют связыванию транскрипционных факторов.

Неспецифическая регуляция может проявиться на генном, хромосомном, геномном уровнях. Примером неспецифической регуляции на генном уровне может служить потеря активности любого гена, попавшего в гетерохроматин, при этом наблюдается так называемый «эффект положения генов».

Примером регуляции активности генов на хромосомном уровне является инактивация одной из родительских X-хромосом в соматических клетках самок млекопитающих путем гетерохроматизации.

### *Регуляция на уровне репликации*

Примером может служить *амплификация* (умножение) генов – многократная избирательная репликация генов, ведущая к увеличению числа его копий, в результате происходит многократное увеличение продукта этого гена.

### *Трансляционная и посттрансляционная регуляция*

Пути активации:

- ✓ изменение последовательности пар нуклеотидов в 5' и 3-концах мРНК, модификация которых может изменить длительность жизни мРНК и следовательно увеличить количество синтезируемого белка;
- ✓ влияние белков-онкогенов;
- ✓ влияние гормонов.

Пути репрессии:

- ✓ при наличии избытка белка, т. е. основана на принципе обратной связи;
- ✓ метилирование нередко приводит к нарушению транскрипции.

## **ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ АУДИТОРНОЙ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

1. Заполните табл. 1.

*Таблица 1*

### **Сравнительная характеристика ДНК и РНК**

Признаки	ДНК	РНК
Местонахождение в клетке		
Местонахождение в ядре		
Строение		
Мономеры		
Состав нуклеотида		
Типы нуклеотидов		
Свойства		
Функции		и-РНК р-РНК т-РНК

## Алгоритм решения задач на молекулярную генетику

**Задача № 1.** Участок молекулы ДНК, кодирующий часть полипептида, имеет в норме следующий порядок азотистых оснований: А А А А Ц Ц А А А Т А Ц Т Т А Т А Ц А А . Во время репликации третий слева аденин выпал из цепи. Определить структуру полипептидной цепи, кодируемой данным участком ДНК в норме и после выпадения аденина.

**Обоснование задачи.** Переписывание генетической информации с ДНК на РНК происходит по принципу комплементарности. Последовательность расположения аминокислот в полипептидной цепи определяется последовательностью нуклеотидов в молекуле ДНК, причем каждая из аминокислот кодируется тремя нуклеотидами – кодоном. При решении задач по молекулярной генетике пользуются таблицей генетического кода (табл. 2).

Определим структуру белка в норме, затем определим структуру полипептидной цепи после изменений в ДНК.

Таблица 2

Таблица генетического кода

1-я нуклеотид	2-я нуклеотиды				3-я нуклеотид
	У	Ц	А	Г	
У	Фен	Сер	Тир	Цис	У
	Фен	Сер	Тир	Цис	Ц
	Лей	Сер	Стоп	Стоп	А
	Лей	Сер	Стоп	Три	Г
Ц	Лей	Про	Гис	Арг	У
	Лей	Про	Гис	Арг	Ц
	Лей	Про	Гли	Арг	А
	Лей	Про	Гли	Арг	Г
А	Иле	Тре	Асв	Сер	У
	Иле	Тре	Аси	Сер	Ц
	Иле	Тре	Лиз	Арг	А
	Мет	Тре	Лиз	Арг	Г
Г	Вал	Ала	Асп	Гли	У
	Вал	Ала	Асп	Гли	Ц
	Вал	Ала	Глу	Гли	А
	Вал	Ала	Глу	Гли	Г

## **Правила пользования таблицей генетического кода**

Первый нуклеотид в триплете берется из левого вертикального ряда, второй – из верхнего горизонтального ряда и третий – из правого вертикального. Там, где пересекутся линии, идущие от всех трех нуклеотидов, и находится искомая аминокислота.

**ФЕН – фенилаланин**

**ЛЕЙ – лейцин**

**ИЛЕ – изолейцин**

**МЕТ – метионин**

**ВАЛ – валин**

**СЕР – серин**

**ПРО – пролин**

**ТРЕ – треонин**

**АЛА – аланин**

**ТИР – тирозин**

**ГИС – гистидин**

**ГЛН – глутамин**

**АСН – аспарагин**

**ЛИЗ – лизин**

**АСП – аспарагиновая кислота**

**ГЛУ – глутаминовая кислота**

**ЦИС – цистеин**

**ТРИ – триптофан**

**АРГ – аргинин**

**ГЛИ – глицин**

### **Решение.**

Определим структуру полипептидной цепи в норме:

ДНК: А-А-А-А-Ц-Ц-А-А-А-А-Т-А-Ц-Т-Т-А-Т-А-Ц-А-А

иРНК: У-У-У-У-Г-Г-У-У-У-А-У-Г-А-А-У-А-У-Г-У-У

белок: фен – три – фен – тир – глу – тир – вал

Белок в норме: фенилаланин – триптофан – фенилаланин – тирозин – глутаминовая кислота – тирозин – валин

2. Определим структуру полипептидной цепи после выпадения аденина:

ДНК': А-А-А-Ц-Ц-А-А-А-А-Т-А-Ц-Т-Т-А-Т-А-Ц-А-А

иРНК': У-У-У-Г-Г-У-У-У-У-А-У-Г-А-А-У-А-У-Г-У-У

белок': фен – гли – фен – мет – асн – мет

Состав белка после репликации: фенилаланин – глицин – фенилаланин – метионин – аспарагин – метионин.

**Ответ.** Сравнивая строение белка до и после изменений в ДНК, видим, что произошла замена всех аминокислот, кроме первой и третьей, кроме того, в белке после выпадения аденина на одну аминокислоту стало меньше.

**Задача № 2.** Полипептид состоит из следующих аминокислот: валин – аланин – глицин – лизин – триптофан – валин – серин – глутаминовая кислота. Определите структуру участка ДНК, кодирующего указанный полипептид.

**Обоснование задачи.** Пользуясь таблицей генетического кода, нужно построить иРНК, которая руководила синтезом данного полипептида. Пользуясь принципом комплементарности, по иРНК необходимо построить одну из цепей ДНК, а затем построить ей комплементарную.

## Решение.

Белок: вал – ала – гли – лиз – три – вал – сер – глу

иРНК: Г-У-У-Г-Ц-Ц-Г-Г-У-А-А-А-У-Г-Г-Г-У-У-А-Г-У-Г-А-А

II-A-A-II-G-G-II-II-A-T-T-T-A-II-II-II-A-A-T-II-A-II-T-T

**Ответ:** определили структуру ДНК, причем ДНК – двойная спираль.

**Задача № 3.** Молекулярная масса белка X равна 50 000 а.е.м.  
Определить длину соответствующего гена.

**Обоснование задачи.** Известно, что молекулярная масса одной аминокислоты в среднем 100 а.е.м., а расстояние между двумя соседними нуклеотидами в ДНК равно 0,34 нм.

## Решение.

1. Белок X состоит из  $50\ 000 : 100 = 500$  аминокислот.
  2. Одна из цепей гена, несущая программу белка X, должна состоять из 500 триплетов, или  $500 \cdot 3 = 1\ 500$  нуклеотидов.
  3. Длина этой цепи ДНК равна  $1\ 500 \cdot 0,34 = 510$  (нм), такая же длина гена.

**Ответ:** Длина гена 510 нм.

## **Ситуационные задачи для самоконтроля**

**Задача № 4.** Фрагмент молекулы ДНК состоит из нуклеотидов, расположенных в следующей последовательности: ТАА-АТГГЦААЦЦ. Определите состав и последовательность аминокислот в полипептидной цепи, закодированной в этом участке гена.

**Задача № 5.** При одной из форм синдрома Фанкони (нарушение образования костной ткани) у больного с мочой выделяются аминокислоты, которым соответствуют следующие триплеты и-РНК: ААА, ЦГУ, ГАА, АЦУ, ГУУ, УУА, УГУ, УАУ. Определите, выделение каких аминокислот с мочой характерно для синдрома Фанкони.

**Задача № 6.** Какую длину имеют структурные гены, определяющие молекулу нормального гемоглобина, включающего 287 аминокислот?

**Задача № 7.** Одна из цепей ДНК имеет молекулярную массу 34155 а.е.м.. Определите количество мономеров белка, запрограммированного в ДНК.

**Задача № 8.** Данна молекула ДНК с относительной молекулярной массой 69 000. Известно, что 8 625 а.е.м. приходится на долю адениловых нуклеотидов. Определите содержание всех нуклеотидов в отдельности в данной молекуле ДНК и длину этой ДНК.

**Задача № 9.** По фрагменту цепи ДНК: А-Т-Г-Ц-А-Г-Ц-Т-А-А-Г-Ц-Т-А-Ц-Г-Ц определите: а) содержание (в %) каждого типа нуклеотидов в участке гена; б) длину данного участка гена; в) структуру участка гена; г) молекулярную массу гена.

**Задача № 10.** Участок полипептида состоит из следующих аминокислот: аргинин – глутамин – серии – аланин – лизин – лейцин: а) Какой участок гена его кодирует? б) Сколько кодонов участвует в синтезе этого полипептида? в) Чему равна масса и длина гена, кодирующего этот полипептид? г) Определите

процентное содержание каждого вида нуклеотидов в этом участке гена.

**Задача № 11.** Какой участок гена кодирует участок полипептида: пролин – валин – глутаминовая кислота – изолейцин – аргинин – метионин – глутамин – тирозин – цистеин. Сколько кодонов ему соответствует? Чему равна масса и длина этого участка гена?

**Задача № 12.** Гормон окситоцин имеет белковую природу. В процессе трансляции его молекулы участвует 9 молекул тРНК. Определите число аминокислот, входящих в состав синтетического белка, и число триплетов и нуклеотидов, которые кодируют этот белок.

**Задача № 13.** Известно, что все виды РНК синтезируются на ДНК-матрице. Фрагмент молекулы ДНК, на котором синтезируется участок центральной петли тРНК, имеет следующую последовательность нуклеотидов АТАГЦТГААЦГГАЦТ. Установите нуклеотидную последовательность участка тРНК, который синтезируется на данном фрагменте, и аминокислоту, которую будет переносить эта тРНК в процессе биосинтеза белка, если третий триплет соответствует антикодону тРНК.

**Задача № 14.** Участок молекулы ДНК состоит из семи экзонов (по 180 нуклеотидов) и девяти инtronов (по 320 нуклеотидов). Определите количество нуклеотидов в незрелой и зрелой иРНК, а также вес белка, закодированного в данном участке ДНК.

**Задача № 15.** В гене одной из цепей гемоглобина человека содержится около 16 000 пар нуклеотидов. Сколько полных оборотов спирали в этом гене? Чему равна длина (в нм) этого гена?

**Задача № 16.** Белок состоит из 140 аминокислот. Определите, что будет тяжелее – белок или ген, кодирующий данный полипептид?

## ТЕМА 2

### Основные закономерности наследования. Взаимодействие аллельных генов

**ЦЕЛЬ.** На основании законов Г. Менделя и форм взаимодействия аллельных генов уметь прогнозировать проявление нормальных и патологических признаков в потомстве.

Перечень знаний и практических навыков

1. Знать основные понятия и термины современной генетики.
2. Знать закономерности наследования, установленные Г. Менделем, их цитологическую основу.
3. Знать и уметь определять формы взаимодействия аллельных генов: полное доминирование, неполное доминирование, кодоминирование, сверхдоминирование.
4. Знать закономерности наследования групп крови системы АВО и резус фактора у человека.
5. Уметь определять число и типы гамет, продуцируемых организмом.
6. Уметь решать задачи наmono- и полигибридное скрещивание.

#### **Основные понятия и термины современной генетики**

*Аллель* – один ген из аллельной пары (может быть доминантным – А или рецессивным – а).

*Гомозиготные* организмы имеют одинаковые аллели одного гена – AA или aa.

*Гетерозиготные* организмы имеют разные аллели одного гена: один доминантный и один рецессивный – Aa.

*Аллельные (аллеломорфные) гены* – это парные гены, находящиеся в одинаковых участках гомологичных хромосом и отвечающие за альтернативное проявление одного и того же признака.

*Неallelльные гены* – это гены, расположенные в различных участках хромосом и кодирующие неодинаковые белки.

*Моногибридное скрещивание* – скрещивание двух особей, отличающихся друг от друга по одной паре альтернативных (взаимоисключающих) признаков.

*Дигибридное скрещивание* – скрещивание двух особей, отличающихся друг от друга по двум парам альтернативных признаков.

*Полигибридное скрещивание* – скрещивание двух особей, отличающихся друг от друга по многим парам альтернативных признаков.

*Гибридизация* – скрещивание двух организмов.

*Гибрид* – отдельная особь из потомства от скрещивания двух особей с разной наследственностью.

*Гибридологический метод* – система скрещиваний, позволяющая проследить закономерности наследования признаков в ряду поколений. Особенности:

- ✓ целенаправленный подбор родителей, различающихся по одной, двум, трем и т. д. парам альтернативных признаков;
- ✓ строгий количественный учет наследования признаков у гибридов;
- ✓ индивидуальная оценка потомства от каждого родителя в ряду поколений.

### **Закономерности наследования, установленные Г. Менделем**

Развитие современной генетики началось с открытия Грегором Менделем закономерностей наследования признаков, которые он сам не интерпретировал как некие законы. Но после их переоткрытия и подтверждения на растительных и животных объектах, эти повторяющиеся при определенных условиях явления стали называть законами наследования признаков.

Законы Менделя постулируют случайный характер распределения аллелей в гаметы во время гаметогенеза и их объединения при оплодотворении. 1-й и 2-й законы Менделя сформулированы при моногибридном скрещивании, 3-й – при полигибридном.

**Первый закон Менделя – «Закон единообразия гибридов первого поколения» («Закон доминирования»)**

При моногибридном скрещивании гомозиготных особей, имеющих разные значения альтернативных признаков, гибриды являются единообразными по генотипу и фенотипу.

Признак, который проявляется у потомков, называется доминантным (лат. *dominus* – господствующий), признак, который не проявляется – рецессивным (лат. *recessus* – отступающий) (рис. 16).

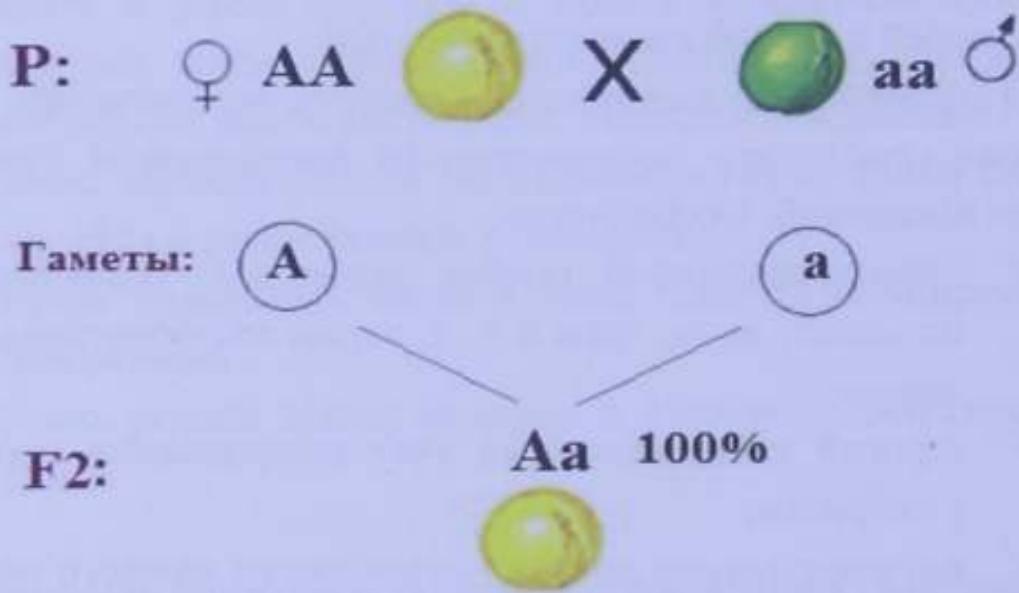


Рис. 16. Первый закон Менделя

**Второй закон Менделя – «Закон расщепления»**

Г. Мендель дал возможность самоопылиться гибридам первого поколения. У полученных таким образом гибридов второго поколения проявился не только доминантный, но и рецессивный признак.

Явление, при котором часть гибридов второго поколения несет доминантный признак, а часть – рецессивный, называют *расщеплением*.

При скрещивании гибридов первого поколения, анализируемых по одной паре альтернативных признаков в потомстве наблюдается расщепление по фенотипу в соотношении 3:1, по генотипу 1:2:1 (рис. 17).

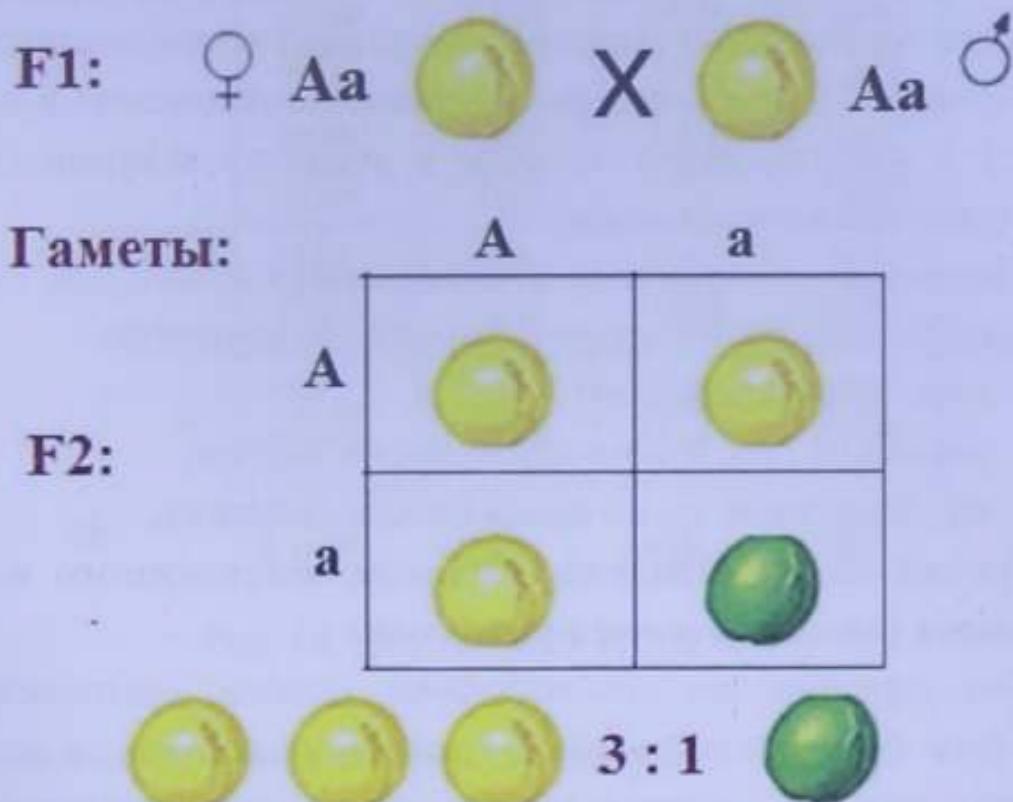


Рис. 17. Второй закон Менделя

#### «Закон чистоты гамет»

Мендель попытался объяснить результаты своих исследований и сделал ряд предположений, которые получили название «закона чистоты гамет»:

- ✓ за формирование признаков отвечают какие-то дискретные наследственные факторы;
- ✓ организмы содержат два фактора, определяющих развитие признака;
- ✓ при образовании гамет в каждую из них попадает только один из пары факторов;
- ✓ при слиянии мужской и женской гамет эти наследственные факторы не смешиваются (остаются чистыми).

В 1909 году В. Иогансен назовет эти наследственные факторы генами, а в 1912 году Т. Морган покажет, что они находятся в хромосомах.

Для доказательства своих предположений Г. Мендель провел *анализирующее скрещивание* – скрещивание организма, имеющего неизвестный генотип, с организмом, гомозиготным по рецессиву. Мендель ожидал получить соотношение в потомстве 1:1 и действительно получил и убедился в правильности своих предположений и выводов.

Явления доминирования и расщепления признаков, наблюдавшиеся Менделем, в настоящее время объясняются:

- ✓ парностью хромосом;
- ✓ расхождением хромосом во время мейоза;
- ✓ объединением их во время оплодотворения.

### Третий закон Менделя – «Закон независимого комбинирования (наследования) признаков»

При скрещивании гомозиготных особей, отличающихся двумя (или более) парами альтернативных признаков, во втором поколении наблюдается независимое наследование и комбинирование признаков, если гены, определяющие их, находятся в различных гомологичных хромосомах.

При этом расщепление по фенотипу происходит в соотношении 9:3:3:1 (рис. 18, 19).

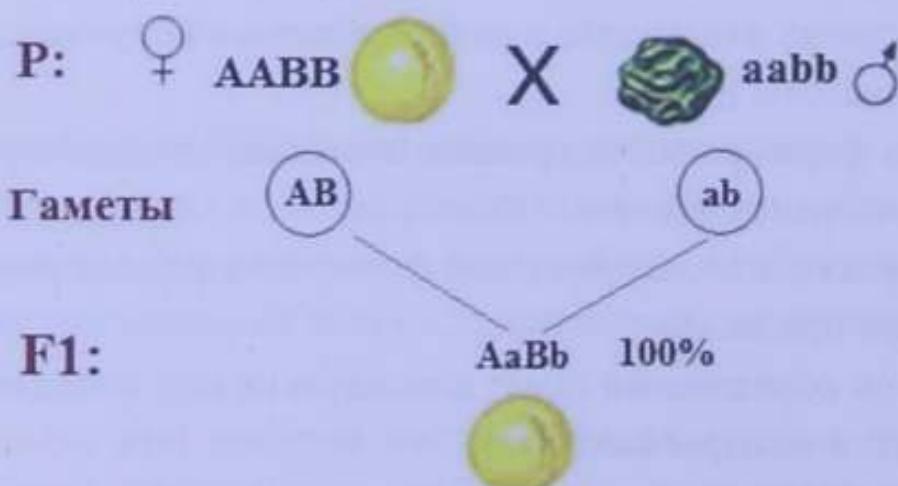
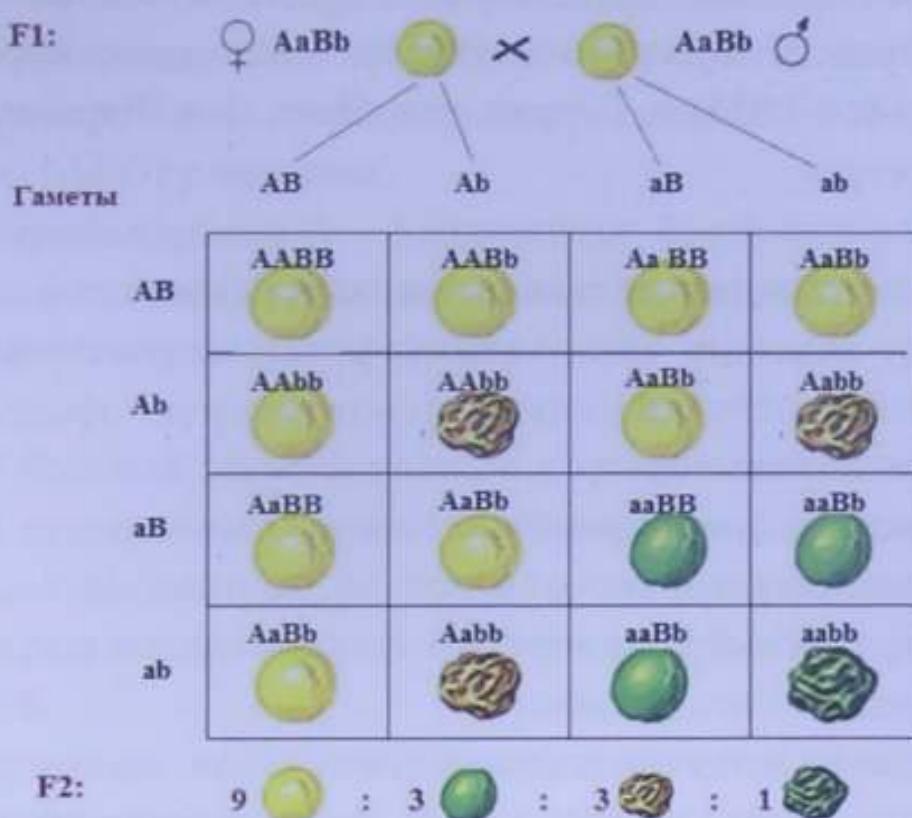


Рис. 18. Третий закон Менделя ( $F_1$ )



*Рис. 19. Третий закон Менделя (F<sub>2</sub>)*

*Условия выполнения законов Менделя:*

- ✓ гомозиготность исходных форм;
- ✓ альтернативное проявление признаков в каждой паре;
- ✓ равная вероятность образования у гибрида гамет с разными аллелями;
- ✓ одинаковая жизнеспособность разных гамет;
- ✓ случайный характер сочетания гамет при оплодотворении;
- ✓ одинаковая жизнеспособность зигот с разными комбинациями генов;
- ✓ достаточная для получения достоверных результатов численность особей во втором поколении;
- ✓ независимость проявления признаков от внешних условий и от остальных генов генотипа в целом.

