

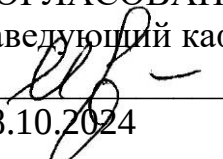
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ П.М. МАШЕРОВА»

Факультет химико-биологических и географических наук

Кафедра фундаментальной и прикладной биологии

СОГЛАСОВАНО

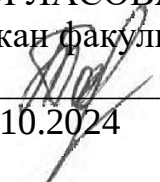
Заведующий кафедрой

 И.И. Ефременко

08.10.2024

СОГЛАСОВАНО

Декан факультета

 Т.А. Толкачёва

08.10.2024

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
ПО УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЕ

ГЕНЕТИКА

для специальностей:

6-05-0113-03 Природоведческое образование

1-33 01 01 01 Биоэкология

6-05-0521-01 Экология

6-05-0511-03 Микробиология

6-05-0511-01 Биология

Составитель: В.М. Коцур

Рассмотрено и утверждено

на заседании научно-методического совета 30.12.2024, протокол № 2

УДК 575(075.8)
ББК 28.04я73
Г34

Печатается по решению научно-методического совета учреждения образования «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова». Протокол № 1 от 24.10.2024.

Составитель: старший преподаватель кафедры фундаментальной и прикладной биологии ВГУ имени П.М. Машерова, магистр биологических наук **В.М. Коцур**

Р е ц е н з е н т ы :
кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии УО «ВГМУ»;
декан факультета химико-биологических
и географических наук ВГУ имени П.М. Машерова,
кандидат биологических наук, доцент *Т.А. Толкачёва*

Г34 **Генетика для специальностей: 6-05-0113-03 Природоведческое образование, 1-33 01 01 01 Биоэкология, 6-05-0521-01 Экология, 6-05-0511-03 Микробиология, 6-05-0511-01 Биология : учебно-методический комплекс по учебной дисциплине / сост. В.М. Коцур. – Витебск : ВГУ имени П.М. Машерова, 2024. – 100 с.**
ISBN 978-985-30-0199-0.

Предлагаются лекционный курс, задания для практических работ, материалы для контроля знаний, вопросы к зачету и экзамену по учебной дисциплине «Генетика» для студентов биологических специальностей.

УДК 575(075.8)
ББК 28.04я73

ISBN 978-985-30-0199-0

© ВГУ имени П.М. Машерова, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА	4
ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ	6
МОДУЛЬ 1	6
Тема 1. Введение. Предмет и методы генетики	6
Тема 2. Строение и функции ДНК и РНК	10
Тема 3. Репликация и репарация ДНК	13
Тема 4. Транскрипция. Трансляция	16
Тема 5. Структура и функции гена. Регуляция экспрессии генов	19
Тема 6. Материальные основы наследственности	22
Тема 7. Закономерности наследования признаков	29
МОДУЛЬ 2	35
Тема 8. Хромосомная теория наследственности	35
Тема 9. Особенности наследования нехромосомных генов	43
Тема 10. Изменчивость генетического материала	46
Тема 11. Генетика человека	56
Тема 12. Генетика популяций	62
Тема 13. Прикладные аспекты генетики	66
ПРАКТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ	73
МОДУЛЬ 1	73
Лабораторная работа № 1	73
Лабораторная работа № 2