На практике эти условия, как правило, соблюдаются у большинства организмов, включая человека.

В 1900 г. законы Менделя были переоткрыты в трех разных странах: Гуго де Фриз (1848–1935) в Голландии, Карл Эрих Корренс (1864–1933) в Германии и Эрих фон Чермак (1871–1962) в Австрии.

### **Взаимодействие аллельных генов**

Между аллелями одного гена существуют различные типы взаимодействия:

- ✓ доминирование;
- ✓ неполное доминирование;
- ✓ кодоминирование;
- ✓ сверхдоминирование;
- ✓ аллельное исключение;
- ✓ межалльная комплементация.

В конце 70-х годов XX века Р. Ригером было предложено включить в эту классификацию еще два типа взаимодействия:

- ✓ неустойчивую доминантность;
- ✓ условную доминантность.

**Полное доминирование** – это вид взаимодействия аллельных генов, при котором фенотип гетерозигот не отличается от фенотипа гомозигот по доминанте, то есть в фенотипе гетерозигот присутствует продукт доминантного гена.

*Примеры:* праворукость, полидактилия, брахидактилия, резус-положительная кровь.

**Неполное доминирование** – вид взаимодействия аллельных генов, при котором фенотип гетерозигот отличается как от фенотипа гомозигот по доминанте, так и от фенотипа гомозигот по рецессиву и имеет среднее (промежуточное) значение между ними.

*Пример.* Серповидно-клеточная анемия: у гомозигот заболевание заканчивается смертью в 95 % случаев, а у гетерозигот заболевание протекает в легкой форме.

**Кодоминирование** – вид взаимодействия аллельных генов, при котором фенотип гетерозигот отличается как от фенотипа го-

мозигот по доминанте, так и от фенотипа гомозигот по рецессиву, и в фенотипе гетерозигот присутствуют продукты обоих генов.

*Пример.* Имеет место при формировании IV группы крови системы (АВО) у человека.

**Сверхдомирование** – наблюдается более сильное проявление признака гетерозигот по сравнению с исходными гомозиготными родительскими формами.

*Пример.* Гетерозиготы по серповидноклеточной анемии обладают большей резистентностью к тропической малярии, вызываемой протозойным паразитом *Plasmodium falciparum*, чем индивиды, гомозиготные по нормальному доминантному аллелю гена, определяющего форму эритроцитов:  $\text{HbA/HbA} < \text{HbA/HbS} > \text{HbS/HbS}$ .

**Аллельное исключение** – отсутствие или инактивация одного из пары генов; в этом случае в фенотипе присутствует продукт другого гена.

*Пример.* Инактивация одной из X хромосом у гомогаметного пола, что приводит в соответствие дозы X-генов у всех представителей вида.

**Межалльная комплементация** – гомозиготный по рецессивным, но различным между собой, аллелям генотип фенотипически проявляется как гетерозиготный, то есть происходит нормальное формирование признака даже при отсутствии домinantного аллеля. При этом продукты рецессивных генов, взаимодействуя, и дополняя друг друга, формируют признак идентичный деятельности доминантного аллеля. Относится к редким способам взаимодействия аллельных генов.

**Неустойчивая доминантность** – проявление признака у гетерозиготных особей зависит от внешних условий или генетической среды.

*Пример.* Фенотип доминантной мутации *Curly* (загнутые кверху крылья) у дрозофилы не проявляется при температуре 19 °C, (мухи имеют прямые крылья).

**Условная доминантность** – гомозигот по доминантной мутации выявить не удается, поскольку доминантный ген действует в гомозиготе как рецессивная леталь.

### **Множественный аллелизм**

Иногда к числу аллельных могут относиться не два, а большее число генов. Они получили название серии множественных аллелей. Возникают множественные аллели в результате многократного мутирования одного и того же локуса в хромосоме. Так, кроме основных аллелей доминантного и рецессивного, появляются промежуточные аллели, которые по отношению к доминантным ведут себя как рецессивные, а по отношению к рецессивным – как доминантные аллели того же гена.

Наследование одной из групп крови у человека связано с серией множественных аллелей.

### **Наследование групп крови и резус-фактора у человека**

Система групп крови АВО предложена учёным Карлом Ландштейнером в 1900 году. Четыре группы крови у человека обусловлены наследованием трех аллелей одного гена ( $I^A$ ,  $I^B$ ,  $i$ ). При этом I группа обусловлена рецессивным аллелем ( $i$ ), над которым доминирует как аллель  $I^A$ , определяющий II группу, так и аллель  $I^B$ , от которого зависит III группа. Аллели  $I^A$  и  $I^B$  в гетерозиготе определяют IV группу.

Таким образом:

I группа – генотип  $ii$  ( $I^O I^O$ );

II группа – генотипы  $I^A I^A$ ;  $I^A i$ ;

III группа –  $I^B I^B$ ;  $I^B i$ ;

IV группа –  $I^A I^B$ .

В пределах этой системы имеется четыре фенотипа, каждый из которых отличается специфическими белками-антителами (аглютиногенами) A и B на эритроцитах и антиглобулами (агглютининами)  $\alpha$  и  $\beta$  в сыворотке крови. Таким образом,

существует четыре допустимые комбинации; то, какая из них характерна для данного человека, определяет его группу крови:

- ✓ а и β: первая (0);
- ✓ А и β: вторая (A);
- ✓ а и В: третья (B);
- ✓ А и В: четвёртая (AB).

**Резус-фактор крови** – это антиген (белок), который находится на поверхности эритроцитов. Он обнаружен в 1940 году К. Ландштейнером и А. Вейнером. Около 85 % европейцев (99 % индийцев и азиатов) имеют резус и, соответственно, являются резус-положительными. Остальные же 15 % (7 % у африканцев), у которых его нет, – резус-отрицательные. Резус-фактор играет важную роль в формировании так называемой гемолитической желтухи новорождённых, возникающей вследствие *резус-конфликта* крови матери и эритроцитов плода.

Известно, что резус-фактор – это сложная система, включающая более 40 антигенов. Система резус не имеет в норме одноимённых агглютининов, но они могут появиться, если человеку с резус-отрицательной кровью перелить резус-положительную кровь.

Группу крови и резус-фактор необходимо учитывать при переливании крови (рис. 20). Доноры и реципиенты крови должны иметь «совместимые» группы крови.

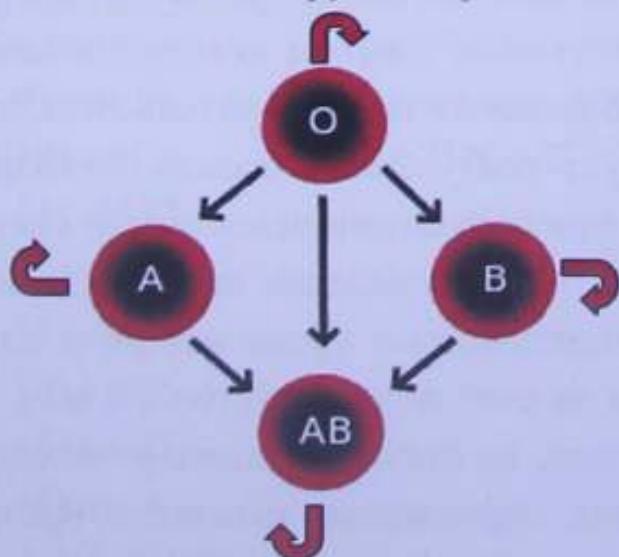


Рис. 20. Схема переливания групп крови

В России по жизненным показаниям и при отсутствии одногруппных по системе АВ0 компонентов крови (за исключением детей) допускается переливание резус-отрицательной крови 0(I) группы реципиенту с любой другой группой крови в количестве до 500 мл. Резус-отрицательная эритроцитная масса или взвесь от доноров группы A(II) или B(III) по витальным показаниям могут быть перелиты реципиенту с AB(IV) группой, независимо от его резус-принадлежности. При отсутствии одногруппной плазмы реципиенту может быть перелита плазма группы AB(IV).

*Конфликт «мать – плод».* Гемолитическая болезнь плода и новорожденного это состояние, возникающее в результате несовместимости крови матери и плода по некоторым антигенам. Наиболее часто гемолитическая болезнь новорожденного развивается вследствие резус-конфликта. При этом у беременной женщины резус-отрицательная кровь, а у плода резус-положительная. Во время беременности резус-фактор с эритроцитами резус-положительного плода попадает в кровь резус-отрицательной матери и вызывает в ее крови образование антител к резус-фактору (безвредных для нее, но вызывающих разрушение эритроцитов плода). Распад эритроцитов приводит к повреждению печени, почек, головного мозга плода, развитию гемолитической болезни плода и новорожденного. В большинстве случаев заболевание быстро развивается после рождения, чему способствует поступление большого количества антител в кровь ребенка при нарушении целостности сосудов плаценты.

Реже гемолитическая болезнь новорожденного вызывается групповой несовместимостью крови матери и плода (по системе АВО). При этом за счет агглютиногена (A или B), имеющегося в эритроцитах плода, но отсутствующего у матери, в материнской крови происходит образование антител к эритроцитам плода. Чаще иммунная несовместимость проявляется при наличии у матери I группы крови, а у плода – II, реже III группы крови.

# ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ АУДИТОРНОЙ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Заполните табл. 3.

Таблица 3

## Законы и закономерности генетики

Название	Автор	Формулировка
Правило единства гибридов первого поколения	Г. Мендель, 1865 г.	
Закон доминирования (первый закон)		
Закон расщепления (второй закон)	Г. Мендель, 1865 г.	
Закон независимого комбинирования генов (третий закон)	Г. Мендель, 1865 г.	
Гипотеза чистоты гамет	Г. Мендель, 1865 г.	

## Алгоритм решения генетических задач

### I. Определение количества и типов гамет

**Задача № 1.** Определите количество и типы гамет, которые может дать следующий организм: AaBbCcDd.

Дано: AaBbCcDd		Решение
Определить кол-во гамет		Количество гамет AaBbCcDd определяем по формуле
1) ABCD	9) aBCD	$N = 2^n N = 2^4 = 16$
2) ABCd	10) aBCd	
3) ABcD	11) aBcD	
4) ABcd	12) aBcd	
5) AbCD	13) abCD	
6) AbCd	14) abCd	
7) AbcD	15) abcD	
8) Abcd	16) abcD	

**Ответ:** 16 типов гамет.

## *II. Моногибридное скрещивание*

**Задача № 2.** Хондродистрофия (нарушение развития скелета) в большинстве случаев обусловлена аутосомным доминантным геном, причем гомозиготы по этому гену погибают до рождения. Супруги больны хондродистрофией. Определите вероятность рождения у них здорового ребенка.

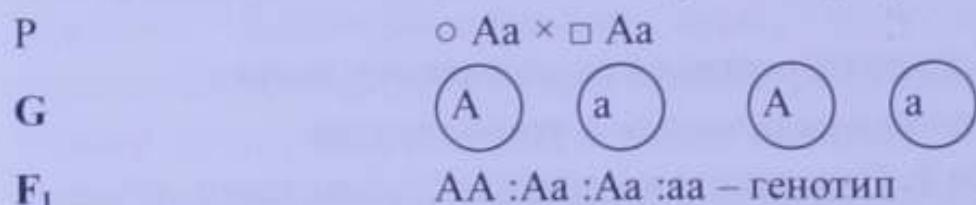
Оформляем условие задачи в виде табл. 4.

*Таблица 4*

Признак	Ген	Генотип
Хондродистрофия и внутриутробная гибель	A	AA
Хондродистрофия	A, a	Aa
Нормальное развитие скелета	a	aa

**Обоснование задачи.** Из условия задачи известно, что гомозиготы AA погибают внутриутробно, следовательно, супруги будут гетерозиготны по гену хондродистрофии.

**Решение.** Запишем генетическую схему брака:



погибают больные больные здоровые – фенотип

Вероятность того, что дети в семье будут с хондродистрофией, равна  $\frac{2}{3}$ . Вероятность рождения здорового ребенка в семье составит  $\frac{1}{3}$ , или 33,3 %.

**Ответ.** Вероятность рождения здорового ребенка составляет 33,3 %.

## *III. Множественный аллелизм. Кодоминирование*

**Задача № 3.** Родители имеют II и III группы крови. Какие группы крови можно ожидать у их детей?

**Обоснование задачи.** У человека группа крови определяется тремя аллелями одного локуса. Гены принято записывать – I<sup>A</sup>, I<sup>B</sup>, I<sup>O</sup>. В различных сочетаниях генов образуются четыре группы крови: первая – с генотипом I<sup>O</sup>I<sup>O</sup>, вторая – I<sup>A</sup>I<sup>A</sup> или I<sup>A</sup>I<sup>O</sup>, третья – I<sup>B</sup>I<sup>B</sup> или I<sup>B</sup>I<sup>O</sup>, четвертая – I<sup>A</sup>I<sup>B</sup>.

Оформляем условие задачи в виде табл. 5.

Таблица 5

Группа крови	Генотип
O (I)	I <sup>o</sup> I <sup>o</sup>
A (II)	I <sup>A</sup> I <sup>A</sup> ; I <sup>A</sup> I <sup>o</sup>
B (III)	I <sup>B</sup> I <sup>B</sup> ; I <sup>B</sup> I <sup>o</sup>
AB (IV)	I <sup>A</sup> I <sup>B</sup>

### Решение

Родители:	P <sup>o</sup> I <sup>A</sup> I <sup>o</sup> × I <sup>B</sup> I <sup>o</sup>
II группа крови I <sup>A</sup> I <sup>A</sup> или I <sup>A</sup> I <sup>o</sup>	G (I <sup>A</sup> )      (I <sup>o</sup> )      (I <sup>B</sup> )      (I <sup>o</sup> )
III группа крови I <sup>B</sup> I <sup>B</sup> или I <sup>B</sup> I <sup>o</sup>	F <sub>1</sub> I <sup>o</sup> I <sup>A</sup> I <sup>o</sup> I <sup>B</sup> I <sup>o</sup> I <sup>A</sup> I <sup>B</sup>
	I гр. II гр. III гр. IV гр.
F <sub>1</sub> - ?	

**Ответ.** У родителей, имеющих II и III группу крови, возможно рождение детей с любой группой крови, т. е. I, II, III, IV.

### Ситуационные задачи для самоконтроля

**Задача № 4.** У человека имеется две формы глухонемоты, которые определяются рецессивными аутосомными несцепленными генами. Какова вероятность рождения детей глухонемых в семье, где оба родителя страдают одной и той же формой глухонемоты, а по другой форме глухонемоты они гетерозиготны?

**Задача № 5.** У человека глаукома бывает двух типов: одна определяется доминантным аутосомным типом, другая – рецессивным аутосомным, не сцепленным с предыдущим типом. Какова вероятность рождения детей с аномалией, если один из родителей гетерозиготен, а другой – гомозиготен по обеим парам генов и имеет хорошее зрение?

**Задача № 6.** В семье, где родители хорошо слышали и имели один гладкие волосы, а другой вьющиеся, родился глухой ребёнок с гладкими волосами. Их второй ребёнок хорошо слышал и имел вьющиеся волосы. Какова вероятность дальнейшего проявления глухих детей с вьющимися волосами в семье, если известно, что ген вьющихся волос доминирует над гладкими, глухота – признак рецессивный и обе пары генов находятся в разных хромосомах?

**Задача № 7.** Женщина резус-отрицательная, гомозиготная по II группе крови, вышла замуж за мужчину с резус-положительным фактором и I группой крови. Каковы возможные генотипы детей от этого брака?

**Задача № 8.** В одной семье у кареглазых родителей имеется четверо детей. Двое голубоглазых имеют I и IV группы крови, двое кареглазых – со II и III группой крови. Определите вероятность рождения следующего ребенка кареглазым с I группой крови. Карий цвет глаз доминирует над голубым и обусловлен аутосомным геном.

**Задача № 9.** Талассемия наследуется как не полностью доминантный аутосомный признак. У гомозигот заболевание заканчивается смертельным исходом в 90–95 % случаев, а у гетерозигот проходит в относительно легкой форме. Какова вероятность рождения здоровых детей в семье, где оба родителя страдают легкой формы талассемии?

**Задача № 10.** Одна из форм цистинурии наследуется как аутосомный рецессивный признак. Но у гетерозигот наблюдается лишь повышенное содержание цистина в моче, у гомозигот – образование цистиновых камней в почках. Определите возможные формы проявления цистинурии детей в семье, где один супруг страдал этим заболеванием, а другой имел лишь повышенное содержание цистина в моче.

**Задача № 11.** У человека полидактилия наследуется как аутосомный доминантный признак, а фенилкетонурия и альбинизм –

как рецессивные признаки. В семье, где мать страдала полидактилией, а отец был альбиносом, родилась пятипалая дочь, страдающая фенилкетонурией, а сын – альбинос, страдающий полидактилией. Какова вероятность рождения в этой семье здоровых детей и детей, страдающих всеми тремя аномалиями?

**Задача № 12.** У человека синдактилия (сращение пальцев) наследуется как аутосомно-домinantный признак, а голубые глаза и светлые волосы – как аутосомные рецессивные признаки. В семье у караглазых темноволосых родителей, один из которых страдал синдактилией, родился здоровый светловолосый голубоглазый ребенок. Какова вероятность рождения в этой семье темноволосого, караглазого ребенка, страдающего синдактилией?

**Задача № 13.** Некоторые формы катаракты и глухонемоты у человека передаются как аутосомные рецессивные несцепленные между собой гены. Отсутствие резцов и клыков верхней челюсти также может передаваться как рецессивный признак, несцепленный с катарактой и глухонемотой.

1. Какова вероятность рождения детей со всеми тремя аномалиями в семье, где оба родителя гетерозиготны по всем трем парам генов?

2. Какова вероятность рождения детей со всеми тремя аномалиями в семье, где один из родителей страдает катарактой и глухонемотой, но гетерозиготен по третьему признаку, а второй супруг гетерозиготен по катаракте и глухонемоте, но страдает отсутствием резцов и клыков в верхней челюсти.

## ТЕМА 3

### Основные закономерности наследования. Взаимодействие неаллельных генов

**ЦЕЛЬ.** Изучить закономерности наследования признаков, обусловленных взаимодействием неаллельных генов. На основании основных форм взаимодействия неаллельных генов уметь прогнозировать проявление нормальных и патологических признаков в потомстве.

#### **Перечень знаний и практических навыков**

1. Уметь определять формы взаимодействия неаллельных генов: эпистаз, полимерию, комплементарность.
2. Уметь решать задачи на взаимодействие неаллельных генов: комплементарность, эпистаз и полимерию.
3. Иметь представление о плейотропном взаимодействии и модифицирующем действии генов.

Генотип любого организма представляет собой сложную систему взаимодействующих генов как аллельных, так и неаллельных. При этом число генов, существенно влияющих на какой-либо признак, по-видимому, ограничено, иначе повреждение только одного гена, а их у человека не менее 30 000, приводило бы к изменению всей генетической системы. Под явлением взаимодействия генов понимается не непосредственное влияние одного гена на другой, а подразумевается взаимодействие белков, продуцируемых под влиянием генов. Синтезируемые белки образуют различные структуры или управляют процессами обмена веществ, играя важную роль при формировании фенотипа каждого организма. Даже если ген не оказывает прямого воздействия на развитие признака, он может оказывать опосредованное действие – быть геном-модификатором, т. е. усиливать или ослаблять проявление признака.

Взаимодействие неаллельных генов проявляется в следующих формах:

- ✓ комплементарность;
- ✓ эпистаз;
- ✓ полимерия;
- ✓ плейотропное взаимодействие;
- ✓ модифицирующее действие генов.

**Комплементарность.** При комплементарном взаимодействии в генотипе присутствуют два доминантных неаллельных гена, различные сочетания аллелей которых приводят к формированию нового признака, по сравнению с действием каждого гена в отдельности.

Существует несколько типов комплементарного взаимодействия генов.

- ✓ Для проявления признака в генотипе должны присутствовать доминантные аллели двух разных генов, но каждый доминантный аллель в сочетании с рецессивными аллелями другой пары имеет самостоятельное фенотипическое проявление.

Если доминантные аллели двух генов обуславливают разный фенотип, то в  $F_2$  наблюдается расщепление 9:3:3:1.

*Пример.* Наследование формы гребня у кур (рис. 21).

У гибридов первого поколения доминантные гены  $A$  и  $B$  дополняют друг друга и вместе обуславливают ореховидную форму гребня, которой не было у родительских форм.

При скрещивании гибридов  $F_1: AaBb \times AaBb$  во втором поколении, наряду с ореховидной, розовидной и гороховидной появляется листовидная форма гребня в соотношении:  $9A^-B^- : 3A^-bb : 3aaB^- : 1aabb$ .

В этом случае расщепление в потомстве двух гетерозигот будет соответствовать расщеплению при независимом наследовании признаков.



Рис. 21. Наследование формы гребня у кур

Для проявления признака в генотипе должны присутствовать доминантные аллели двух разных генов.

*Пример.* У душистого горошка окраска венчика цветка обусловлена наличием двух доминантных генов ( $A$  и  $B$ ), в отсутствие одного из них – цветки белые. Поэтому при скрещивании растений с генотипами  $AAbb$  и  $aaBB$ , имеющих белый цвет венчиков; в первом поколении растения оказываются окрашенными. Во втором поколении наблюдается расщепление в соотношении 9:7, где  $\frac{9}{16}$  окрашенных и  $\frac{7}{16}$  неокрашенных растений (рис. 22).

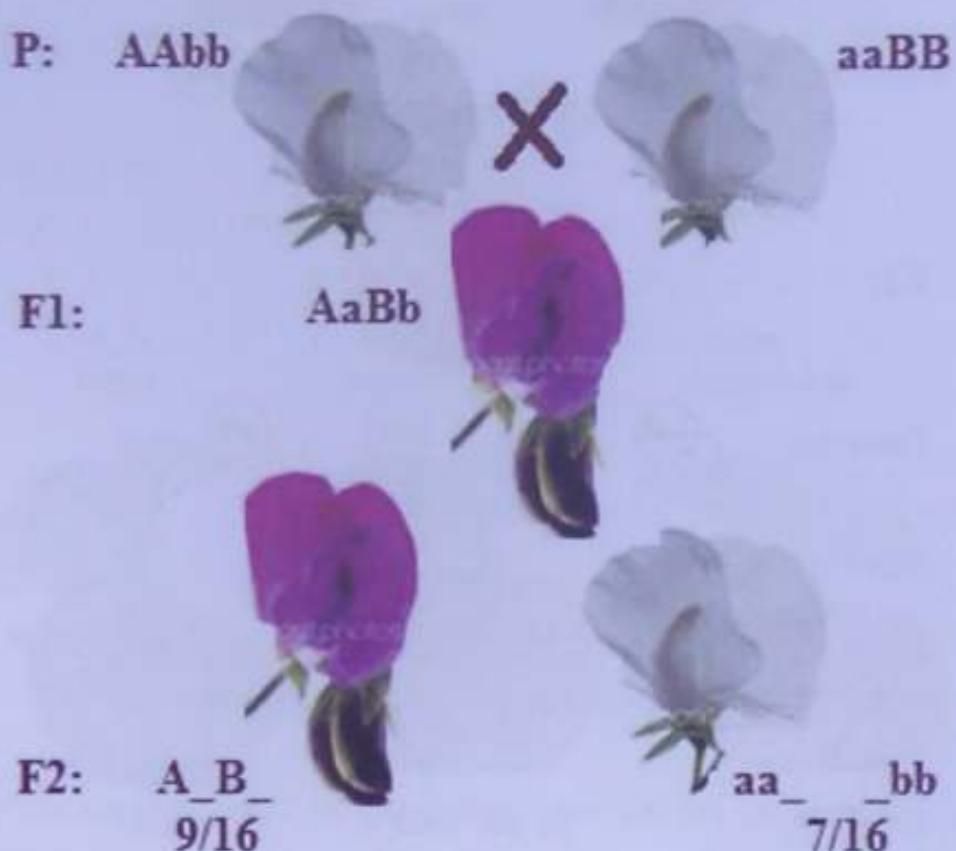


Рис. 22. Наследование окраски цветков у *Lathyrus odoratus*

*Пример.* Наследование формы плода у тыквы (рис. 23).

У тыквы имеются сорта с разной формой плода: округлой, дисковидной и удлиненной. Округлая форма плода является рецессивной по отношению к дисковидной.

От скрещивания растений с плодами округлой формы, но имеющими разное происхождение, возникают гибридные растения, дающие плоды только дисковидной формы. В потомстве этих растений в  $F_2$  появляются три фенотипических класса

в соотношении  $\frac{9}{16}$  с дисковидными,  $\frac{6}{16}$  со округлыми и  $\frac{1}{16}$  с удлиненными плодами.

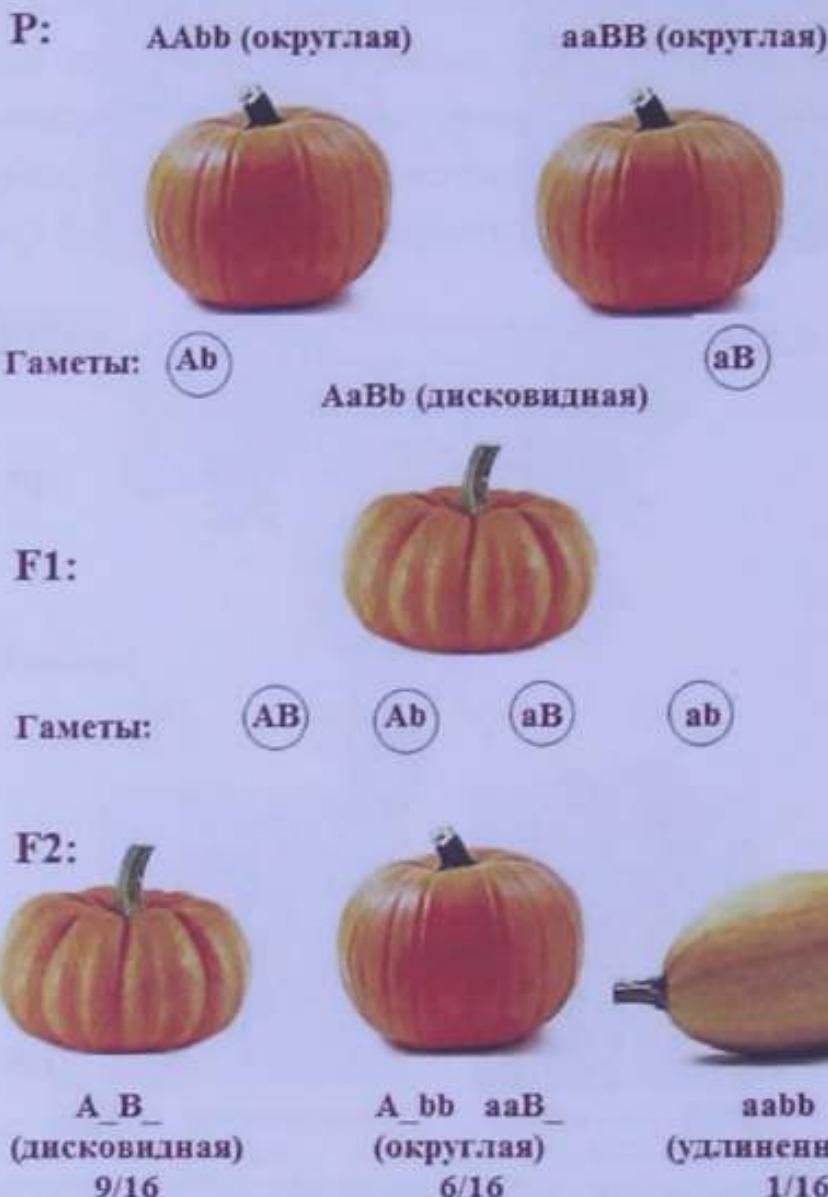


Рис. 23. Наследование формы плода у тыквы

Пример. Наследование слуха у человека.

Ген D обуславливает развитие улитки, ген E – развитие слухового нерва. Доминантные гомо- и гетерозиготы по обоим генам имеют нормальный слух, рецессивные гомозиготы по одному из генов – глухие.

- ✓ Аллели второго гена проявляются только при наличии доминантного аллеля гена A.

Пример. Окраска шерсти мышей (рис. 24).

P:

AAbb  
черные

aaBB  
альбиносы



F1:

AaBb  
агути



F2:

A\_B\_  
агути



A\_bb  
черные



aaBb  
альбиносы



9/16

3/16

4/16

Рис. 24. Наследование окраски шерсти у мышей

В том случае, когда фенотип одного из родителей (например,  $aaB^-$ ) совпадает с фенотипом рецессивной гомозиготы ( $aabb$ ), расщепление в F2 будет 9:3:4. У мышей окрас агути зависит от наличия гена, определяющего развитие окраски, а также от гена, обуславливающего распределение пигмента. У агути пигмент распределен неравномерно по длине волоса, тогда как у черных мышей наблюдается равномерное распределение, а у альбиносов пигмент вообще отсутствует. Окраска агути доминирует одновременно как над черной окраской, так и над белой. При скрещивании черных и белых мышей в F1 все потомство имеет окрас агути, а в F2 происходит расщепление в соотношении 9 агути, 3 черных и 4 мыши альбиноса.

Возможные варианты расщепления в  $F_2$  при комплементарном действии генов представлены в табл. 6.

Таблица 6

**Варианты расщепления в  $F_2$  при комплементарном действии генов**

По фенотипу	По генотипу
9:3:3:1	$9A^-B^- : 3A^-bb : 3aaB^- : 1aabb$
9:6:1	$9A^-B^- : (3A^-bb + 3aaB^-) : 1aabb$
9:7	$9A^-B^- : (3A^-bb + 3aaB^- + 1aab)$
9:3:4	$9A^-B^- : 3A^-bb : (3aaB^- + 1aabb)$

**Эпистаз.** Под эпистазом понимают вид взаимодействия неаллельных генов, при котором одна пара генов подавляет (не дает проявиться в фенотипе) другую пару генов.

Эпистатическое взаимодействие генов по своему характеру противоположно комплементарному взаимодействию.

Гены, подавляющие действие других генов, называются *супрессорами*, или ингибиторами (если ген не имеет собственного фенотипического проявления). Они могут быть как доминантными, так и рецессивными. Гены-супрессоры известны у животных (млекопитающие, птицы, насекомые) и у растений. Обычно они обозначаются *I* или *Si* в случае доминантного состояния генов и *i* или *si* для их рецессивных аллелей (от английских слов *inhibitor* или *suppressor*).

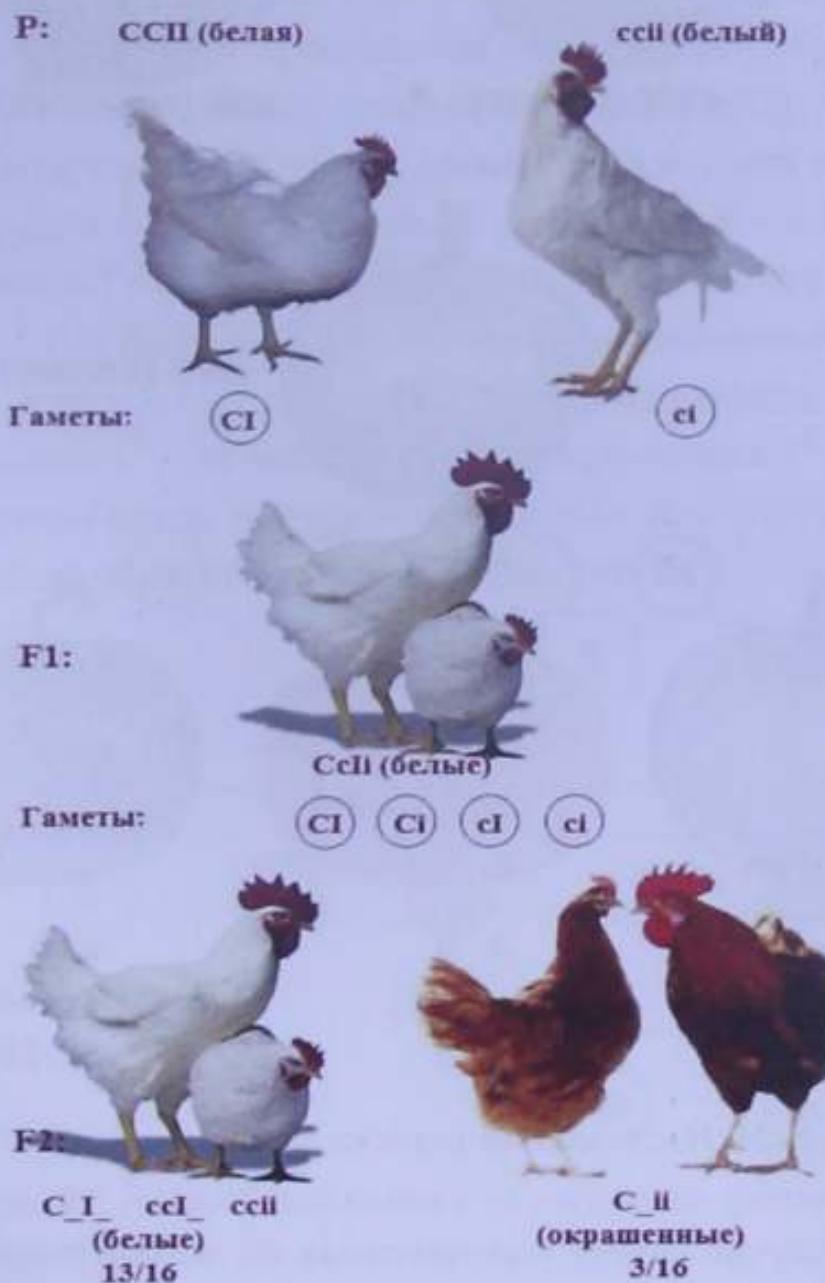
Эпистаз делят на два типа: доминантный и рецессивный.

**Доминантный эпистаз** имеет место в случае подавления доминантной аллелью одного гена действия аллельной пары другого гена.

**Пример.** Наследование окраски у кур (рис. 25).

У кур доминантный аллель *C* одного гена обуславливает развитие окраски перьев, но доминантный аллель *I* другого гена является его супрессором. Поэтому куры с генотипом  $IC^-$  – белые, а с генотипами  $iiCC$  и  $iiCc$  – окрашенные. При скрещивании белых кур ( $iiCC$  x  $iiCc$ ) гибриды первого поколения  $F_1$

окажутся белыми. При скрещивании  $F_1$  между собой во втором поколении состоится расщепление в соотношении 13:3, где  $\frac{13}{16}$  особей будут белыми, а  $\frac{3}{16}$  будут окрашены ( $iiCC$  и  $iiCc$ ), так как у них отсутствует доминантный ген-супрессор и есть доминантный ген окраски.



*Рис. 25. Наследование окраски перьев у кур*

Доминантный эпистаз может давать и другое отношение при расщеплении в  $F_2$  по фенотипу, а именно 12:3:1.

*Пример.* Наследование окраски плодов у тыквы (рис. 26).

P:



## Гаметы:

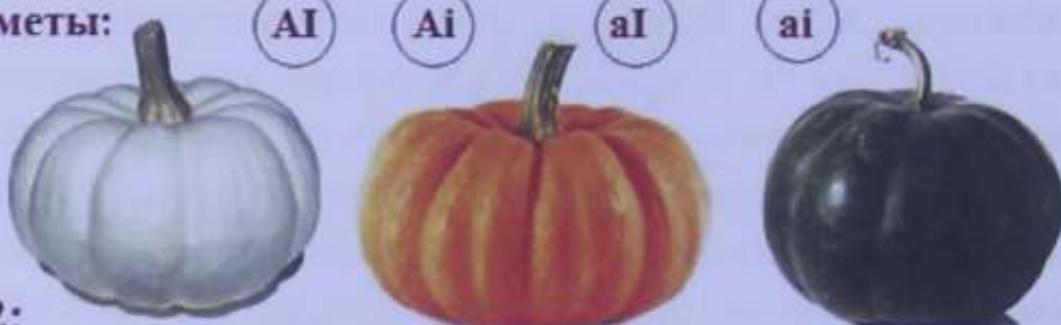


F1:



## Aali (белые)

### Гаметы:



F2:

A\_I\_ aaI\_  
(белые)  
12/16

A\_ii  
(желтые)  
3/16

aaii  
(зеленые)  
1/16

Рис. 26. Наследование окраски плодов у тыквы

В этом случае форма гомозиготная по обоим рецессивным факторам  $aabb$ , будет фенотипически отличима от форм с доминантными аллелями двух генов  $A^-B^-$  и форм с одной из них:  $A^-bb + aaB^-$ .

**Рецессивный эпистаз** – такой тип взаимодействия, когда рецессивная аллель одного гена, будучи в гомозиготном состоянии,

не дает возможности проявиться доминантной или рецессивной аллелям других генов:  $aa > B$  или  $aa > bb$ . В случае скрещивания дигибридов при рецессивном эпистазе расщепление в  $F_2$  наблюдается в соотношении 9:3:4.

Пример. «Бомбейский феномен» – необыкновенное наследование групп крови системы АВО, впервые выявленное в одной индийской семье. В семье, где отец имел группу крови I (O), а мать – III (B), родилась девочка с группой I (O), она вступила в брак с мужчиной с группой крови II (A) и у них родилось две девочки: одна с группой крови IV (AB), другая – с I (O). Рождение девочки с IV (AB) группой крови в семье, где отец имел II (A), а мама – I (O) было необычным. Генетики объяснили этот феномен так: девочка с группой IV (AB) унаследовала аллель  $I^A$  от отца, а аллель  $I^B$  – от матери, но у матери аллель  $I^B$  фенотипически не проявлялась, так как в ее генотипе присутствовал редкий рецессивный эпистатический ген « $h$ » (рис. 27).

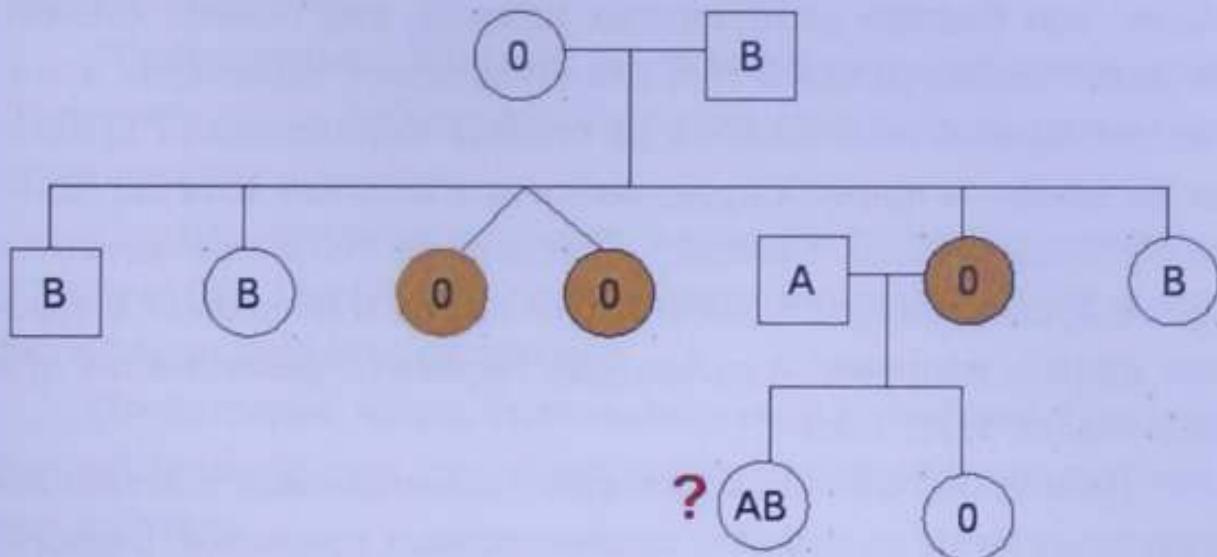


Рис. 27. Родословная семьи с «Бомбейским феноменом»

Причиной ферментопатий (болезней, связанных с отсутствием каких-либо ферментов) нередко является эпистатическое действие генов, когда наличие или отсутствие продуктов реализации какого-либо гена препятствует образованию жизненно важных ферментов, кодируемых другим геном.

Возможные варианты расщепления при эпистатическом взаимодействии представлены в табл. 7.

Таблица 7

**Варианты расщепления в F<sub>2</sub>  
при эпистатическом действии генов**

По фенотипу	По генотипу
13:3 (доминантный)	(9C <sup>-</sup> I <sup>-</sup> +3ccI <sup>-</sup> +1ccii) : 3C <sup>-</sup> ii
12:3:1 (доминантный)	(9C <sup>-</sup> I <sup>-</sup> +3ccI <sup>-</sup> ) : 3C <sup>-</sup> ii : 1ccii
9:3:4 (рецессивный)	9C <sup>-</sup> I <sup>-</sup> : 3ccI <sup>-</sup> : (3C <sup>-</sup> ii+1ccii)

**Полимерия.** Это вид взаимодействия двух и более пар нейтральных генов, доминантные аллели которых однозначно влияют на развитие одного и того же признака. Полимерное действие генов может быть *кумулятивным* и *некумулятивным*. При кумулятивной (накопительной) полимерии интенсивность значения признака зависит от суммирующего действия генов: чем больше доминантных аллелей, тем большая степень выраженности признака. При некумулятивной полимерии количество доминантных аллелей на степень выраженности признака не влияет, и признак проявляется при наличии хотя бы одного из доминантных аллелей. Полимерные гены обозначаются одной буквой, аллели одного локуса имеют одинаковый цифровой индекс, например A<sub>1</sub>a<sub>1</sub>A<sub>2</sub>a<sub>2</sub>A<sub>3</sub>a<sub>3</sub>. Варианты расщепления при полимерии: 15:1; 1:4:6:4:1.

Важная особенность полимерии – суммирование действия нейтральных генов на развитие количественных признаков. Биологическое значение полимерии заключается еще и в том, что определяемые этими генами признаки более стабильны, чем кодируемые одним геном. Организм без полимерных генов был бы крайне неустойчив: любая мутация и рекомбинация приводила бы к резкой изменчивости, а это в большинстве случаев невыгодно.

У животных и растений имеется много полигенных признаков, среди которых и хозяйствственно ценные: интенсивность

роста, скороспелость, у кур – яйценоскость, у крупного рогатого скота – количество молока, в плодах – содержание сахаристых веществ и витаминов.

*Пример.* Пигментация кожи у человека определяется пятью или шестью полимерными генами. У коренных жителей Африки (негроидной расы) преобладают доминантные аллели, а у представителей европеоидной расы – рецессивные. Поэтому у мулатов промежуточная пигментация. Но при вступлении в брак мулатов у них возможно рождение как более, так и менее интенсивно пигментированных детей.

Многие морфологические, физиологические и патологические особенности определяются полимерными генами: рост, масса, величина артериального давления.

Развитие таких признаков может быть выражено количественно в зависимости от уклонения признака от какой-либо стандартной величины.

**Плейотропия.** Явление множественного действия гена. Выражается в способности одного гена влиять на несколько фенотипических признаков.

Продукт фактически каждого гена участвует, как правило, в нескольких, а иногда и в очень многих процессах, образующих метаболическую сеть организма.

Плейотропия может быть *первичной* и *вторичной*. При первичной плейотропии ген одновременно проявляет множественное действие.

*Пример.* Синдром Марфана обусловлен действием одного гена. Этот синдром проявляется следующими признаками: высокий рост за счет длинных конечностей, тонкие пальцы (арахнодактилия), подвывих хрусталика, порок сердца, высокий уровень катехоламинов в крови.

При вторичной плейотропии имеется одно первичное фенотипическое проявление гена, которое обуславливает проявление вторичных признаков.

*Пример.* Аномальный гемоглобин S в гомозиготном состоянии фенотипически первично проявляется в виде серповидноклеточной анемии, которая приводит к вторичным фенотипическим проявлениям в виде невосприимчивости к малярии, анемии, гепатолиенальному синдрому, поражению сердца и мозга.

### **Модифицирующее действие генов**

В процессе развития любого организма происходят реакции взаимодействия между многочисленными белками-ферментами, вырабатываемыми под контролем генов. Однако при этом один фермент оказывает более сильное влияние на развитие какого-либо одного признака, чем на все другие. Такое второстепенное действие на развивающийся признак, свойственное большинству генов, установить очень трудно. Поэтому устанавливаемая в процессе наследования связь между геном и признаком отражает одно из наиболее видимых основных проявлений действия гена.

Но наряду с генами «основного действия» на развитие любого признака оказывают действие другие гены, влияние которых далеко не всегда удается установить. Эти гены не определяют какую-либо конкретную реакцию или развитие признака. Они способны усиливать (усилители) или ослаблять (ингибиторы), т. е. модифицировать проявление действия «основных», или главных, признаков. Такие неаллельные гены, усиливающие или ослабляющие действие главного гена, называются генами-модификаторами.

*Пример.* У томата рецессивный ген, вызывающий в гомозиготном состоянии прекращение верхушечного роста после образования первого соцветия, при скрещивании с одними сортами проявляет свое действие в 100 % случаев. При скрещивании же с другими сортами, т. е. на ином генном фоне, его эффект сводится к минимуму: подавляющее большинство гибридов продолжает рост до образования седьмого соцветия.

Любые гены в организме в одно и то же время могут быть генами «главного действия» по одним признакам и генами-модификаторами по другим.

## ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ АУДИТОРНОЙ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

### Алгоритм решения генетической задачи

**Задача № 1.** Развитие нормального слуха у человека контролируется двумя парами несцепленных неаллельных генов. При этом доминантный ген одной пары отвечает за нормальное развитие улитки, а доминантный ген другой пары – за нормальное развитие слухового нерва. Рецессивные гомозиготы по любой паре этих генов являются глухими. Определите характер наследования признака нормального слуха. Какова вероятность рождения глухих детей, если слышащие родители гетерозиготны по обеим парам анализируемых генов.

Оформляем условие задачи в виде табл. 8:

Таблица 8

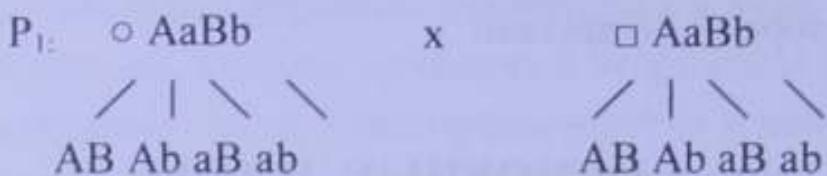
Признак	Ген	Генотип
Нормальное развитие улитки	A	AA, Aa
Нормальное развитие слухового нерва	B	BB, Bb
Нормальный слух	A, B	A B
Глухота	a, b	aabb; aaB <sup>-</sup> ; A <sup>-</sup> bb

**Обоснование задачи.** Согласно условию задачи, развитие нормального слуха у человека контролируется двумя парами несцепленных неаллельных генов. При этом доминантный ген одной пары отвечает за нормальное развитие улитки, а доминантный ген другой пары – за нормальное развитие слухового нерва. Следовательно, развитие слуха наследуется по типу комплементарного взаимодействия неаллельных генов. Известно, что оба родителя хорошо слышали и были гетерозиготны по обеим парам генов (AaBb).

Решение.

норм.

норм.



$\diagdown$	AB	Ab	aB	ab
$\square$	AABB норм	AABb норм	AaBB норм	AaBb норм
AB	AABB норм	Aabb глух	AaBb норм	Aabb глух
Ab	AABb норм	AaBb норм	aaBB глух	aaBb глух
aB	AaBB норм	AaBb норм	aaBb глух	aabb глух
ab	AaBb норм	Aabb глух	aaBb глух	aabb глух

$F_1 - 9$  норма : 7 глухих

$$9A^-B^- : (3A^-bb + 3aaB^- + 1aabb)$$

**Ответ.** Тип задачи: взаимодействие неаллельных генов по типу *комплементарности*. Вероятность рождения в семье глухих детей –  $7/16$ .

### Ситуационные задачи для самостоятельной работы

**Задача № 2.** У человека имеется несколько форм наследственной близорукости: умеренная форма (от 2,0 – до –4,0) и высокая (выше –5,0) передаются как аутосомные доминантные несцепленные признаки (А. А. Малиновский, 1970). В семье, где мать была близорукой, а отец имел нормальное зрение, родились двое детей: дочь и сын. У дочери оказалась умеренная форма близорукости, а у сына высокая. Какова вероятность рождения следующего ребенка без аномалии, если известно, что у матери близорукостью страдал один из родителей? Следует иметь в виду, что у людей, имеющих гены обеих форм близорукости, проявляется только одна – высокая.

**Задача № 3.** У человека редкий эпистатический ген *h* способен подавлять действие генов *A* и *B*, определяющих II и III группы крови по системе ABO («Бомбейский феномен»). В семье, где мать имела II группу крови, а отец IV, родились дочери с I и со II группами.

пами крови и сыновья с IV и III группами. Какова вероятность рождения в этой семье детей с I группой крови? Определить генотипы родителей и детей, имеющих I группу крови.

**Задача № 4.** У человека синтез специфического защитного белка интерферона обусловлен комплементарным взаимодействием двух несцепленных неаллельных генов. В брак вступают женщина, гетерозиготная по обеим парам генов, и мужчина, гетерозиготный по первой паре, но гомозиготный по второй паре генов. Определите вероятность рождения детей, у которых интерферон не будет синтезироваться.

**Задача № 5.** Средний рост бушменов пустыни Калахари колеблется в пределах 142–154 см. Предположим, что этот признак контролируется тремя парами несцепленных неаллельных генов, причем самые низкорослые бушмены имеют все рецессивные аллели, а у высоких преобладают доминантные аллели генов. Определите вероятные генотипы и фенотипы детей, если родители гетерозиготны по трем парам генов.

**Задача № 6.** У человека развитие хрусталика определяется одним доминантным геном, развитие сетчатки – другим, а развитие зрительного нерва – третьим доминантным геном. Рецессивные гомозиготы хотя бы по одной паре генов являются слепыми. В брак вступает зрячий мужчина, гетерозиготный по трем парам генов, и зрячая женщина, гетерозиготная по первой паре генов и гомозиготная по второй и третьей паре генов. Определите характер наследования признака нормального зрения. Какова вероятность рождения зрячих детей от этого брака.

**Задача № 7.** Цвет кожи человека может варьировать от черного до белого. Допустим, что пигментация кожи контролируется двумя парами не сцепленных неаллельных генов. У негроидной расы преобладают доминантные аллели, а европеоидной расы – рецессивные аллели генов. В брак вступили гетерозиготные по двум парам генов мужчина и женщина. Определить возможные генотипы и фенотипы детей, а также их соотношение.

## ТЕМА 4

### Генетика пола.

### Наследование признаков, сцепленных с полом

**ЦЕЛЬ.** Знать механизмы определения пола у животных. Знать хромосомное определение пола у человека. Изучить закономерности наследования признаков, сцепленных с полом.

#### **Перечень знаний и практических навыков**

1. Знать механизмы генетического определения пола.
2. Уметь выявлять признаки, сцепленные с полом.
3. Знать доказательства генетического определения признаков пола у человека.
4. Уметь решать задачи, позволяющие моделировать наследование, сцепленное с полом.

**Пол организма** – это совокупность морфологических, физиологических, биохимических, поведенческих и других признаков организмов, обуславливающих воспроизведение (репродукцию).

В зависимости о значимости свойств организма, обеспечивающих передачу генетической информации от родителей к потомству, все признаки пола делятся на первичные и вторичные половые признаки.

*Первичные половые признаки* представлены органами, принимающими непосредственное участие в процессах воспроизведения, т. е. в гаметогенезе и оплодотворении. Это так называемые наружные и внутренние половые органы. Они закладываются в эмбриогенезе и к моменту появления организма на свет уже более или менее сформированы.

*Вторичные половые признаки* не принимают непосредственного участия в репродукции, но способствуют привлечению особей противоположного пола. Они зависят от первичных по-

ловых признаков. Вторичные половые признаки развиваются под воздействием половых гормонов и появляются у организмов в период полового созревания (у человека в 12–15 лет). К таким признакам относятся особенности развития костно-мышечной системы, степень развития подкожной жировой клетчатки и волосяного покрова, тембр голоса и особенности поведения человека, особые пахучие железы у животных, пение и окраска оперения у птиц, т. е. все те признаки, принимающие активное участие в обнаружении, привлечении партнеров.

### Типы определения пола

По отношению к моменту оплодотворения различают четыре типа детерминации (определения) пола.

✓ *Програмный* (весьма редкий тип, характеризующийся детерминацией пола зигот в процессе созревания яйцеклеток). Так, у коловраток *Rotatoria*, или *Philloxera vasiatrix* и первичных кольцевцов *Dirtophilus* яйцеклетки в результате неравномерного распределения цитоплазмы в процессе оогенеза становятся различными по размеру еще до оплодотворения. И большие, и малые ооциты имеют одинаковые хромосомные наборы. После оплодотворения крупных яйцеклеток развиваются только самки, а мелких, относительно бедных цитоплазмой – только самцы. Следовательно, половая детерминация яйцеклеток происходит задолго до оплодотворения. Однако факторы, детерминирующие рост ооцитов, остаются неизвестными.

✓ *Этигамный* (детерминация пола происходит после оплодотворения под влиянием самых разнообразных внешних условий; имеет место у ограниченного числа видов). Например, у морского черва *Bonellia viridis* самки или самцы развиваются в зависимости от того, прикрепится или нет личинка к телу материнского организма. Если личинка осядет на хоботок самки-матери, то она попадет сначала в рот, а затем – в матку, где дифференцируется в самца. Этот самец проведет в теле самки-

матери остаток жизни, оплодотворяя яйца. Та же личинка, но осевшая на грунт, становится самкой. Добавление в морскую воду экстракта ткани хоботка инициирует формирование самцов из большинства личинок.

✓ *Сингамный* (пол зиготы детерминирован с момента оплодотворения).

✓ *Эусингамный* (или гаплодиплоидный тип детерминации пола). У пчел, ос, муравьев и наездников отсутствуют половые хромосомы. Из оплодотворенных яиц пчелиной матки или самок других перепончатокрылых насекомых развиваются самки с диплоидным набором хромосом, а partenогенетически, из неоплодотворенных яиц – гаплоидные самцы-трутни. Самки подразделяются на два типа: крупные плодовитые матки и небольшие стерильные рабочие пчелы. Эти два пути развития определяются количеством и качеством пищи, которой была выкормлена личинка. Первичная гаплоидность присуща только клеткам зародышевого пути трутней, т. е. клеткам, из которых образуются гаметы. В соматических клетках трутней число хромосом вторично удваивается. Те трутни, в соматических клетках которых восстановленная диплоидность сопряжена с гомозиготизацией рецессивных генов, снижающих жизнеспособность, погибают на стадии личинки или уничтожаются рабочими пчелами. Тем самым обеспечивается элиминация неблагоприятных генов из пчелиной семьи.

### Хромосомная детерминация пола (рис. 28)

1. Женский пол – гомогаметен (XX), мужской – гетерогаметен (XY) (*млекопитающие, в частности человек, дрозофилы*).
2. Женский пол – гомогаметен (XX), мужской – гетерогаметен (XO) (*прямокрылые*).
3. Женский пол – гетерогаметен (ZW), мужской – гетерогаметен (ZZ) (*птицы, пресмыкающиеся*).

4. Женский пол – гетерогаметен ( $ZO$ ), мужской – гомогаметен ( $ZZ$ ) (некоторые виды насекомых, птицы, земноводные).

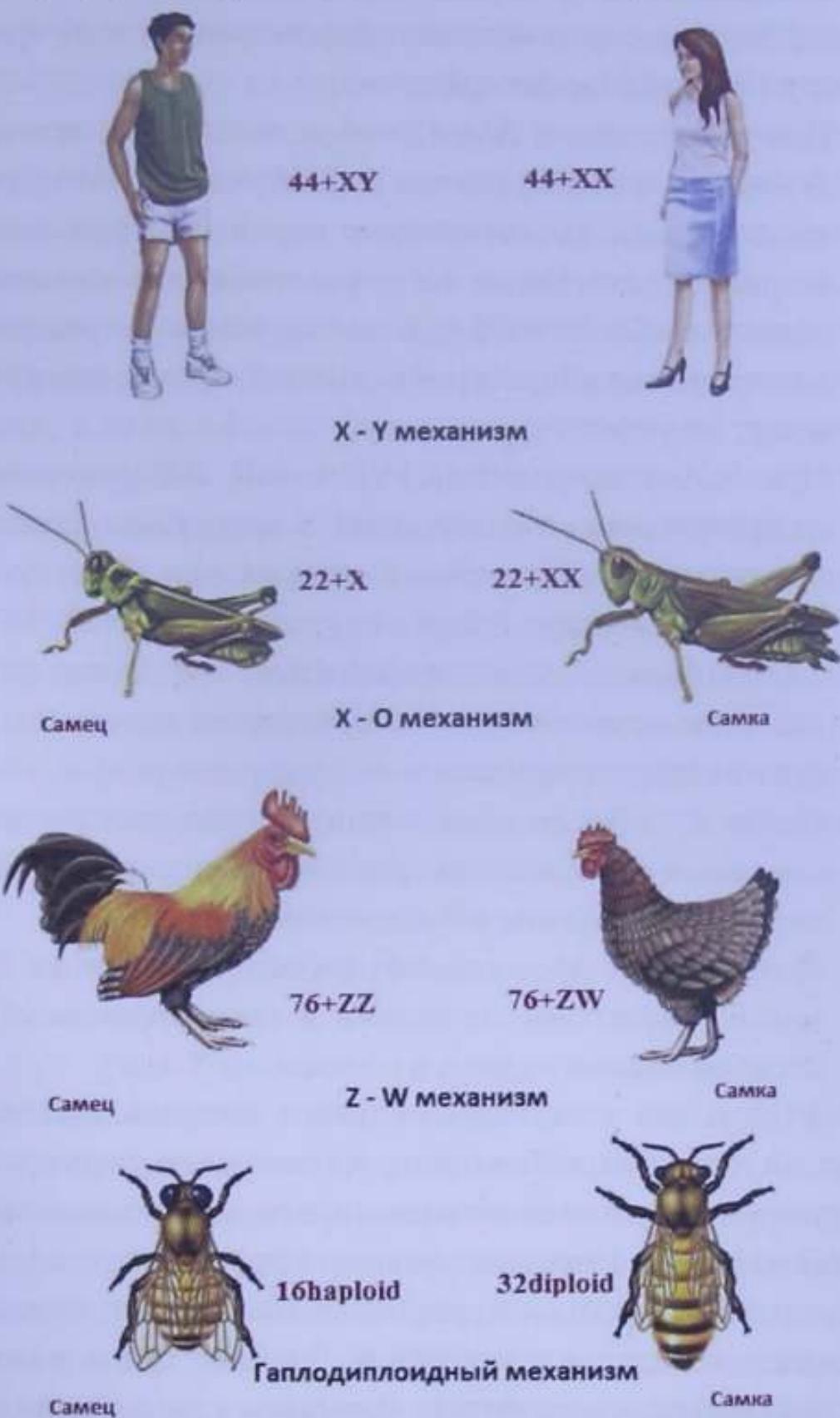


Рис. 28. Механизмы хромосомной детерминации пола

## **Баланс полов. Балансовая теория Бриджеса**

К. Бриджес установил решающую роль соотношения между числом X-хромосом и числом наборов аутосом в детерминации пола у *Drosophila melanogaster*.

- ✓ При соотношении  $X/A$  ( $X$  – число половых хромосом;  $A$  – число аутосом) равном 1 ( $2X/2A$  или  $3X/3A$ ), развиваются самки: соответственно нормальная (диплоидная) и триплоидная. Кроме того, фенотипически самками являются особи  $2X+Y/2A$ , возникающие в результате оплодотворения яйцеклетки с двумя X-хромосомами спермием, несущим Y-хромосому.
- ✓ При  $X/A$  равном 0,5 ( $X+Y/2A$  или  $X/2A$ ) независимо от присутствия или отсутствия Y-хромосомы развиваются самцы, но в отсутствие Y – стерильные.
- ✓ При  $X/A$  между 0,5 и 1 (у дрозофил  $2X/3A$  или  $2X+Y/3A$ ), насекомые приобретают черты интерсексуальности, т. е. смешанного проявления мужских и женских половых признаков.
- ✓ Особи  $X+Y/3A$  развиваются в так называемых «сверхсамцов». Они имеют гипертрофированные мужские признаки, но стерильны и быстро погибают.
- ✓ Особи  $3X/2A$  представляют собой «сверхсамок» с аномально развитыми яичниками и также сниженной жизнеспособностью.

В 1925 г. эта концепция получила название *балансовой теории*. Согласно ее положениям, в отношении формирования пола организм является бипотенциальным, т. е. несет в себе зарядки обоих полов. Интерсексуальность дрозофилы – следствие бисексуальной природы ее организма. Степень интерсексуальности может зависеть, как показал К. Бриджес, от внешних факторов, например, температуры, сдвигаясь при ее повышении в сторону женских признаков, а при понижении – в сторону мужских.

## **Детерминация пола у человека**

Зачатки гонад у эмбриона до шестинедельного возраста являются бипотенциальными образованиями. Индифферентные гонады происходят из первичной почки, закладка которой происходит на 3–4 неделе эмбриогенеза, и представлены двумя типами протоков: *вольфовыми и мюллеровыми*. При развитии эмбриона женского пола мюллеровы протоки преобразуются в фаллопиевые трубы, матку и верхнюю треть влагалища, а вольфовы – атрофируются. При развитии эмбриона мужского пола имеют место обратные события: редуцируются мюллеровы протоки, а из вольфовых формируются семенные протоки и семенные пузырьки. Первичные половые клетки (гоноциты), выявляемые у эмбриона с 14-го дня развития, мигрируют через энтодерму желточного мешка в область будущих зачатков гонад и в результате митотического деления формируют там пул половых клеток. Для начальных этапов развития гонады наличие в ней гоноцитов не является строго обязательным. Но окончательная дифференцировка яичников при отсутствии первичных половых клеток либо нарушена, либо вовсе не происходит.

*Гены, контролирующие детерминацию пола у человека:*

- ✓ гены Y – хромосомы;
- ✓ гены X – хромосомы;
- ✓ гены аутосом.

### ***Роль Yхромосомы в детерминации пола***

Решающую роль в становлении пола у человека, как и вообще у всех млекопитающих, играет Y-хромосома: в случае ее отсутствия или отсутствия в ее составе детерминирующих пол генов дальнейшая дифференцировка происходит по женскому пути независимо от числа X-хромосом. Y-хромосома человека содержит всего лишь 1,6 % ДНК гаплоидного генома, тем не менее, к настоящему времени на ней идентифицированы 92 гена, характеризующихся голандрнческим типом наследования. Из всей совокупности Y-хромосомных генов пока лишь для

отдельных представителей выявлены те звенья формирования и функционирования мужской репродуктивной системы, которые детерминируются ими. Наиболее изученными генами Y-хромосомы являются следующие:

- ✓ ген *SRY* (от англ. *sex-determining region Y*), локализованный в дистальной части ее короткого плеча. Играет роль тестис-определяющего фактора TDF (от англ. *testis-determining factor*);
- ✓ локус *AZF* (от англ. *azoospermia factor*), расположен в длинном плече Y-хромосомы. Контролирует генетическую регуляцию сперматогенеза у человека.

#### *Гены X-хромосомы*

- ✓ *DAX1* (*dosage-sensitive sex reversal – adrenal hypoplasia congenita*). Картирован в коротком плече X-хромосомы. Детерминирует развитие яичников и в норме репрессируется у мужчин.
- ✓ Ген *AR*, локализован в X-хромосоме. Кодирует развитие андрогеновых рецепторов. В отсутствие рецепторов развиваются различные варианты так называемого синдрома нечувствительности к андрогенам.

#### *Гены аутосом*

- ✓ *SOX9* картирован в длинном плече хромосомы 17. Наряду с геном *SRY* детерминирует развитие яичка.
- ✓ *WT1* (*Wilm's tumor-associated gene I*). Картирован в коротком плече хромосомы 11. Необходим на бипотенциальной стадии дифференцировки гонад.
- ✓ *AMH* (Антиミュллеров гормон), или MIS-фактор (*mullerian inhibiting substance*). Картирован в коротком плече хромосомы 19. Вызывает регрессию мюллеровых протоков.
- ✓ *SFI* (*steroidogenic factor I*). Локализован в длинном плече хромосомы 9. Активирует в клетках Лейдига биосинтез тестостерона, необходимый для дифференцировки органов половой системы по мужскому типу.

### *Этапы детерминации пола*

- ✓ Первичная детерминация. Формирование из недифференцированной ткани гонады либо яичек, либо яичников.
- ✓ Вторичная детерминация. Обусловлена гормонами, которые вырабатывают яички или яичники.

Ключевым моментом первичной детерминации пола является факт формирования ХХ или ХҮ генотипа при оплодотворении, т. е. наличие или отсутствие У-хромосомы. При отсутствии У-хромосомы формируется женская особь независимо от количества X-хромосом (3–4 X-хромосомы); При наличии У – хромосомы – особь мужского пола.

Результатом первичной детерминации является формирование из недифференцированной ткани гонады либо яичек, либо яичников. На данном этапе происходит реализация эффектов генов DAX-1 и SRY, Sox-9.

**Вторичная детерминация.** В семенниках при реализации программы гена SF-1:

- ✓ клетки Сертоли синтезируют АМН (антимюллеров гормон), подавляющий развитие мюллерова протока в органы женской половой системы;
- ✓ клетки Лейдига синтезируют тестостерон, под влиянием которого из вольфова протока формируются мужские внутренние половые протоки.

В яичниках формируются фолликулярные клетки и клетки Theca, вырабатывающие эстроген, что приводит к развитию фолликулов яичников. DAX1 может быть супрессором в отношении гена SF1. Возможно, в процессе морфогенеза яичников ген DAX1 предотвращает транскрипцию гена SOX9 через репрессию транскрипции гена SF1.

### *Морфогенетическая дифференцировка половой системы человека*

- ✓ Генетический (генотип): ХХ или ХҮ.
- ✓ Гонадный: яичники или семенники.

- ✓ Гаметный: яйцеклетка или сперматозоид.
- ✓ Гормональный: эстрогены или андрогены.
- ✓ Морфологический фенотип: женский или мужской.
- ✓ Гражданский пол.
- ✓ Пол воспитания.
- ✓ Половая самоидентификация.
- ✓ Половая роль.

### Соотношение полов

Теоретически соотношение полов в момент оплодотворения должно быть близким – 1:1, так как встреча яйцеклетки со сперматозоидом, содержащим X-или Y-хромосому, равновероятна. При обследовании у человека обнаружено, что на 100 женских зигот образуется 140–160 мужских (первичное соотношение полов). Объяснить это можно тем, что сперматозоиды, содержащие Y-хромосому, легче, подвижнее и к тому же имеют больший отрицательный заряд (яйцеклетка несет положительный заряд), чем сперматозоиды, содержащие X-хромосому. Поэтому Y-содержащие сперматозоиды чаще оплодотворяет яйцеклетку. К моменту рождения на 100 девочек приходится 103–105 мальчиков (вторичное соотношение полов). Это объясняется большей жизнестойкостью женских зигот, гемизиготностью мужских зигот и чужеродностью для материнского организма мужской зиготы (белков, кодируемых гонадическими генами). На вторичное соотношение полов влияет ряд факторов. Так, у молодых женщин (18–20 лет) на 100 девочек рождается 120 мальчиков, у более зрелого возраста рожениц (38–40 лет) на 100 девочек – 90 мальчиков. У первородящих женщин чаще бывают мальчики. При наличии токсикозов беременности и стрессовых воздействий на материнский организм чаще рождаются девочки. К 20 годам на 100 девушек приходится 100 юношей, к 50 годам – на 100 женщин 85 мужчин, а к 85 годам – на 100 женщин 50 мужчин (третичное соотношение полов).

Отсюда напрашивается вывод о большой жизнестойкости женского организма, что объясняется наряду с другими причинами мозаицизмом женского организма по половым хромосомам.

**Гермафродитизм** – наличие у одной особи признаков мужского и женского пола. При этом в одном организме образуются как женские половые клетки (яйцеклетки), так и мужские (сперматозоиды). Различают естественный гермафродитизм, присущий различным видам животных и растений (однодомность) и аномальный (патологический) гермафродитизм нормально раздельнополых животных.

Гермафродитизм достаточно широко распространён в природе – как в растительном мире (в этом случае обычно используются термины однодомность или многодомность), так и среди животных. Большая часть высших растений являются гермафродитами. У животных гермафродитизм распространен, прежде всего, среди беспозвоночных – ряда кишечнополостных, подавляющего большинства плоских, некоторых кольчатых и круглых червей, моллюсков, ракообразных (в частности, большинства видов усоногих раков) и насекомых (кокциды). Среди позвоночных гермафродитами являются многие виды рыб, причём наиболее частый гермафродитизм у рыб, населяющих коралловые рифы.

При *естественном гермафродитизме* особь способна производить как мужские, так и женские гаметы, при этом возможна ситуация, когда способностью к оплодотворению обладают оба типа гамет (функциональный гермафродитизм), либо только один тип гамет (афункциональный гермафродитизм).

Гермафродитизм является одной из разновидностей полового размножения: организмы-гермафродиты производят мужские и женские гаметы, слияние которых образует зиготу в половом процессе. Поскольку основным эволюционным преимуществом полового размножения является рекомбинация генетического материала родительских особей при перекрёстном

оплодотворении (экзогамии), в ходе эволюции у большинства видов выработались различные формы гермафродитизма, предотвращающие самооплодотворение (автогамию), однако у многих водорослей, грибов и цветковых растений, а в животном мире – среди гельминтов (паразитических червей) самооплодотворение достаточно распространено.

При синхронном гермафродизме особь способна одновременно продуцировать и мужские, и женские гаметы. В растительном мире такая ситуация зачастую приводит к самооплодотворению, встречающемуся у многих видов грибов, водорослей и цветковых растений (самоопыление у самофертильных растений). В животном мире самооплодотворение при синхронном гермафродизме встречается у гельминтов, гидр и моллюсков, а также некоторых рыб (*Rivulus marmoratus*). Однако в большинстве случаев автогамия предотвращается строением половых органов, при котором перенос собственных сперматозоидов в женские половые органы особи физически невозможен (моллюски, в частности, аплизии, ресничные черви), либо невозможностью слияния собственных дифференцированных гамет в жизнеспособную зиготу (некоторые асцидии). Соответственно, при экзогамном синхронном гермафродизме наблюдается два типа копулятивного поведения: взаимное оплодотворение, при котором обе копулирующие особи играют роль одновременно самцов и самок (наиболее часто среди беспозвоночных, в качестве примера можно привести дождевых червей, виноградных улиток) последовательное оплодотворение – одна из особей играет роль самца, а другая самки; взаимного оплодотворения в этом случае не происходит (например, у окуневых рыб родов *Hoploletrus* и *Serranus*).

В случае последовательного гермафродитизма (дихогамии) особь последовательно продуцирует мужские либо женские гаметы, при этом происходит либо последовательная активация гонад мужского и женского типов, либо смена фенотипа,

ассоциированного с полом целиком. Дихогамия может проявляться как в пределах одного репродуктивного цикла, так и в течение жизненного цикла особи, при этом репродуктивный цикл может начинаться либо с мужской (протандрия), либо с женской (протогиния). У растений, как правило, распространён первый вариант – при образовании цветков пыльники и рыльца созревают неодновременно. Таким образом, с одной стороны предотвращается самоопыление и, с другой стороны, за счёт неодновременности времени цветения различных растений в популяции, обеспечивается перекрёстное опыление. В случае животных чаще всего происходит смена фенотипа, то есть смена вторичных половых признаков. Ярким примером являются многие виды, большинство которых являются обитателями коралловых рифов.

*Патологический гермафродитизм* наблюдается во всех группах животного мира, в том числе у высших позвоночных животных и человека.

Гермафродитизм у людей является патологией сексуальной детерминации на генетическом или гормональном уровнях. Различают истинный и ложный гермафродитизм.

*Истинный гермафродитизм* характеризуется овотестисом: одновременным наличием мужских и женских половых желез; морфология половых органов при этом носит переходный характер от женского к мужскому типу.

*Ложный гермафродитизм* имеет место, когда налицо противоречие между внутренними (хромосомными и гонадными) и внешними (строение половых органов) признаками пола (бисексуальное развитие).

Соматические признаки особей, обусловленные полом, подразделяются на 3 категории:

- ✓ ограниченные полом признаки;
- ✓ контролируемые полом признаки;
- ✓ сцепленные с половыми хромосомами признаки.

Развитие *ограниченных полом признаков* обусловлено генами, расположенными в аутосомах обоих полов, но проявляются они только у особей одного пола. Например, гены яйценоскости имеются у кур и петухов, но проявляются только у кур. Аналогично наследуются гены молочности у крупного рогатого скота и лактации (образования молока в молочных железах) и некоторые болезни (например, ген подагры проявляется только у мужчин и пенетрантность его составляет 20 %, а у женщин, как правило, он не проявляется). Такое явление обусловлено воздействием соответствующих половых гормонов.

Развитие *контролируемых полом признаков* обусловлено генами, также расположенными в аутосомах обоего пола, но степень и частота их проявления (экспрессивность и пенетрантность) различная у особей разного пола. Это особенно заметно у гетерозигот, у которых происходит сдвиг доминантности. Так наследуются у человека нормальный рост волос и облысение.

Признаки, развитие которых обусловлено генами, расположенными в половых хромосомах, называются сцепленными с половыми хромосомами (*гоносомное наследование*). X-хромосома по своим размерам значительно больше Y-хромосомы.

У X- и Y-хромосом имеются небольшие гомологичные участки. Но в X-хромосоме есть также большой участок, которому нет гомологичного в Y-хромосоме. Аналогичный участок, но значительно меньший, имеется и в Y-хромосоме.

Признаки, развитие которых детерминируют гены, расположенные в негомологичном участке X-хромосомы, называются *X-сцепленными* (сцепленными с полом). Таких признаков для человека около 200, например, они могут быть доминантными (коричневый цвет зубной эмали, витамин D устойчивый рахит) и рецессивными (нормальное цветовое зрение и дальтонизм, нормальная свертываемость крови и гемофилия, нормальный рост зубов и их полное отсутствие, нормальное развитие потовых желез и их атрофия др.)

Голандские признаки детерминируются генами, расположеными в негомологичном участке Y-хромосомы. Они проявляются фенотипически только у мужчин. Таких генов описано шесть, например, ген ихтиоза, перепонок между пальцами на ногах, роста волос в наружных слуховых проходах, на ушных раковинах, на средних фалангах пальцев рук и др.

## ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ АУДИТОРНОЙ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

### *Алгоритм решения генетической задачи*

**Задача № 1.** Классическая гемофилия передается как рецессивный, сцепленный с X-хромосомой признак. Мужчина, больной гемофилией, женится на женщине, не имеющей этого заболевания. У них рождаются нормальные дочери и сыновья, которые вступают в брак со здоровыми лицами. Обнаружится ли у внуков вновь гемофилия, и какова вероятность появления больных в семье дочери и сына?

Оформляем условие задачи в виде табл. 9:

Таблица 9

Признак	Ген	Генотип
Норма	X <sup>H</sup>	X <sup>H</sup> X <sup>H</sup> X <sup>H</sup> X <sup>h</sup> X <sup>H</sup> Y
Гемофилия	X <sup>h</sup>	X <sup>h</sup> Y

Решение.

1.  $P_1 X^H X^H \times X^h Y$   
 G:  $\bigcirc X^H \quad \bigcirc X^h \quad \bigcirc Y$   
 F<sub>1</sub>:  $X^H X^h \quad X^H Y$

здрава    здоров  
(носительница)

2.  $P_2 X^H X^h \times X^H Y$   
 G:  $\bigcirc X^H \quad \bigcirc X^h \quad \bigcirc X^H \quad \bigcirc Y$   
 F<sub>2</sub>:  $X^H X^H \quad X^H Y \quad X^H X^h \quad X^h Y$   
 здорова    здоров    здорова    гемофилик

**Тип задачи:** наследование признака, сцепленного с полом.

**Ответ.** В браке дочерей, носительниц гена гемофилии, со здоровыми мужьями 50 % внуков, представителей мужского пола, будут больны гемофилией. У сыновей все дети здоровы.

### **Ситуационные задачи для самостоятельной работы**

**Задача № 2.** Гипоплазия эмали наследуется как сцепленный с X-хромосомой доминантный признак. В семье, где оба родителя страдали отмеченной аномалией, родился сын с нормальными зубами. Каким будет второй сын?

**Задача № 3.** У человека классическая гемофилия наследуется как сцепленный с X-хромосомой рецессивный признак. Альбинизм обусловлен аутосомным рецессивным геном. У одной супружеской пары, нормальной по этим двум признакам, родился сын с обеими аномалиями. Какова вероятность того, что у второго сына в этой семье проявятся также обе аномалии одновременно?

**Задача № 4.** Мужчина, страдающий дальтонизмом и глухотой, женился на женщине, нормальной по зрению и хорошо слышащей. У них родились сын глухой и дальтоник и дочь – дальтоник, но с хорошим слухом. Определите вероятность рождения в этой семье дочери с обеими аномалиями, если известно, что дальтонизм и глухота передаются как рецессивные признаки, но дальтонизм сцеплен с X-хромосомой, а глухота – аутосомный признак.

**Задача № 5.** У человека дальтонизм обусловлен сцепленным с X-хромосомой рецессивным геном. Талассемия наследуется как аутосомный доминантный признак и наблюдается в двух формах: у гомозигот – тяжелая, часто смертельная, у гетерозигот – менее тяжелая. Женщина с нормальным зрением, но с легкой формой талассемии в браке со здоровым мужчиной, но дальтоником, имеет сына дальтоника с легкой

формой талассемии. Какова вероятность рождения следующего сына без аномалий?

**Задача № 6.** Гипертрихоз передается через Y-хромосому, а полидактилия – как доминантный аутосомный признак. В семье, где отец имел гипертрихоз, а мать – полидактилию, родилась нормальная в отношении обоих признаков дочь. Какова вероятность того, что следующий ребенок в этой семье будет также без обеих аномалий?

**Задача № 7.** Женщина правша с карими глазами и нормальным зрением выходит за мужчину правшу, голубоглазого и дальтоника. У них родилась голубоглазая дочь левша и дальтоник. Какова вероятность того, что следующий ребенок в этой семье будет левшой и страдать дальтонизмом, если известно, что карий цвет глаз и умение владеть преимущественно правой рукой – доминантные аутосомные несцепленные между собой признаки, а дальтонизм – рецессивный, сцепленный с X-хромосомой признак? Какой цвет глаз возможен у больных детей?

**Задача № 8.** В семье, где жена имеет I группу крови, а муж – IV, родился сын дальтоник с III группой крови. Оба родителя различают цвета нормально. Определите вероятность рождения здорового сына и его возможные группы крови. Дальтонизм наследуется как рецессивный, сцепленный с X-хромосомой признак.

**Задача № 9.** У родителей со II группой крови родился сын с I группой крови и больной гемофилией. Оба родителя не страдают этой болезнью. Определите вероятность рождения второго ребенка здоровым и его возможные группы крови. Гемофилия наследуется как рецессивный, сцепленный с X-хромосомой признак.

**Задача № 10.** Одна из форм агаммаглобулинемии наследуется как аутосомно-рецессивный, а другая – как рецессивный, сцепленный с X-хромосомой признак. Определите вероятность рождения больных детей в семье, где известно, что мать гетерозиготна по обеим парам генов, а отец здоров и имеет лишь доминантные гены анализируемых аллелей.

## ТЕМА 5

### Сцепленное наследование. Хромосомная теория наследственности

**ЦЕЛЬ.** Знать положения хромосомной теории наследственности. На основании положений хромосомной теории уметь прогнозировать проявление нормальных и патологических признаков в потомстве.

#### **Перечень знаний и практических навыков**

1. Знать основные положения хромосомной теории.
2. Знать сущность полного и неполного сцепления генов.
3. Уметь моделировать процесс кроссинговера.
4. Уметь решать задачи, позволяющие моделировать полное и неполное сцепление генов.

#### **Основные понятия и термины современной генетики**

*Группа сцепления* – гены, локализованные в одной хромосоме и наследующиеся совместно. Количество групп сцепления соответствует гаплоидному набору хромосом.

*Сцепленное наследование* – наследование признаков, гены которых локализованы в одной хромосоме. Сила сцепления между генами зависит от расстояния между ними: чем дальше гены располагаются друг от друга, тем выше частота кроссинговера и наоборот.

*Полное сцепление* – разновидность сцепленного наследования, при которой гены анализируемых признаков располагаются так близко друг к другу, что кроссинговер между ними становится невозможным.

*Неполное сцепление* – разновидность сцепленного наследования, при которой гены анализируемых признаков располагаются на некотором расстоянии друг от друга, что делает возможным кроссинговер между ними.

*Независимое наследование* – наследование признаков, гены которых локализованы в разных парах гомологичных хромосом.

*Некроссоверные гаметы* – гаметы, в процессе образования которых кроссинговер не произошел.

*Кроссоверные гаметы* – гаметы, в процессе образования которых произошел кроссинговер. Как правило, кроссоверные гаметы составляют небольшую часть от всего количества гамет.

*Нерекомбинанты* – гибридные особи, у которых такое же сочетание признаков, как и у родителей.

*Рекомбинанты* – гибридные особи, имеющие иное сочетание признаков, чем у родителей.

Под сцеплением генов генетики понимают совместное наследование генов, локализованных в одной хромосоме. Независимо (как это было в опытах Г. Менделя) неаллельные гены ведут себя только в том случае, если они находятся в негомологичных хромосомах. Тогда их поведение объясняется независимым расхождением и свободной комбинаторикой негомологичных хромосом в мейозе.

Впервые сцепленное наследование признаков обнаружили У. Бэтсон и Р. Пеннет у душистого горошка *Lathyrus odoratus* при изучении наследования окраски цветка и формы пыльцевых зерен.

Классическими опытами по анализу сцепленного наследования были эксперименты Т. Моргана, исследовавшего закономерности наследования мутаций *black* (*b* – черное тело) и *vestigial* (*v* – редуцированные крылья) у *D. melanogaster*. Скрещивая мушку дрозофилу с серым телом и нормальными крыльями с мушкой, имеющей темную окраску тела и зачаточные крылья, в первом поколении Морган получал гибриды, имеющие серое тело и нормальные крылья. Ген, определяющий серую окраску брюшка, доминирует над темной окраской, а ген, обуславливающий развитие нормальных крыльев, – над геном редуцированных крыльев (рис. 29).

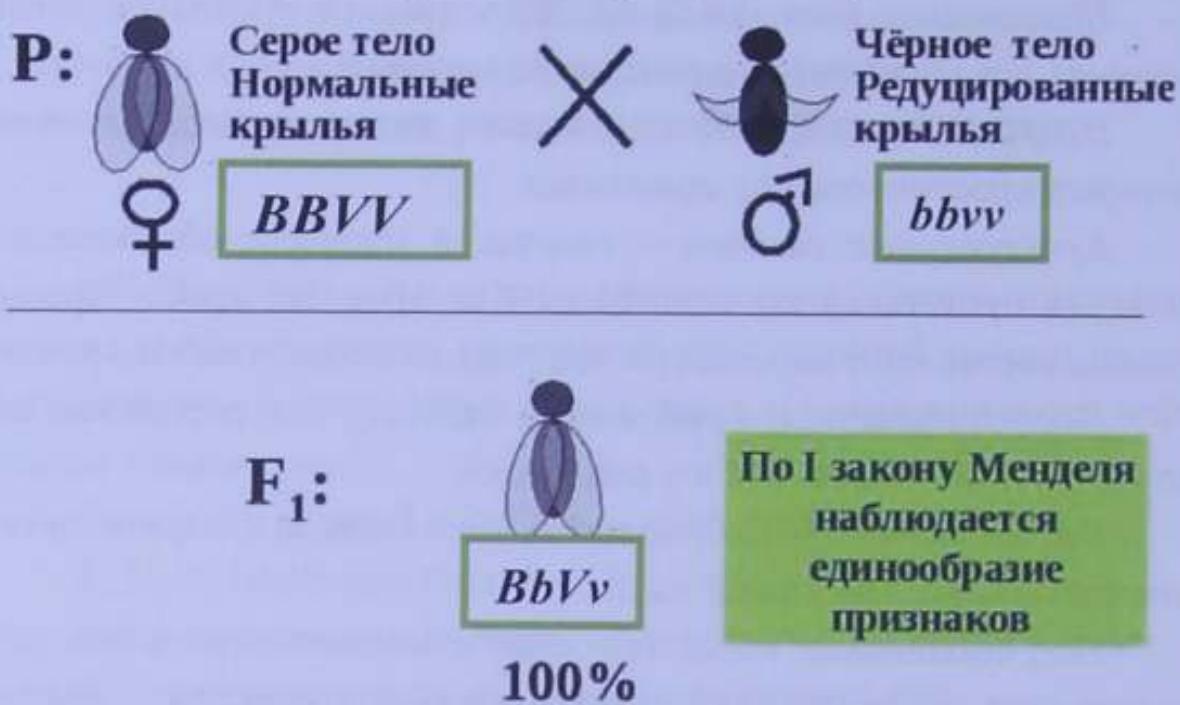


Рис. 29. Опыты Моргана. Первая серия опытов

При проведении анализирующего скрещивания самки F<sub>1</sub> с самцом, имевшим рецессивные признаки, теоретически ожидалось получить потомство с комбинациями этих признаков в соотношении 1:1:1:1 (рис. 30).

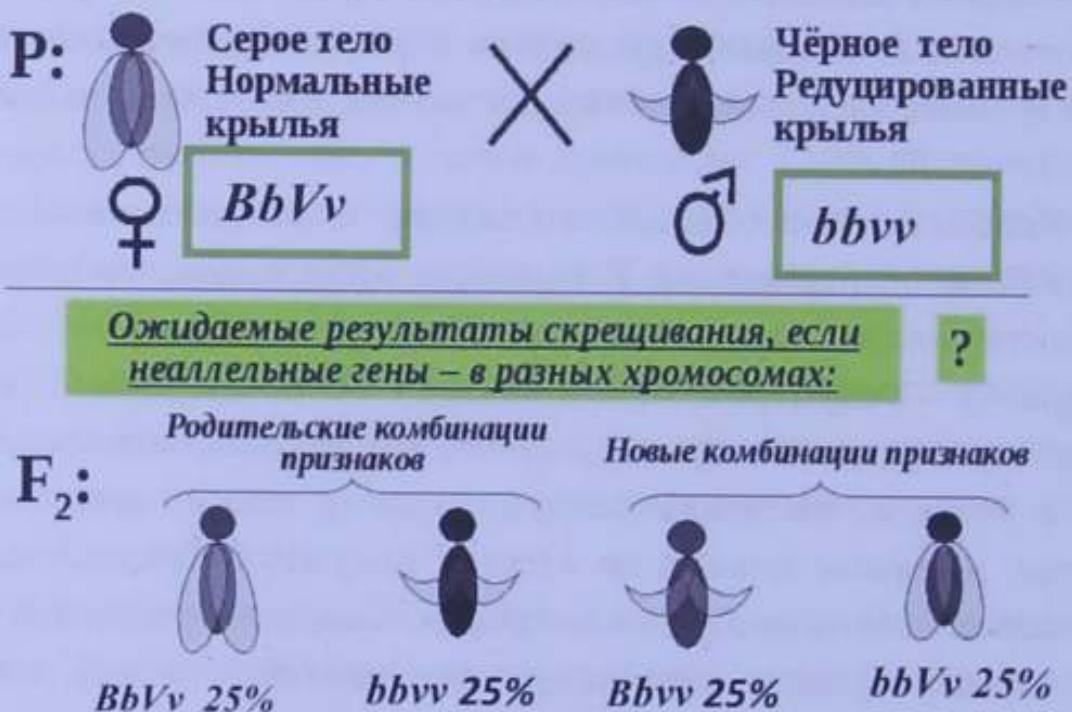


Рис. 30. Опыты Моргана. Анализирующее скрещивание (ожидаемые результаты)

Однако в потомстве явно преобладали особи с признаками родительских форм (41,5 % – серые длиннокрылые и 41,5 % – черные с зачаточными крыльями), и лишь незначительная часть мушек имела иное, чем у родителей, сочетание признаков (8,5 % – черные длиннокрылые и 8,5 % – серые с зачаточными крыльями) (рис. 31).



Рис. 31. Анализирующее скрещивание (реальные результаты)

Такие результаты могли быть получены только в том случае, если гены, отвечающие за окраску тела и форму крыльев, находятся в одной хромосоме. В данном скрещивании должны были получиться две группы особей, повторяющие признаки родительских форм, так как материнский организм должен образовывать гаметы только двух типов –  $BV$  и  $bv$ , а отцовский – один тип –  $bv$ . Следовательно, в потомстве должны образовываться две группы особей, имеющих генотип  $BBVV$  и  $bbvv$ . Однако в потомстве появляются особи (в незначительном количестве) с перекомбинированными признаками, то есть имеющие генотип  $bbVv$  и  $Bbvv$ . Для того чтобы объяснить это, необходимо

вспомнить механизм образования половых клеток – мейоз. В профазе первого мейотического деления гомологичные хромосомы коньюгируют, и в этот момент между ними может произойти обмен участками. В результате кроссинговера в некоторых клетках происходит обмен участками хромосом, появляются гаметы  $bV$  и  $Bv$ , и, как следствие, в потомстве образуются четыре группы фенотипов, как при свободном комбинировании генов. Но, поскольку кроссинговер происходит при образовании небольшой части гамет, числовое соотношение фенотипов не соответствует соотношению 1:1:1:1.

### Кроссинговер

Опираясь на наблюдения Ф. Янсенса (1909), обнаружившего в мейозе хиазмы, Т. Морган постулировал, что гены  $b$  и  $v$  локализованы в одной хромосоме, и в потомстве анализирующего скрещивания особи  $Bvv$  и  $bbVv$  появились в результате перекреста гомологичных хромосом и обмена участками между генами  $b$  и  $v$ . Процесс перекреста был назван *кроссинговером*. Отсутствие рекомбинантных потомков в потомстве самцов объясняется тем, что у дрозофилы при сперматогенезе кроссинговер не происходит. Таким образом, описанный эксперимент Моргана и его сотрудников позволил сделать вывод о соответствии групп сцепления и хромосом и явился генетическим доказательством кроссинговера. Кроссинговер проявляется как неполное сцепление.

### Механизм кроссинговера

- ✓ Кроссинговер между несестринскими хроматидами происходит в мейозе на стадии четырех нитей.
- ✓ В каждой точке обмена происходит разрыв и воссоединение только двух из четырех хроматид (рис. 32).
- ✓ Из четырех продуктов мейоза две хроматиды являются рекомбинантными, две другие сохраняют родительские комбинации генов.

✓ На участке между генами может происходить два и больше обменов, если гены достаточно далеко отстоят друг от друга. Во множественных обменах могут участвовать две, три и четыре хроматиды. Если гены расположены так далеко друг от друга, что вероятность обмена между ними равна 100 %, то 50 % гамет будет нести хромосомы с родительской комбинацией генов (*некроссоверные*), а 50 % будут *кроссоверными*, с новой комбинацией генов, и в потомстве будет обнаруживаться соотношение 1:1:1:1. Таким образом, обнаруживаемая частота рекомбинации между двумя генами не превышает 50 %, даже если между генами происходят и множественные обмены.

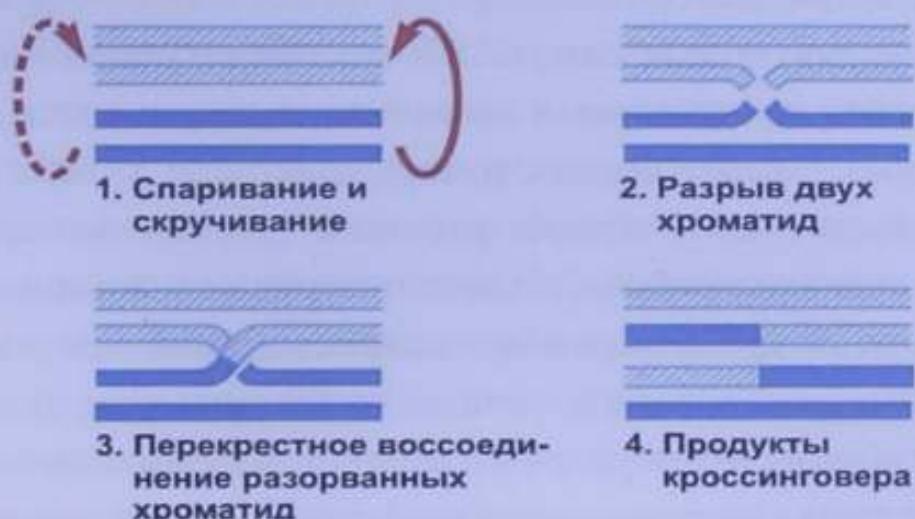


Рис. 32. Схема кроссинговера

А. Стерлевант предположил, что *частота кроссинговера между генами, локализованными в одной хромосоме, может служить мерой расстояния между ними: чем выше частота кроссинговера, выражаемая отношением числа кроссоверных особей к общему числу особей в потомстве анализирующего скрещивания, тем больше расстояние между генами.*

Расстояние между генами измеряется в *мортганидах* – условных единицах, соответствующих проценту кроссоверных гамет или проценту рекомбинантов. Например, расстояние между генами серой окраски тела и длинных крыльев (также черной

окраски тела и зачаточных крыльев) у дрозофилы равно 17 %, или 17 морганидам.

Изучение относительного расстояния между генами позволило Стертеванту сделать вывод о линейном расположении генов в хромосомах.

Морган предположил, что кроссинговер между двумя генами может происходить не только в одной, но и в двух и даже большем числе точек (двойной, тройной и т. д.). Четное число перекрестов между двумя генами не приведет к их перемещению из одной гомологичной хромосомы в другую, поэтому расстояние между этими генами, определенное по числу кроссинговеров, снижается.

*Неравный кроссинговер.* Обычно обмен участками между хроматидами гомологичных хромосом осуществляется в строго идентичных, тождественных точках. Благодаря этому при перекресте происходит обмен равными участками хромосом. В очень редких случаях наблюдаются разрывы в несимметричных точках, и хроматиды обмениваются неравными участками. Такое явление называют неравным кроссинговером. Вследствие неравного кроссинговера участок одной из гомологичных хромосом может удвоиться или утроиться, а в противоположной хромосоме образуется его нехватка.

*Соматический кроссинговер.* Известно, что гомологичные хромосомы в профазе митоза обычно не вступают в синаптическую связь, а располагаются отдельно и независимо друг от друга. В то же время описаны случаи, когда наблюдается митотическая конъюгация гомологичных хромосом и рекомбинация между несестринскими хроматидами.

#### *Факторы, влияющие на частоту кроссинговера*

Кроссинговер представляет собой один из регулярных генетических процессов, контролируемых многими генами как непосредственно, так и через физиологическое состояние клеток во время мейоза или митоза.

*Гомо- и гетерогаметный пол.* Для абсолютного большинства высших эукариот характерна примерно одинаковая частота кроссинговера как у гомогаметного, так и гетерогаметного пола. Однако есть виды, у которых кроссинговер отсутствует у особей гетерогаметного пола (например, у самцов дрозофилы и самок тутового шелкопряда), в то время как у особей гомогаметного пола он протекает нормально. При этом частота митотического кроссинговера у самцов и самок этих видов практически одинакова, что указывает на различные механизмы генетического контроля рекомбинации в *половых и соматических клетках*.

*Структура хроматина.* На частоту перекреста в разных участках хромосомы влияет распределение гетерохроматиновых и эухроматиновых районов. В областях конститутивного гетерохроматина (в прицентромерных и теломерных районах хромосом) частота кроссинговера снижена, поэтому расстояние между генами в этих участках, определенное по частоте кроссинговера, может не соответствовать действительному.

*Функциональное состояние организма.* Частота кроссинговера зависит от возраста организма. Так, у дрозофилы максимальная частота кроссинговера наблюдается в первые 10 дней жизни, в следующие 10 дней наблюдается ее снижение, а после трех недель жизни – вновь подъем частоты рекомбинации. Можно предположить, что функциональное состояние организма влияет на течение различных стадий мейоза, т. к. степень спирализации хромосом, скорость прохождения различных стадий профазы может в сильной степени зависеть от физиологического состояния клеток.

*Генотип.* У разных видов обнаружены гены, изменяющие частоту кроссинговера. Они могут, как увеличивать, так и уменьшать частоту этого события. В качестве запирателей перекреста выступают также хромосомные перестройки, в частности, инверсии и транслокации, так как они затрудняют нормальную конъюгацию хромосом в зиготене. У дрозофилы обнаружен

так называемый интрахромосомный эффект перестроек на частоту кроссинговера. Если в хромосоме, несущей инверсию, частота кроссинговера снижается, то в другой негомологичной структурно нормальной хромосоме частота кроссинговера возрастает.

*Экзогенные факторы.* На частоту рекомбинации могут влиять различные факторы внешней среды: температура, ионизирующие излучения, концентрация солей, химические мутагены, лекарства, гормоны. При большинстве указанных воздействий частота кроссинговера повышается. По частоте различных типов рекомбинаций (мейотический и митотический кроссинговер, сестринские хроматидные обмены) можно судить о мутагенном действии лекарственных препаратов, канцерогенов, антибиотиков и т. д.

Результатом исследований Т. Моргана стало создание им *хромосомной теории наследственности*.

1. Гены располагаются в хромосомах; различные хромосомы содержат неодинаковое число генов; набор генов каждой из негомологичных хромосом уникален.
2. Каждый ген имеет определенное место (локус) в хромосоме; в идентичных локусах гомологичных хромосом находятся аллельные гены.
3. Гены расположены в хромосомах в определенной линейной последовательности.
4. Гены, локализованные в одной хромосоме, наследуются совместно, образуя группу сцепления; число групп сцепления равно гаплоидному набору хромосом и постоянно для каждого вида организмов.
5. Сцепление генов может нарушаться в процессе кроссинговера, что приводит к образованию рекомбинантных хромосом; частота кроссинговера зависит от расстояния между генами: чем больше расстояние, тем больше величина кроссинговера.
6. Каждый вид имеет характерный только для него набор хромосом – кариотип.

# ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ АУДИТОРНОЙ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

## *Алгоритм решения генетических задач*

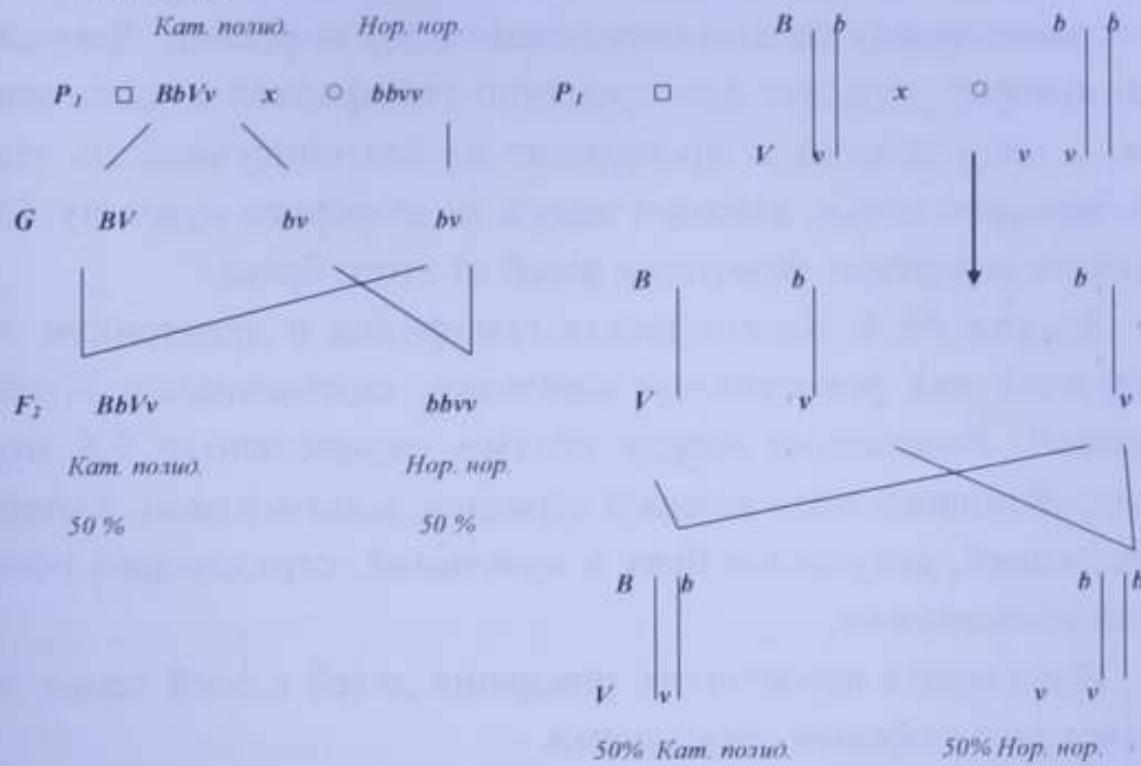
**Задача № 1.** Катаракта и полидактилия у человека обусловлены доминантными аутосомными, тесно сцепленными генами. Однако сцепленными могут быть не обязательно гены указанных аномалий, но и ген катаракты с геном нормального строения кисти и наоборот. Каким законом  $v$  пользуются при решении задачи? Какое потомство можно ожидать в семье, где муж нормален, жена гетерозиготна по обоим признакам, известно, что мать жены также страдала обеими аномалиями, а отец ее был нормален?

Оформляем условие задачи в виде табл. 10.

*Таблица 10*

Признак	Ген	Генотип
Катаракта	B	BB, Bb
Нормальное зрение	b	bb
Полидактилия	V	VV Vv
Норма	v	VV

### Решение



**Тип задачи.** Наследование признаков при полном сцеплении генов.

**Ответ.** Вероятность одновременного появления катаракты и полидактилии у детей составляет 50 %, здоровых детей – 50 %.

### **Ситуационные задачи для самостоятельной работы**

**Задача № 2.** У человека локус резус-фактора сцеплен с локусом, определяющим форму эритроцитов, и находится от него на расстоянии 3 морганид. (К. Штерн, 1965 г.). Резус-положительность и эллиптоцитоз (эритроциты эллиптической формы) определяются доминантными аутосомными генами. Один из супругов гетерозиготен по обоим признакам. При этом резус-положительность он унаследовал от одного родителя, а эллиптоцитоз – от другого. Второй супруг резус-отрицателен и имеет нормальные эритроциты.

Какие дети и в каком процентном соотношении могут родиться в этой семье?

**Задача № 3.** Классическая гемофилия и дальтонизм наследуются как рецессивные признаки, сцепленные с X-хромосомой. Расстояние между генами определено в 9,8 морганид. Девушка, отец которой страдает одновременно гемофилией и дальтонизмом, а мать здорова и происходит из благополучной по этим заболеваниям семьи, выходит замуж за здорового мужчину. Определите вероятные фенотипы детей от этого брака.

**Задача № 4.** Классическая гемофилия и дальтонизм наследуются как рецессивные признаки, сцепленные с X-хромосомой. Расстояние между генами определено в 9,8 морганид. Женщина, мать которой страдала дальтонизмом, а отец – гемофилией, вступает в брак с мужчиной, страдающим обоими заболеваниями.

Определите вероятность рождения детей в этой семье одновременно с обеими аномалиями.

**Задача № 5.** Ген цветовой слепоты (далтонизм) и ген ночной слепоты, наследующиеся через X-хромосому, находятся на расстоянии 50 морганий друг от друга (К. Штерн, 1965 г.). Оба признака рецессивные. Определите вероятность рождения детей одновременно с обеими аномалиями в семье, где жена имеет нормальное зрение, но мать ее страдала ночной слепотой, а отец – цветовой слепотой, муж же нормален в отношении обоих признаков.

## ТЕМА 6

# Изменчивость. Рекомбинации. Модификации

**ЦЕЛЬ.** Обосновать роль наследственности и среды в формировании фенотипа. Уметь оценивать степень и характер изменчивости, используя методы вариационной статистики.

### **Перечень знаний и практических навыков**

1. Знать основные формы изменчивости.
2. Знать цитологические и молекулярные основы рекомбинаций и модификаций.
3. Уметь оценивать роль рекомбинаций в формировании генетической гетерогенности в популяциях.
4. Иметь представление об экспрессивности и пенетрантности.
5. Уметь решать ситуационные задачи на пенетрантность.
6. Овладеть методом вариационной статистики.

**Изменчивость** – свойство живых организмов приобретать новые признаки.

### **Классификация форм изменчивости**

В отечественной традиции выделяют следующие формы изменчивости:

*Генотипическая (наследственная):*

- ✓ Комбинативная;
- ✓ Мутационная.

*Модификационная (ненаследственная).*

Все данные формы изменчивости рассматриваются в одном разделе генетики.

В западной традиции эти явления чаще рассматриваются в самостоятельных разделах: «Рекомбинации», «Модификации», «Мутации». Понятие «изменчивость» употребляется обычно в рамках эволюционной теории.

**Рекомбинация** – процесс обмена генетическим материалом путем разрыва и соединения разных молекул. Предпосылкой для возникновения рекомбинаций является гетерозиготность организма по одному или более генам.

Рекомбинация возникает у прокариот и эукариот разными путями.

У прокариот – *конъюгация, трансформация и трансдукция*.

У эукариот гетерозиготность обеспечивается диплоидностью генома, а сама рекомбинация может происходить как в половых, так и в соматических клетках.

Результатом рекомбинации в конечном итоге является перенос участков ДНК с одной молекулы на другую. В случае рекомбинации этот перенос – взаимный, а при нерекомбинации – односторонний.

*Типы рекомбинации:*

- ✓ общая;
- ✓ сайт-специфическая;
- ✓ незаконная.

*Общая рекомбинация* – происходит между гомологичными последовательностями ДНК. Рекомбинация между гомологичными хроматидами в мейозе.

*Сайт-специфическая рекомбинация* – затрагивает молекулы ДНК, характеризующиеся ограниченным структурным сходством.

Наблюдается при интеграции фагового генома в бактериальную хромосому.

*Незаконная рекомбинация* – происходит во время транспортировки, не основанной на гомологии последовательностей ДНК.

**Комбинативная рекомбинация (изменчивость)** – процесс формирования новых комбинаций генов.

*Источники комбинативной изменчивости:*

- ✓ кроссинговер в профазе I (рекомбинация сцепленных генов);

- ✓ независимое расхождение хромосом в анафазе I мейотического деления (рекомбинация несцепленных генов хромосом);
- ✓ оплодотворение (формирование новых генотипов).

### **Молекулярные механизмы рекомбинаций**

Профаза первого деления мейоза – единственный момент, когда гомологичные хромосомы образуют комплекс друг с другом, что является условием, необходимым для осуществления рекомбинации. Можно полагать, что именно в обеспечении рекомбинации и состоит суть синапса – временной структуры, которая формируется на стадии зиготены и разрушается в диплотене. Существует очень правдоподобная, но до настоящего времени не всеми исследователями разделяемая гипотеза, что хиазмы представляют собой места прохождения рекомбинаций – ведь количество тех и других примерно совпадает. Это позволяет локализовать время происхождения процесса рекомбинаций, и считать, что даже на стадии диакинеза в местах рекомбинации хромосомы все еще остаются связанными посредством нитей ДНК.

### **Модели рекомбинаций**

**Модель Холидея** (1964 г.). Робин Холидей считал, что необходимым этапом рекомбинации является конъюгация с образованием бивалентов, при которой может происходить обмен генетическим материалом. Процесс рекомбинации начинается с образования двух одноцепочечных разрывов в разных молекулах ДНК. В основе модели лежит принцип «разрыв – воссоединение» пар гомологичных молекул ДНК.

**Модель Мезельсона-Реддинга** (середина 70-х). М. Мезельсон и К. Реддинг модифицировали модель Холидея, которая подразумевает симметричный обмен участками. Согласно этой модели существует также и ассиметричный обмен цепями, наблюдаемый у ряда грибов *Ascomycetes*. Мезельсон и Реддинг

предположили, что в начале рекомбинации рекомбинантный участок формируется не на двух, а только одной молекуле ДНК.

**Модель Жостака** (*двуцепочечный разрыв – репарация*). Подразумевает не одноцепочечный, а двухцепочечный разрыв в одной из хромосом. Принято считать, что любое повреждение, затрагивающее сестринские хроматиды одной хромосомы чрезвычайно опасно, поскольку при отсутствии репарации может приводить к генетической нестабильности, хромосомным перестройкам и гибели клеток. Однако двухцепочечные разрывы ДНК постоянно возникают в процессе нормальной жизнедеятельности клеток. У дрожжей они играют ключевую роль в инициации мейотической рекомбинации.

**Сайт-специфическая рекомбинация.** Рекомбинация между молекулами ДНК, имеющими небольшие участки гомологии. Впервые этот механизм был изучен при взаимодействии фага  $\lambda$  и кольцевой ДНК *E. coli*. Интеграция и вырезание фага всегда происходит в области общей гомологии ДНК фага и бактерии размером 15 п.н., играет важную роль в процессе образования антител.

**Незаконная рекомбинация.** Происходит во время транспозиции, не основанной на гомологии последовательностей ДНК.

**Транспозиции** – процесс перемещения МГЭ (мигрирующих генетических элементов). МГЭ могут перемещаться в пределах генома и переходить из генома в геном. Они могут встраиваться в различные сайты хромосом эукариот, ДНК и плазмид прокариот. МГЭ могут стимулировать хромосомные перестройки, изменять экспрессию соседних генов. Все вирусы представляют собой «мобильные гены». Вирусы, плазмиды, транспозоны можно рассматривать в русле единого явления в эволюции генетической системы. Все эти структуры не только сами по себе способны перемещаться по геному, но и могут «перетаскивать» соседние участки генома клетки-хозяина – это явление трансдукции. Трансдукция послужила основой для гипотезы «горизонтального переноса генов».

**Горизонтальный перенос генов.** Недавно получены данные, свидетельствующие о том, что гены могут переходить от одного эукариотического организма к другому и даже от эукариот к прокариотам, хотя это происходит крайне редко. Вероятно, ведущая роль в этом процессе принадлежит вирусам. В настоящее время широко обсуждается роль ретровирусов, способных включить свой геном в геном хозяина, а затем, после обратной транскрипции, перенести в новую клетку информацию от предыдущего хозяина. Если горизонтальный перенос генов возможен, то существуют пути эволюции, ранее считавшиеся невозможными для эукариот.

Случайная встреча гамет при оплодотворении приводит к тому, что среди особей вида практически невозможно появление двух генотипически одинаковых организмов. Достигаемое с помощью описанных процессов генотипическое разнообразие особей предполагает наследственные различия между ними на базе общего видового генома.

Таким образом, геном как высший уровень организации наследственного материала благодаря мейозу и оплодотворению сохраняет свои видовые характеристики. Одновременно эти же процессы обеспечивают индивидуальные наследственные различия особей, в основе которых лежит рекомбинация генов и хромосом, т. е. комбинативную изменчивость. Комбинативная изменчивость, проявляющаяся в генотипическом разнообразии особей, повышает выживаемость вида в изменяющихся условиях его существования.

**Модификации** – изменения в организме, связанные с изменением фенотипа вследствие влияния окружающей среды и носящие, в большинстве случаев, адаптивный характер. Генотип при этом не изменяется.

#### *Виды модификаций*

**Адаптивные модификации** – ненаследуемые изменения, способствующие адаптации организма.

*Морфозы* – случайные неадаптивные изменения под воздействием определенных факторов. Степень выраженности морфоза усиливается при увеличении дозы действующего агента. Чаще всего морфозы выражаются в виде уродств – отклонений от нормы реакции. Иногда они фенотипически напоминают известные мутации, тогда их называют *фенокопиями* этих мутаций.

### *Классификация модификаций*

1. По изменяющимся признакам организма:

- ✓ морфологические изменения;
- ✓ физиологические и биохимические адаптации – гомеостаз (повышение уровня эритроцитов в горах и т. д.).

2. По размаху нормы реакции:

- ✓ узкая (более характерна для качественных признаков);
- ✓ широкая (более характерна для количественных признаков).

3. По значению:

- ✓ модификации (полезные для организма – проявляются как приспособительная реакция на условия окружающей среды);
- ✓ морфозы (ненаследственные изменения фенотипа под влиянием экстремальных факторов окружающей среды);
- ✓ фенокопии (различные ненаследственные изменения, копирующие проявление различных мутаций) – разновидность морфозов.

4. По длительности:

- ✓ есть лишь у особи или группы особей, которые подверглись влиянию окружающей среды (не наследуются);
- ✓ длительные модификации – сохраняются на два-три поколения.

### *Механизм модификационной изменчивости*

Модификационная изменчивость – это результат не изменений генотипа, а его реакции на условия окружающей среды. При модификационной изменчивости наследственный материал не изменяется, – изменяется проявление генов.

Одни гены почти не демонстрируют вариабельности в своем фенотипическом проявлении, другие характеризуются высокой степенью изменчивости. Для характеристики проявления генов в фенотипе используются специальные термины: *экспрессивность* и *пенетрантность*, предложенные в 1927 г. Н. В. Тимофеевым-Ресовским.

*Экспрессивность* – степень выраженности признака в фенотипе. Может быть выражена количественно в зависимости от уклонения признака от какой-либо стандартной величины. Экспрессивность может быть *постоянной, переменной и вариабельной*.

*Пенетрантность* – проявляемость гена в фенотипе. Количественно выражается вероятностью фенотипического проявления определенного признака, кодируемого доминантным геном или рецессивным геном в гомозиготном состоянии. Пенетрантность может быть:

- ✓ *полная* – определяется у всех особей, имеющих данный аллель в гетерозиготном состоянии;
- ✓ *неполная* – проявление признака только у части гетерозигот.

### *Взаимодействие генотипа и среды*

Норма реакции – это диапазон проявления фенотипа. Некоторые признаки имеют однозначную норму реакции или варьируются незначительно. Жесткое генетическое закрепление признаков возникает в тех случаях, когда широкая норма реакция неадаптивна. Многие признаки имеют широкую норму реакции, примером которых могут служить поведенческие реакции у человека.

Факторы окружающей среды способны регулировать экспрессию генов, то есть интенсивность выработки ими специфических белков, ответственных за фенотипическое проявление признака.

### **Норма реакции**

- ✓ Факторы окружающей среды могут действовать в генетически предопределенных пределах, т. е. в пределах нормы реакции.

- ✓ Норма реакции обусловлена генотипом и различается у разных особей данного вида.
- ✓ Фактически норма реакции – спектр возможных уровней экспрессии генов, из которого выбирается уровень экспрессии, наиболее подходящий для данных условий окружающей среды.
- ✓ Норма реакции имеет пределы или границы для каждого биологического вида.

*Особенности модификаций:*

- ✓ обратимость – изменения исчезают при смене специфических условий окружающей среды, спровоцировавших их;
- ✓ групповой характер;
- ✓ изменения в фенотипе не наследуются, наследуется норма реакции генотипа;
- ✓ статистическая закономерность вариационных рядов;
- ✓ затрагивает фенотип, при этом, не затрагивая сам генотип.

## ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ АУДИТОРНОЙ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

### *Алгоритм решения задач на пенетрантность*

**Задача № 1.** Ангиоматоз сетчатки глаза детерминирован доминантным аутосомным геном, пенетрантность гена равна 50 %. Какова вероятность рождения больного ребенка в семье, где оба супруга гетерозиготны по данному гену?

Оформляем условие задачи в виде табл. 11.

*Таблица 11*

Признак	Ген	Генотип
Ангиоматоз сетчатки	A	AA, Aa
Норма	a	aa

**Решение.** Запишем генетическую схему брака

P:  $\circ Aa \times \square Aa$

G:  $\begin{array}{cccc} A & a & A & a \\ \text{AA} & \text{Aa} & \text{Aa} & \text{aa} \end{array}$

F<sub>1</sub>:  $\begin{array}{cccc} \text{анг.} & \text{анг.} & \text{анг.} & \text{Норма} \end{array}$  — генотип  
— фенотип

Вероятность того, что дети в семье унаследуют ген ангиоматоза, равна  $\frac{3}{4}$ . Но заболевание проявится лишь у 50 % детей, имеющих ген ангиоматоза, так как пенетрантность гена равна 50 %. Вероятность рождения больного ребенка в семье составит  $\frac{3}{4} \cdot \frac{1}{2} = \frac{3}{8}$ , или 37,5 %.

**Ответ.** Вероятность рождения больного ребенка составляет 37,5 %.

**Задача № 2.** По данным шведских генетиков, некоторые формы шизофрении наследуются как аутосомно-доминантные признаки. У гомозигот пенетрантность гена равна 100 %, а у гетерозигот – 20 %. Определите вероятность рождения больных детей в семье, где оба родителя гетерозиготны по данному гену.

Оформляем условие задачи в виде табл. 12.

Таблица 12

Признак	Ген	Генотип
Шизофрения	A	AA, Aa
Норма	a	aa

**Ответ.** Вероятность рождения больного ребенка шизофренией составляет 35 %.

### Ситуационные задачи для самостоятельной работы

**Задача № 3.** Черепно-лицевой дизостоз (преждевременное застарение швов черепа и незаращение большого родничка) наследуется как аутосомно-доминантный признак с пенетрантностью 50 %. Определите вероятность рождения больного ребенка, если один из родителей гетерозиготен по данному признаку, а второй родитель здоров.

**Задача № 4.** Арахнодактилия (паучьи пальцы) наследуется как аутосомно-доминантный признак с пенетрантностью 30 %. Умение преимущественно владеть левой рукой наследуется как аутосомно-рецессивный признак с полной пенетрантностью. Определите вероятность рождения левшей, страдающих арахнодактилией, в семье, где оба родителя гетерозиготны по двум признакам.

**Задача № 5.** Подагра определяется доминантным аутосомным геном. По некоторым данным (В. П. Эфроимсон, 1968), пенетрантность гена у мужчин составляет 20 %, а у женщин она равна нулю. Какова вероятность заболевания подагрой в семье, где один из родителей гетерозиготен, а другой нормален по анализируемому признаку?

**Задача № 6.** Мужчина с лейденовской мутацией в гене гемофилии В имеет здоровую дочь и пятилетнего внука – гемофилита. У кого заболевание протекает тяжелее, если известно, что ген с лейденовской (но не с бранденбургской) мутацией активируется андрогенами? С каким видом изменчивости связаны эти случаи? Что можно сказать о норме реакции генотипов с лейденовской или с бранденбургской мутацией гена гемофилии?

**Задача № 7.** У двух братьев с I группой крови отец имеет I группу крови, а мать – гомозигота с III группой крови. Старший брат получил от каждого из родителей рецессивную аллель гена подавителя синтеза антигенов системы АВ0. Младший брат не имеет этого гена и родился после химиотерапевтического лечения матери. С какими формами изменчивости можно связать это аномальное наследование групп крови у братьев?

**Задача № 8.** У супружеской пары родилась дочь, больная аутосомным рецессивным заболеванием фенилкетонурия. В родословной ее матери случаи рождения таких детей были, в родословной отца – нет. Какова вероятность рождения больных детей во втором браке родителей этой девочки, если их новые супруги оказались гетерозиготами по гену фенилкетонурии?

Какими формами изменчивости обусловлены реальный и возможные случаи болезни? С какой формой изменчивости можно связать выздоровление девочки после лечения?

При изучении модификационной изменчивости определяют закономерности в массе случайных явлений и обычно составляют вариационную кривую. При этом используют методы математической статистики, с успехом применяемые для анализа в основном количественных признаков (например, рост или масса людей определенного возраста в популяции, число колосков в колосе пшеницы, длина листьев на дереве и др.).

Для характеристики модификационной изменчивости используют следующие статистические показатели (Щипков В. П., 2003; Топорнина Н. А., 2003):

1.  $\bar{X}$  – средняя арифметическая, которая определяется по формуле:  $\bar{X} = \sum X \cdot f : n$ ,

где  $\sum$  – знак суммы;  $X$  – значение вариант;  $f$  – частота встречаемости варианта;  $n$  – объем выборки.

2.  $m$  – погрешность средней арифметической, которая показывает, является ли выборка представительной и достаточной по своему объему и определяется по формуле:

$m = \bar{X} : \sqrt{n}$ , если  $m$  не превышает 10 % от  $X$ , то выборка считается представительной и объем ее достаточен.

Эта величина позволяет на основании одной выборки определить пределы, в которой будут укладываться средние арифметические всех выборок, сколько бы их не взяли из одной генеральной совокупности (совокупности всех объектов, обладающих данным признаком).

3.  $\sigma$  – стандартное или среднее квадратичное отклонение, указывающее на характер вариабельности признака, которое определяется по формуле:

$$\sigma = \pm \sqrt{\sum (X - \bar{X})^2 \cdot f : (n - 1)}$$

4.  $V$  – коэффициент вариации, который определяется по формуле:

$$V = \sigma : \bar{X} \cdot 100\%$$

Коэффициент вариации позволяет оценить степень отклонения всех вариантов анализируемого ряда от среднего арифметического и сравнить изменчивость двух разных признаков.

**Вариационный ряд** – метод для изучения количественных признаков. Полученные данные располагают в один ряд от минимальной величины до максимальной. Основные показатели: среднее арифметическое, и его ошибка; показатель изменчивости – среднее квадратичное отклонение, коэффициент достоверности.

**Задача № 9.** В детском саду при обследовании 144 детей в возрасте трех лет получили следующие данные по весу их тела (кг).

Вес:	13,0	13,5	13,8	14,0	14,3	14,5	14,7	14,9	15,2	15,4	15,6	15,8
Кол-во детей:	1	2	8	12	18	27	30	25	12	5	3	1

Постройте по полученным данным вариационную кривую. Для этого по оси абсцисс (горизонтальная линия) откладываем значения вариаций веса ( $X$ ), а по оси ординат (вертикальная линия) – количество детей ( $f$ ), имеющих данный вес.

Проведите статистическую обработку распределения весовых показателей.

Для общей характеристики полученных данных проведите их статистическую обработку, для удобства занесите показатели в табл. 13.

Таблица 13

Вес детей, в кг	Кол-во детей	$X \cdot f$	$\bar{X}$	$(X - \bar{X})^2$	$(X - \bar{X})^2 \cdot f$
13,0					
13,5					
13,8					

*Окончание табл. 13*

Вес детей, в кг	Кол-во детей	$X \cdot f$	$X - \bar{X}$	$(X - \bar{X})^2$	$(X - \bar{X})^2 \cdot f$
14,0					
14,3					
14,5					
14,7					
14,9					
15,2					
15,4					
15,6					
15,8					

## ТЕМА 7

### Мутационная изменчивость. Спонтанный и индуцированный мутагенез. Репарация генетического материала

**ЦЕЛЬ.** Освоить цитологические и молекулярные основы мутаций. Уметь оценивать степень и характер мутационной изменчивости, факторы, ее вызывающие, и в зависимости от этого прогнозировать возможность проявления наследственной патологии. Знать способы репарации генетического материала.

#### **Перечень знаний и практических навыков**

1. Уметь охарактеризовать мутационную изменчивость и ее роль в биологической изменчивости в популяциях.
2. Знать общие закономерности спонтанного и индуцированного мутационного процесса.
3. Уметь моделировать процесс репарации ДНК.
4. Уметь решать ситуационные задачи на изменение генетического материала вследствие мутаций.

**Мутационная изменчивость** является результатом возникающих стойких изменений генов и/или хромосом, которые обусловливают заметные качественные изменения наследственных признаков, подвергаясь отбору, они либо сохраняются в популяциях, либо элиминируются.

Впервые теорию непрерывно идущего в органическом мире мутационного процесса, в результате которого от константных видов «временами отщепляются новые формы», выдвинул С. И. Коржинский. Его книга «Гетерогенезис и эволюция», изданная в России в 1899 г. и переведенная на немецкий язык в 1901 г., стала известна голландскому ботанику Гуго де Фризу.

В процессе работы Г. де Фриза над его «Мутационной теорией» (1901–1903) книга Коржинского послужила объек-

томцитирования и обсуждения. Термин «мутация» предложен де Фризом.

**Мутации** (от лат. *mutatio* – перемена) – дискретные, стабильные изменения наследственного материала, приводящие к изменению генотипа.

***Основные положения мутационной теории Г. де Фриза:***

- ✓ мутации возникают внезапно, дискретно, без переходов;
- ✓ они константны в своем проявлении;
- ✓ мутации наследуются;
- ✓ они могут быть как полезными, так и вредными (добавим, а также – нейтральными);
- ✓ выявление мутаций зависит от количества проанализированных особей;
- ✓ одни и те же мутации могут возникать повторно, хотя и с низкой частотой.

### **Классификация мутаций**

*1. По происхождению:*

- ✓ спонтанные (возникают самопроизвольно);
- ✓ индуцированные (возникают при экспериментальном воздействии на генетический материал).

*2. По проявлению в гетерозиготном состоянии:*

- ✓ доминантные;
- ✓ рецессивные.

*3. По направлению:*

- ✓ прямые (переводят состояние дикого типа в качественно иное состояние);
- ✓ обратные (иначе – реверсии, возвращают мутантное состояние к дикому типу).

*4. По уровню организации изменяемого генетического материала:*

- ✓ геномные;

- ✓ хромосомные;
- ✓ генные.

5. *По силе проявления аллелей:*

- ✓ гиперморфные (приводят к усилению действия гена за счет увеличения количества синтезируемого под его контролем продукта);
- ✓ гипоморфные (ослабляют действие гена за счет уменьшения количества биохимического продукта, кодируемого аллелем дикого типа);
- ✓ неоморфные (кодируют синтез продукта, отличающегося от синтезируемого под контролем аллеля дикого типа, и не взаимодействуют с ним);
- ✓ аморфные (инактивируют действие гена);
- ✓ антиморфные (действуют противоположно аллелям дикого типа).

6. *По влиянию на жизнеспособность и/или плодовитость особей:*

- ✓ летальные (обусловливают гибель мутанта);
- ✓ полулетальные (снижают жизнеспособность, мутанты обычно не доживают до репродуктивного возраста; согласно другому подходу, полулетальные мутации обусловливают гибель половины несущих их особей);
- ✓ условно летальные (мутации не проявляются в одних – условиях и летальны в других условиях);
- ✓ стерильные (не влияют на жизнеспособность, но резко снижают плодовитость);
- ✓ нейтральные (не влияют на жизнеспособность и плодовитость);
- ✓ повышающие жизнеспособность и плодовитость особей.

Жизнеспособность количественно характеризует уровень выживаемости выборки рассматриваемого фенотипического класса по сравнению с другой выборкой в идентичных условиях внешней среды.

Под плодовитостью подразумевается способность организмов приносить жизнеспособное потомство. Нередко, плодовитость характеризует число потомков одной особи женского пола, родившихся на протяжении ее репродуктивного периода.

7. По характеру регистрируемого проявления:

- ✓ морфологические;
- ✓ физиологические;
- ✓ поведенческие (этологические);
- ✓ биохимические и другие (подобное деление мутаций весьма условно: любой признак имеет биохимическую основу, физиологический механизм и морфологическое выражение).

8. По локализации изменяемого генетического материала:

- ✓ цитоплазматические (митохондриальные, пластидные);
- ✓ ядерные.

9. По месту возникновения и характеру наследования:

- ✓ генеративные (на стадии яйцеклетки или сперматозоида, останется единичной, на ранней стадии гаметогенеза, размножится в количестве, пропорциональном числу прошедших клеточных делений, при этом часть зрелых половых клеток будет нести мутантный аллель, а у другой части генотип останется неизмененным);
- ✓ соматические (они возникают в соматических клетках и либо приводят к появлению мозаиков/химер у организма, размножающихся исключительно половым путем).

**Геномные мутации** – изменения кариотипа, выражающиеся в уменьшении/увеличении числа хромосомных наборов либо числа отдельных хромосом. Формы геномных мутаций:

- ✓ гаплоидия;
- ✓ полиплоидия;
- ✓ анеуплоидия.

**Гаплоидия** – уменьшение числа хромосом в кариотипе вдвое. Фенотип гаплоидов имеет следующие особенности:

- ✓ у них проявляются рецессивные гены;
- ✓ гаплоидные организмы мельче диплоидных, поскольку их клетки вследствие уменьшения дозы генов имеют меньший размер;
- ✓ гаплоиды почти бесплодны, поскольку хромосомы не имеют гомологов, и в процессе мейоза образуются несбалансированные гаметы.

Естественная гаплоидия встречается в жизненном цикле низших грибов, бактерий и одноклеточных водорослей. У некоторых видов членистоногих и насекомых гаплоидными являются самцы, развивающиеся из неоплодотворенных клеток. Гаплоидных зародышей удавалось получить и у животных. Для этого яйцеклетки либо охлаждали, что иногда заставляет их развиваться партеногенетически, либо оплодотворяли спермиями, хромосомы которых были предварительно инактивированы облучением.

У человека гаплоидный набор хромосом содержится в норме только в гаметах.

**Полиплоидия** – кратное увеличение числа хромосомных наборов в клетке. Обычно соматические клетки содержат диплоидный набор хромосом ( $2n$ ), но иногда возникают триплоидные ( $3n$ ), тетраплоидные ( $4n$ ) и т. п. клетки и даже целые организмы.

Полиплоиды с повторенным несколько раз одним и тем же набором хромосом называют аутополиплоидами, а полученные от скрещивания организмов, принадлежащих к различным видам, – аллополиоидами.

Полиплоидия может возникнуть в результате:

- ✓ нарушения расхождения хромосом в митозе;
- ✓ слияния клеток соматических тканей либо их ядер;
- ✓ нарушений мейоза, приводящих к образованию гамете нередуцированным числом хромосом.

Исключительно велика роль полиплоидии в происхождении культурных растений и их селекции. Полиплоидными являются все или большинство культивируемых сортов пшеницы, овса, риса, сахарного тростника и др.

У животных аутополиплоиды известны в основном среди гермафродитов (например, земляных червей) и у видов с партеногенетическими самками – дающими жизнеспособное потомство без оплодотворения (некоторые насекомые, ракообразные, рыбы).

Такое весьма ограниченное значение полиплоидии в животном мире обусловлено тем, что она нарушает баланс между аутосомами и половыми хромосомами, и немногие аллополиплоидные формы, полученные человеком, как правило, бесплодны.

У человека более 20 % всех спонтанных абортусов с аномальным кариотипом имеют триплоидный набор хромосом. Среди описанных в литературе немногим более трех десятков индивидов, имеющих триплоидный набор хромосом, есть девочки с кариотипом 69,XXX и мальчики – 69,XXY. Продолжительность жизни детей с триплоидным набором хромосом крайне мала. Практически все они погибают в первые часы или дни после рождения.

Тетраплоидию у человека наблюдали только в материале спонтанных абортов.

**Анеуплоидия** – не кратное гаплоидному набору изменение числа хромосом в клетках организма за счет потери или добавления отдельных хромосом.

- ✓ Нуллизомия
- ✓ Моносомия
- ✓ Полисомия

**Нуллизомия** – отсутствие обоих гомологов какой-либо одной (или, весьма редко большего числа) пар хромосом; общее число хромосом в такой клетке равно ( $2n-2$ ).

Основной механизм возникновения нуллизомии – потеря в процессе мейоза хромосомы, не имеющей партнера. Нуллизомия

встречается у растений (пшеница). Случаев нуллисомии у человека не описано.

*Моносомия* – утрата одного из гомологов по одной или большему числу пар хромосом, число хромосом равно ( $2n-1$ ). Этот вариант анеусомии хорошо изучен на растениях табака *Nicotiana tabacum*.

Наиболее известная моносомия у человека носит название синдрома Шерешевского-Тернера: женщины с кариотипом 45,XO имеют только одну половую X-хромосому.

*Полисомия* – избыточное число гомологичных хромосом на одну, реже – на большее число хромосом в наборе.

Наличие одной дополнительной гомологичной хромосомы приводит к трисомии ( $2n+1$ ), двух – к тетрасомии ( $2n+2$ ). Трисомные формы хорошо изучены у растений и животных. К числу наиболее распространенных синдромов у человека с полными трисомиями по отдельным аутосомам могут быть отнесены синдромы:

- ✓ Синдром Клайнфельтера с трисомией по половым хромосомам 47.XXY и его варианты: с тетрасомией – 48.XXXX либо – 48,XYYY, либо – 48,XXYY; а также с пентасомией – 49,XXXXY либо – 49,XXXYY.
- ✓ Синдром Патау (47,+13).
- ✓ Синдром Эдвардса (47,+18).
- ✓ Синдром Дауна (47,+21).

Большая часть эмбрионов с трисомиями по хромосомам 13 и 18 погибает на ранних стадиях развития. Частота трисомиков по хромосоме 21 довольно высока и составляет 1–2 на 1 000 новорожденных. Кроме того, у человека описаны синдромы полной трисомии по хромосомам 8, 9 и 22.

### **Хромосомные мутации**

Для данного класса мутаций, называемого еще хромосомными аберрациями, характерно изменение структуры хромосом: уменьшение или увеличение их размеров или изменение-

положения их частей. Различают четыре основных типа хромосомных аберраций:

- ✓ делеции;
- ✓ дупликации;
- ✓ инверсии;
- ✓ транслокации.

*Делеции* – утрата участка хромосомы с образованием центрического (содержащего центромеру) и ацентрического (бесцентромерного) фрагментов. Делеции – результат разрывов хромосом. Ацентрический фрагмент, как правило, теряется во время ближайшего митоза. Фрагмент, содержащий центромеру, реплицируется, и его копии нормально распределяются при клеточных делениях. Иногда разрывы происходят одновременно в обоих плечах хромосомы. Оба ацентрических конца элиминируются, а открытые концы центрического фрагмента могут соединиться с образованием кольцевой хромосомы.

В зависимости от локализации утерянного участка хромосомы делеции делят на:

- ✓ интерстициальные – отсутствует внутренний участок, не затрагивающий теломеру;
- ✓ концевые (дефишени, или нехватки) – отсутствует теломерный район и прилежащий к нему участок.

Синдром кошачьего крика (5р14), Синдром Вольфа-Хиршхорна (4р16) и др. образовались в результате одного разрыва.

У человека описаны синдромы частичных моносомий, возникших в результате делеций различных участков в хромосомах 4, 5, 9, 11, 13, 18, 21 и 22.

*Дупликации* – локальное удвоение (повторение) определенного участка хромосомы. Одной из причин дупликаций является неравный кроссинговер, имеющий место в том случае, если на некотором участке хромосомы гомологичные локусы при конъюгации в профазе I мейоза сдвигаются друг относительно друга на некоторое расстояние.

Дупликации служат источником дополнительных участков генетического материала, функция которых может быть изменена в результате мутаций и последующего отбора. За счет tandemных дупликаций относительно коротких нуклеотидных последовательностей может происходить удлинение генов.

К наиболее хорошо изученным у человека дупликациям относятся синдромы частичных трисомий по хромосомам 4, 7, 9, 12 и 14.

*Инверсии* – перестройки, суть которых – поворот на 180° участка, образовавшегося в результате двух разрывов, с соответствующим изменением расположения генов.

Инверсии могут быть:

- ✓ паракентрическими (не включают центромеру в инвертированный участок, так как происходят в одном плече хромосомы);
- ✓periцентрическими (захватывают центромеру).

Данный тип перестроек наиболее часто встречается в природных популяциях. Группа генов, локализованных в инвертированном участке, передается из поколения в поколение как единый блок, не разрываемый. Инверсии в хромосомах человека приводят к нарушению гаметогенеза.

*Транслокации* – перемещения участков хромосомы в новое положение в ее пределах или обмен участками между разными хромосомами.

Различают транслокации:

- ✓ симметричные;
- ✓ асимметричные;
- ✓ робертсоновские.

*Симметричные (реципрокные)* – соединение центрического фрагмента одной хромосомы с ацентрическим фрагментом другой, т. е. взаимный обмен участками между двумя негомологичными хромосомами.

В результате конъюгации в мейозе транспонированные хромосомы у гетерозигот вместе со своими не перестроенными гомологами образуют характерную фигуру «транслокационного креста». Плотная конъюгация вблизи точек разрывов оказывается затрудненной, что приводит к подавлению кроссинговера в этих участках.

*Асимметричные* – соединения центрических или ацентрических фрагментов, в результате которых образуются дицентрики, трицентрики и т. д.

*Робертсоновские* – слияние негомологичных акроцентрических хромосом в области их центромер с образованием одной метацентрической хромосомы.

Центрическое слияние – распространенный тип хромосомных перестроек у человека.

В него могут вовлекаться все пять пар акроцентриков – хромосом с одним длинным и вторым очень коротким (иногда с трудом обнаруживаемым) плечом.

При образовании робертсоновских транслокаций вместе с утратой коротких плеч утрачиваются и содержащиеся в них гены рибосомной РНК, однако, это не сопровождается какими-либо функциональными отклонениями, и носители таких хромосом совершенно здоровы.

*Генные (точковые) мутации* – это изменения числа и/или последовательности нуклеотидов в структуре ДНК (вставки, выпадения, перемещения, замещения нуклеотидов) в пределах отдельных генов, приводящие к изменению количества или качества соответствующих белковых продуктов.

Замены оснований приводят к появлению трех типов мутантных кодонов:

- ✓ с измененным смыслом (миссенс-мутации);
- ✓ с неизмененным смыслом (нейтральные мутации);
- ✓ бессмысличных, или терминирующих кодонов (нонсенс-мутации).

В результате миссенс-мутации в кодируемом данным геном полипептиде одна аминокислота замещается на другую, поэтому фенотипическое проявление мутации зависит от функциональной значимости затронутого домена. Кроме того, в силу вырожденности генетического кода, не всякая замена основания приведет к миссенс-мутации, возможно, она окажется нейтральной.

В результате нонсенс мутации кодон, определяющий какую-либо аминокислоту, превращается в один из стоп-кодонов, не транслирующихся на рибосомах (UAA UAG, UGA). Появление такого кодона не в конце структурного гена, а внутри него, приводит к преждевременной терминации трансляции и обрыву полипептидной цепи. Нонсенс-мутации обладают наибольшим повреждающим действием.

С точки зрения структурно-функциональной организации генов, происходящие внутри них изменения можно объединить в следующие группы:

*Мутации в регуляторных областях генов.* Вызывают количественные изменения соответствующих продуктов и проявляются фенотипически (клинически) в зависимости от порогового уровня белков, при котором их функция еще сохраняется;

*Мутации в кодирующих областях генов:*

- ✓ мутации в экзонах могут приводить к преждевременному окончанию белкового синтеза (талассемия);
- ✓ мутации в инtronах способны генерировать новые сайты сплайсинга, которые, конкурируя с нормальными (исходными), в итоге, заменяют их;
- ✓ мутации на стыках экзонов и нитронов нарушают процессинг первичного РНК-транскрипта и приводят к трансляции бессмысленных белков.

### *Механизмы генных мутаций*

*Транзиции* – замены пурина на другой пурин или пиrimидина на пиридин: A = G, T = C (т. е. такие замены пар нуклеотидов, которые не изменяют ориентации: AT = GC; TA = CG);

*Трансверсии* – замены пурина на пиримидин или пиримидина на пурин: A = T, A = C, G = C, G = T.

### **Значение мутационного процесса**

- ✓ Благодаря мутационному процессу поддерживается высокий уровень наследственного разнообразия природных популяций.
- ✓ Совокупность аллелей, возникающих в результате мутаций, составляет исходный элементарный эволюционный материал.
- ✓ Нельзя говорить о вредности или полезности той или иной отдельно взятой мутации. И. И. Шмальгаузен предложил подразделять все мутации на «условно полезные» и «условно вредные».

*Спонтанный мутагенез* – процесс возникновения мутаций в организме в отсутствие намеренного воздействия мутагенами, представляет собой конечный результат суммарного воздействия различных факторов, приводящих к повреждениям генетических структур в процессе жизнедеятельности организма.

#### **Причины спонтанных мутаций:**

- ✓ *экзогенные* (естественная радиация, экстремальные температуры и др.);
- ✓ *эндогенные* (спонтанно возникающие в организме химические соединения-метаболиты, вызывающие мутагенный эффект; ошибки репликации, reparации, рекомбинации; действие генов-мутаторов и антимутаторов и транспозиция мобильных генетических элементов и др.).

#### **Общие закономерности спонтанного мутагенеза:**

- ✓ Спонтанный мутационный процесс постоянно протекает у всех живых организмов, как в половых клетках, так и в соматических.
- ✓ При этом возникают все возможные типы генных, хромосомных и геномных мутаций.

- ✓ Какой-либо направленности в спектре спонтанных мутаций не обнаруживается. Средний темп спонтанного мутационного процесса довольно постоянен и составляет для генных мутаций в половых клетках величину порядка; 1 мутация в одном гене на 104–106 гамет за одно поколение.

Средняя частота спонтанного возникновения генных мутаций у человека находится в пределах от  $10^{-5}$  до  $10^{-7}$  на одну гамету за каждое поколение.

**Индукрованный мутагенез** – возникновение мутаций под влиянием направленных специальных факторов внешней среды – мутагенов.

Способностью индуцировать мутации обладают различные мутагены физической, химической и биологической природы, которые вызывают соответственно радиационный, химический и биологический мутагенез.

**Физические мутагены:** ионизирующее излучение, ультрафиолет, температура и др. Ионизирующая радиация оказывает непосредственное действие на гены (разрыв водородных связей ДНК, изменение нуклеотидов), хромосомы (хромосомные aberrации) и геномы (изменение числа и наборов хромосом).

**Химические мутагены** (лекарственные препараты, никотин, алкоголь, гербициды, пестициды, кислоты, соли и др.) вызывают генные, реже хромосомные мутации.

**Биологические мутагены** (вирусы, живые вакцины и др.) вызывают генные мутации и хромосомные перестройки.

**K. Свенсон в 1946 г.** выдвинул гипотезу о потенциальных изменениях как предшественниках истинных мутаций. Это означает, что часть повреждений возникает в форме предмутаций и в зависимости от условий в клетке может либо реализоваться в мутации, либо элиминироваться с помощью репаративных механизмов.

Различные системы генетической репарации способны восстанавливать структуру ДНК. Однако все потенциальные

изменения, не вернувшиеся в исходное состояние до репликации хромосом, превращаются в истинные мутации.

**Репарация** (от лат. *reparatio* – восстановление) – особая функция клеток, заключающаяся в способности исправлять повреждения в молекулах ДНК.

Восстановление исходной структуры ДНК требует участия ряда ферментов:

- ✓ *ДНК-хеликаза* – фермент, «узнающий» химически изменившие участки в цепи и осуществляющий разрыв цепи вблизи от повреждения.
- ✓ *Экзонуклеаза* – фермент, удаляющий поврежденный участок.
- ✓ *ДНК-полимераза* – фермент, синтезирующий соответствующий участок цепи ДНК взамен удаленного участка.
- ✓ *ДНК-лигаза* – фермент, замыкающий последнюю связь в полимерной цепи и тем самым восстанавливющий ее непрерывность.

#### **Типы репарации:**

- ✓ Прямая репарация.
- ✓ Эксцизионная.
- ✓ Пострепликативная.
- ✓ Miss-mathe репарация.
- ✓ SOS-репарация.

#### **Виды прямой репарации**

- ✓ Фотореактивация пиримидиновых димеров.
- ✓ Репарация за счет экзонуклеазной активности ДНК-полимераз.
- ✓ Репарация повреждений, вызванных метильными или алкильными группами с помощью специфических ферментов.

## Фотореактивация

При облучении УФ светом нормальной молекулы ДНК, происходит образование пиримидиновых димеров. Под действием видимого света синтезируется фермент фотолиаза, который расщепляет димеры, что ведет к восстановлению поврежденной ДНК (рис. 33).

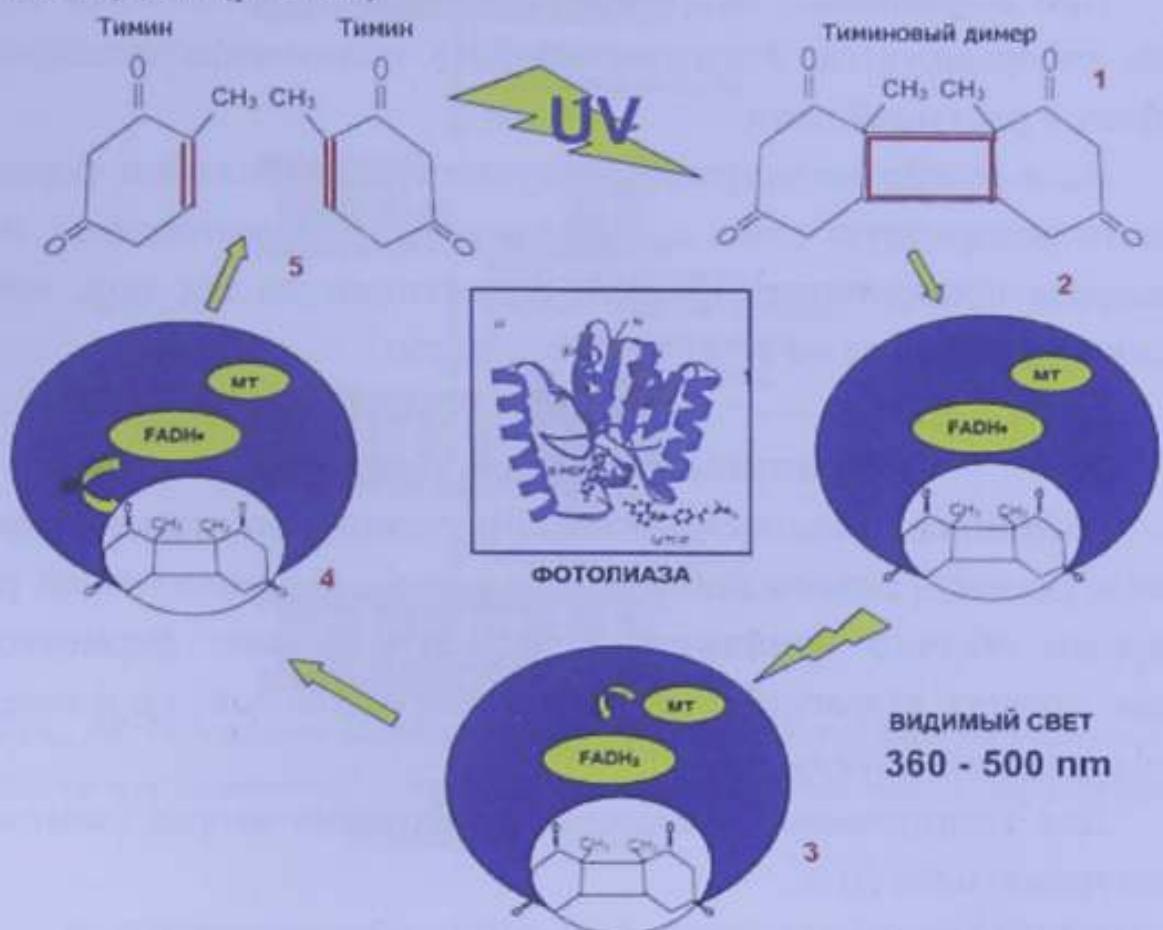


Рис. 33. Фотореактивация (Stege H. et al.<sup>8</sup>.)

## Репарация ДНК за счет ДНК-полимераз

Установлено, что большинство бактериальных полимераз кроме 5'-3'-полимеразной активности имеют 3'-5'-экзонуклеазную активность, благодаря которой обеспечивается коррекция возможных ошибок.

<sup>8</sup> Stege H., et al. Enzyme plus light therapy to repair DNA damage in UV-B irradiated human skin. PNAS 2000, USA

Коррекция осуществляется в два этапа:

1. Проверка соответствия каждого нуклеотида матрице перед включением его в состав растущей цепи.
2. Проверка перед включением в цепь следующего за ним нуклеотида.

При встраивании неправильного нуклеотида двойная спираль деформируется. Это позволяет ДНК-полимеразе распознать дефект в растущей цепи.

Если ошибочно встроенный нуклеотид не способен формировать водородную связь с комплементарным основанием, полимераза приостановит процесс репликации до тех пор, пока нужный нуклеотид не встанет на его место.

### **Эксцизионная репарация ДНК**

Именно системы эксцизионной репарации восстанавливают большую часть повреждений ДНК в клетке. В эксцизионной репарации обычно принимают участие несколько ферментов, а сам процесс затрагивает не только поврежденный, но и соседние с ним нуклеотиды.

Для эксцизионной репарации необходима вторая (комплементарная) цепь ДНК.

#### **Узнавание повреждения УФ-эндонуклеазой**

1. Инцизия (надрезание) цепи ДНК этим ферментом по обе стороны от повреждения.
2. Эксизия (вырезание и удаление) фрагмента ДНК, содержащего повреждение, происходит при участии геликазы – фермента, расплетающего молекулу ДНК для высвобождения концов после первичных надрезов.
3. Ресинтез – ДНК-полимераза I застраивает образовавшуюся брешь благодаря своей 5'-3'-полимеразной активности, а ДНК-лигаза ковалентно присоединяет 3'-конец вновь синтезированного материала к ранее синтезированной ДНК (рис. 34).



*Рис. 34. Репарация поврежденной путем ДНК модифицированных замены нуклеотидных остатков (репарация темновая эксцизионная) (Сингер М., Берг П., 1998<sup>9</sup>)*

Эксцизионная репарация ДНК завершается при возникновении ковалентных связей репарированного участка со скелетом полинуклеотида.

### **Исправление ошибок спаривания ДНК. Мисмэтч-репарация**

Мисмэтч-репарация исправляет ошибки, возникающие в результате нарушения комплементарности пар АТ или GC в дочерней цепи при включении в них некомплементарных нуклеотидов. Особенность данного механизма состоит в том, что он

<sup>9</sup> Сингер М., Берг П. Гены и Геномы. – 1998. – Т. 1.

способен отличить «старую» цепь ДНК от «новой» и исправить именно вновь синтезированную. В основе данного феномена лежит то важное свойство, что материнская цепь несет в последовательностях GATC аденины с присоединенными к ним сразу после окончания репликации метильными группами. Вследствие этого во время следующего цикла репликации материнская и дочерняя цепи становятся структурно различимыми, так как дочерняя цепь остается неметилированной. Именно в этот временной промежуток и должны быть исправлены ошибки спаривания оснований.

### *Пострепликативная репарация*

- ✓ Осуществляется в тех случаях, когда повреждение доживает до фазы репликации или возникает слишком много повреждений.
- ✓ Повреждение возникло непосредственно перед репликацией.
- ✓ Имеет такую природу, которая делает невозможным его исправление с помощью эксцизионной репарации.

Важная характеристика пострепликативной системы репарации – точность синтеза ДНК, не уступающая той, что наблюдается при обычной репликации.

Рекомбинационная репарация – одна из разновидностей пострепликативной репарации ДНК. В случае сильного повреждения ДНК система рекомбинационной репарации исправляет их за счет рекомбинации с полноценной копией генетического материала.

### *SOS-репарация*

Эта система включается тогда, когда повреждений в ДНК становится настолько много, что угрожает жизни клетки. В этом случае происходит индукция активности разнообразной группы генов, задействованных в различных клеточных процессах, со-пряженных с репарацией ДНК. Включение тех или иных генов, определяемых количеством повреждений в ДНК, приводит

к разным по значимости клеточным ответам (начиная со стандартной репарации поврежденных нуклеотидов и кончая подавлением клеточного деления).

Нарушение системы репарации у человека являются причиной:

- ✓ преждевременного старения;
- ✓ онкологических заболеваний;
- ✓ аутоиммунных заболеваний.

Плодовая мушка *Drosophila melanogaster* стала классическим объектом генетики благодаря таким особенностям, как простота культивирования, быстрое развитие (полный цикл развития дрозофилы при комнатной температуре составляет около 10–12 дней), высокая плодовитость, разнообразие фенотипических форм (естественных и полученных в лаборатории мутантов). Генетические исследования дрозофилы привели к разработке хромосомной теории наследственности и генетической теории определения пола, к выяснению механизмов возникновения мутаций и разработке методов их количественной оценки, к использованию методов цитологического картирования мутаций на политенных хромосомах.

Хорошо изучены действия на дрозофилу радиации и других мутагенов, природные популяции дрозофилы, ее эволюционная генетика.

В последние годы снова возрос интерес к этому модельному объекту. У дрозофилы наиболее полно расшифрована структура генома, впервые открыты мобильные генетические элементы, установлена роль многих генов в онтогенезе, что определило подходы к изучению генетики развития человека.

За десятилетия работы с дрозофилой созданы громадные генетические коллекции (две крупнейшие находятся в США), на основе которых и проводился генетический анализ этого объекта.

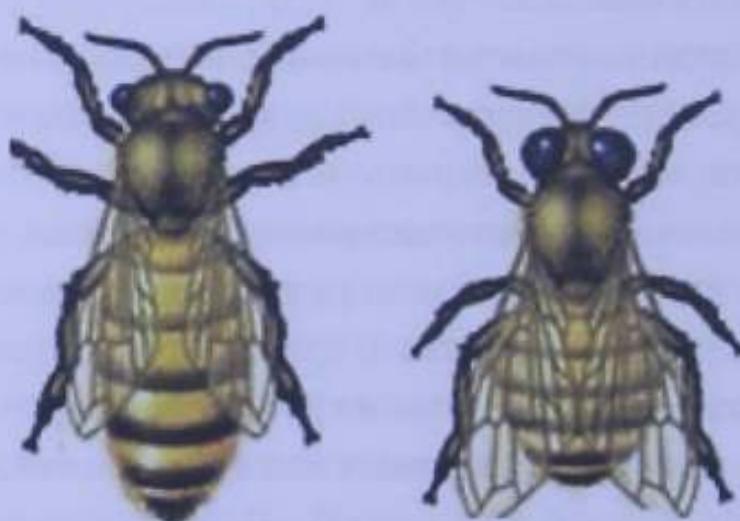
## ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ АУДИТОРНОЙ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

### Работа 1. Изучение нормальных особей мухи дрозофилы

Рассмотрите внешнее строение мухи дрозофилы на микропрепаратах. Мухи дрозофилы имеют мелкие размеры, отделы их тела хорошо разграничены. У нормальных мух тело серого цвета. По бокам головы расположены глаза, они красного цвета. На голове находятся короткие сяжки. Грудной отдел серого цвета несет 3 пары членистых конечностей и пару прозрачных плоских крыльев. Обратите внимание на то, что длина крыльев превышает длину тела.

Рассмотрите строение мухи дрозофилы на микропрепаратах и определите пол особей. На брюшке видны поперечные полоски темного цвета — скелетные хитиновые пластинки, или тергиты. Самки, в отличие от самцов, имеют более широкое заостренное брюшко, на котором видны 8 тергитов в виде узких поперечных полос темного цвета. У самца брюшко более узкое. На передней части брюшка расположены 2 тергита. Задняя часть брюшка имеет сплошную темную окраску в результате слияния тергитов между собой.

Зарисуйте самца и самку мухи дрозофилы (рис. 35). На рисунке должны быть обозначены нормальные особи: 1) самка; 2) самец.



*Рис. 35. Муха дрозофила: 1 — самка; 2 — самец*

## Работа 2. Изучение мутантных особей муhi дрозофилы

Рассмотрите на микропрепаратах и изучите внешнее строение мух дрозофил с различными видами мутаций (рис. 36). Зарисуйте следующие виды мутаций:

мутация *Black* – черная окраска тела;

мутация *Yellow* – желтая окраска тела;

мутация *Vestigial* – зачаточные крылья;

мутация *Cut* – вырезка на крыле;

мутация *Apterous* – бескрылая форма.



*a*



*б*



*в*



*г*

**Рис. 36. Мутации у муhi дрозофилы:**

*а* – мутация *Black* – черная окраска тела; *б* – мутация *Apterous* – бескрылая форма;

*в* – мутация *Yellow* – желтая окраска тела;

*г* – мутация *Cut* – вырезка на крыле

Запишите табл. 14. Укажите, какие из перечисленных мутаций являются генными.

Таблица 14

**Наиболее распространенные виды мутаций муhi дрозофилы**

Название мутации	Фенотипическое проявление	Тип наследования	Локус, вид мутации
Bar	Узкие, полосковидные глаза	Доминантный	Хромосома 1. Локус 1,5. Хромосомная перестройка (дупликация)
White	Белые глаза	Рецессивный	Хромосома 1. Локус 1,5. Генная мутация
Название мутации	Фенотипическое проявление	Тип наследования	Локус, вид мутации
Black	Черное тело	Рецессивный	Хромосома 2. Локус 48,5. Генная мутация
Yellow	Желтое тело	Рецессивный	Хромосома 1. Локус 0,0. Генная мутация
Curly	Загнуты кверху крылья	Доминантный	Хромосома 2. Локус 67. Генная мутация
Vestigial	Зачаточные крылья	Рецессивный	Хромосома 2. Локус 67. Генная мутация
Cut	Вырезка на крыле	Рецессивный	Хромосома 1. Локус 20. Генная мутация

**Работа 3. Гигантские политенные хромосомы муhi дрозофилы**

Рассмотрите при малом, а затем и большом увеличении микроскопа МБР-1 микропрепараты: «Политенные хромосомы муhi дрозофилы» и «Хромосомные aberrации у муhi дрозофилы» (рис. 37).

Меняя поле зрения, найдите клетки слюнных желез – они крупные, квадратной формы с округленными углами. Ядро небольшое, окружной формы. В нем видна свернутая крупная хромосома красно-коричневого цвета. По длине хромосом отчетливо видны поперечные чередующиеся светлые и темные диски (хромомеры) разной толщины, что создает впечатление поперечной исчерченности. Зарисуйте препараты: «Политенные

хромосомы муhi дрозофилы в норме», «Хромосомные аберрации у муhi дрозофилы».

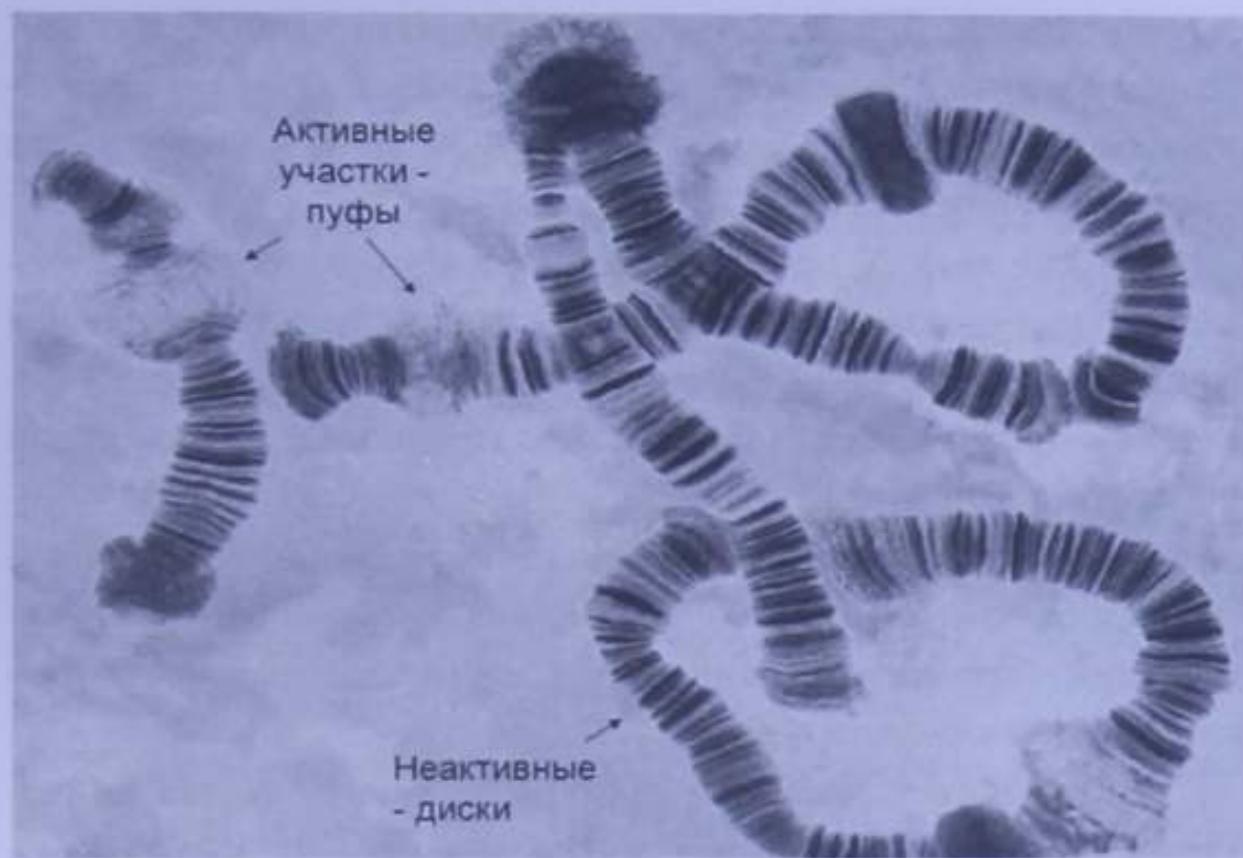


Рис. 37. Политенные хромосомы дрозофилы

На рисунке должны быть обозначены: 1) хромосома; 2) хромомеры; 3) гетерохроматические участки хромосом; 4) эухроматические участки хромосом; 2) место хромосомной мутации.

### Ситуационные задачи для самоконтроля

**Задача № 1.** В нормальной  $\alpha$ -цепи гемоглобина в положении 114–120 имеются следующие аминокислоты: 114 Пр – 115 Ала – 116 Глу – 117 Фен – 118 Тре – 119 Пр – 120 Пр. У двух близких родственников был обнаружен вариант гемоглобина (Нв-Грэди), в котором в альфа-цепи содержались три дополнительные аминокислоты: 114 Пр – 115 Ала – 116 Глу – 117 Фен – 118 Тре – 119 Глу – 120 Фен – 121 Тре – 122 Пр – 123 Пр.

Объясните возникновение аномального гемоглобина. Определите, какие изменения в молекуле ДНК привели к этому?

**Задача № 2.** В результате произошедшей мутации в смысловой цепочке ДНК аденин заместился на цитозин. Определите, как отразится это замещение на первичной структуре синтезируемого белка, если смысловая цепочка ДНК в норме имела следующий вид: ЦГААЦААГГГЦАТЦГ.

**Задача № 3.** У человека, свиньи и кролика белковый гормон инсулин различается по одной аминокислоте. У кролика в положении 30 В-цепи имеется серин, у свиньи – аланин, у человека – треонин. Установите, какие точковые мутации могли привести к возникновению вариантов инсулина?

**Задача № 4.** Четвертый пептид в нормальном гемоглобине (гемоглобин А) состоит из следующих аминокислот: валин – гистидин – лейцин – треонин – пролин – глутаминовая кислота – глутаминовая кислота – лизин.

У больного серповидно-клеточной анемией состав аминокислот четвертого пептида гемоглобина следующий: валин – гистидин – лейцин – треонин – пролин – валин – глутаминовая кислота – лизин. Определите, какие изменения произошли в ДНК, кодирующей четвертый пептид гемоглобина, после мутации?

**Задача № 5.** Приведен фрагмент, кодирующий цепи молекулы ДНК и две цепи, возникшие в результате точковых мутаций в исходной цепи ДНК:

ЦЦТ – АГА – ГТЦ – ЦТГ – ААЦ – ТГГ – ЦАТ;

ЦЦТ – АГГ – ТЦТ – ГАЦ – ТГГ – ЦТА;

ЦЦТ – АГГ – АГТ – ЦАЦ – ТГА – ТАЦ – ТГГ – ЦТА.

1. Определите тип мутаций.

2. Укажите последовательность аминокислот в полипептидах, кодируемых молекулами ДНК.

## **РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА**

### **Основная литература**

1. Биология: учебник: в 2 т. [Текст] / Под ред. В. Н. Ярыгина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – Т. 1. – 736 с.
2. Руководство к лабораторным занятиям по биологии: учеб. пособие для вузов [Электронный ресурс] / Под ред. Н. В. Чебышева. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 208 с. – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru>

### **Дополнительная литература**

1. Биология: руководство к лабораторным занятиям: учебное пособие [Текст] / Под ред. О. Б. Гигани. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 272 с.
2. Генетика: учебник [Текст] / В. И. Иванов [и др.]; под ред. В. И. Иванова. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2006. – 638 с.
3. Льюин, Б. Гены [Текст] / Б. Льюин; под ред. Д. В. Ребрикова. – Пер. 9-го англ. изд.; пер.: И. А. Кофиади [и др.]. – М.: БИНОМ. Лаб. знаний, 2012. – 896 с.
4. Браун, Т. А. Геномы [Текст] / Т. А. Браун; пер. с англ. А. А. Светлова, под ред. А. А. Миронова. – М.-Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика»: Институт компьютерных исследований, 2011. – 921 с.
5. Действие элементарных эволюционных факторов на современную популяцию человека: учебное пособие [Текст] / Г. Л. Снигур, Э. Ю. Сахарова, Т. Н. Щербакова. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2015. – 118 с.
6. Основы генетики популяций: учебное пособие [Текст] / Г. Л. Снигур, Т. Н. Щербакова. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2015. – 76 с.

7. Королев, В. А. Биология [Текст] / В. А. Королев, С. А. Кутя, Т. П. Сатаева, 2011.
8. Общая и медицинская генетика: учеб. пособие [Текст] / С. П. Сапожников, Е. М. Лузикова, О. И. Московская. – 2008.
9. Enzyme plus light therapy to repair DNA damage in UV-B irradiated human skin / Stege H. [et al.] // PNAS. – 2000. – USA.

## ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

### Тема 1

1. Сравнивая строение белка до и после репликации, видим, что произошла замена всех аминокислот, кроме первой и третьей, в белке на одну аминокислоту стало меньше.
2. ДНК – двойная спираль.
3. 510 нм.
4. иле-тир-арг-три.
5. лизин, аргинин, глутаминовая кислота, треанин, валин, лейцин, цистеин, тирозин.
6. 292,7 нм.
7. 33 аминокислоты.
8. А=Т=12,5 %, Г=Ц=37,5 %, 34 нм.
9. 5,78 нм, 11730 а.е.м., А=Т=23,5 %, Г=Ц=26,5 %.
10. 6 кодонов, 6,12 нм, 12 420 а.е.м.
11. 9 кодонов, 18630 а.е.м., 9,18 нм.
12. 9 аминокислот, 9 триплетов, 27 нуклеотидов.
13. т РНК: УАУЦГАЦУУГЦЦУГА, глутаминовая кислота.
14. про-иРНК – 4 140, иРНК – 1260 нуклеотидов, 42 000 а.е.м.
15. 1600 оборотов спирали, 5 440 нм.
16. Ген тяжелее белка в 10,3 раза.

### Тема 2

1. 16 типов гамет.
2. 33,3 %.
3. I, II, III, IV группа крови.
4. 100 %.
5. 50 %.
6. 12,5 %.
7.  $I^A I^o Rhrh - 100\% \text{ или } I^A I^o Rhrh - 50\% \text{ и } I^o I^o rhrh - 50\%$ .

8.  $\frac{3}{16}$ .
9. 25%.
10. Вероятность рождения – 50 % цистинурия, 50 % камни.
11. Вероятность больных по всем заболеваниям – 6,25 %, здоровые дети – 18,75 %
12.  $\frac{9}{32}$ .

### Тема 3

1. Взаимодействие неаллельных генов: комплементарность. Вероятность рождения в семье глухих детей –  $\frac{7}{16}$ .
2. 25 %.
3. Взаимодействие неаллельных генов: рецессивный эпистаз. Генотип родителей: мать –  $I^A I^0 Hh$  отец –  $I^A I^B Hh$ , генотипы детей с I группой крови  $I^A I^A hh; I^A I^0 hh; I^B I^B hh; I^B I^0 hh$ .
4. Если отец способен синтезировать интерферон, то вероятность  $\frac{1}{4}$ , если отец не способен синтезировать интерферон, то вероятность  $\frac{5}{8}$ .

5.  $a_1 a_1 a_2 a_2 a_3 a_3; A_1 a_1 a_2 a_2 a_3 a_3; A_1 a_1 A_2 a_2 a_3 a_3; A_1 a_1 A_2 a_2 A_3 a_3$ .

6. Взаимодействие неаллельных генов: комплементарность. Вероятность рождения в семье зрячих детей – 56,25 %.
7.  $A_1 a_1 A_2 a_2$ . Варианты расщепления при полимерии: 1:4:6:4:1.

### Тема 4

1. В браке дочерей, носительниц гена гемофилии, со здоровыми мужчинами 50 % внуков, представителей мужского пола, будут больны гемофилией. У сыновей все дети здоровы.
2. 25 %.
3.  $\frac{1}{16}$ .
4.  $\frac{1}{8}$ .
5.  $\frac{1}{4}$ .
5.  $\frac{1}{8}$ .

6.  $\frac{1}{4}$ .
7.  $\frac{1}{8}$ , 50 % карие глаза и 50 % голубые.
8.  $\frac{1}{4}$ .
9.  $\frac{3}{4}$ , группа крови I или II.
10.  $\frac{1}{8}$ .

### Тема 5

1. Вероятность одновременного появления катаракты и полидактилии у детей составляет 50 %, здоровых детей – 50 %.
2. 48,5 % – резус пол., здоровые; 48,5 % – резус отр., больные; 1,5 % – резус пол., больные; 1,5 % – резус отр., здоровые.
3. Все дочери здоровы, сыновья 2,45 % – гем., 2,45 % – дал., 22,6 % – гем. и дал. 22,6 % – норма.
4. 2,45 % мальчик.
5. 12,5 % мальчик.

### Тема 6

1. Вероятность рождения больного ребенка составляет 37,5 %.
2. Вероятность рождения больного ребенка шизофренией составляет 35 %.
3. 25 %.
4. 3,75 %.
5. 5 %.
6. Лейденовская мутация гена гемофилии В может супресцироваться на уровне транскрипции андрогенными гормонами.
7. Взаимодействие неаллельных генов, рецессивный эпистаз.
8. Генотип матери Aa, у отца возникла рецессивная мутация. При назначении специальной диеты, лишенной аминокислоты фенилаланина, у дочери наступило выздоровление.
9. Средняя арифметическая – 14,6 кг. Погрешность средней арифметической  $m = 1,22$ , анализируемая выборка является

представительной. Характер вариабельности 0,464. Варьирование признака небольшое,  $V = 3,178 \%$ .

## Тема 7

1. Генная мутация: дупликация.
2. Точка мутация привела к изменению первичной структуры белка, 2 аминокислоты цистеин заменены на глицин. Третья аминокислота серин заменена на аланин.
3. Произошла замена первого нуклеотида у кролика – аденин, у свиньи – цитозин, а у человека – тимин.
4. Произошла замена второго нуклеотида урацил на аденин.
5. Во второй цепи произошла делеция трех нуклеотидов АЦА – это привело к сдвигу рамки, а также произошла инверсия последних нуклеотидов. В третьей цепи произошла вставка трех нуклеотидов ГАГ и инверсия последних нуклеотидов. Эти изменения приводят к изменению структуры белка и изменению свойств и признаков.

## **СОДЕРЖАНИЕ**

ТЕМА 1. Уровни организации наследственного материала. Молекулярно-генетические основы наследственности ..	4
ТЕМА 2. Основные закономерности наследования. Взаимодействие аллельных генов.....	38
ТЕМА 3. Основные закономерности наследования. Взаимодействие неаллельных генов.....	54
ТЕМА 4. Генетика пола. Наследование признаков, сцепленных с полом .....	70
ТЕМА 5. Сцепленное наследование. Хромосомная теория наследственности .....	86
ТЕМА 6. Изменчивость. Рекомбинации. Модификации.....	98
ТЕМА 7. Мутационная изменчивость. Спонтанный и индуцированный мутагенез. Репарация генетического материала.....	111
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	135
ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ .....	137

Учебное издание

Снигур Григорий Леонидович  
Сахарова Элина Юрьевна  
Щербакова Татьяна Николаевна

**ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ.  
НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ  
И ИЗМЕНЧИВОСТЬ**

*Учебное пособие*

Редактор Е. В. Максимова  
Техническое и художественное оформление, верстка  
М. Н. Манохиной  
Оформление обложки Е. А. Могутиной

Директор Издательства ВолгГМУ Л. К. Кожевников

Санитарно-эпидемиологическое заключение  
№ 34.12.01.543. П 000006.0107 от 00.11.20007 г.

Подписано в печать 16.06.2016 г. Формат 60x84/16.  
Бумага офсетная. Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 8,37.  
Уч. изд. л. 7,23. Тираж 300 экз. Заказ 172.

Волгоградский государственный медицинский университет  
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.  
Издательство ВолгГМУ  
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.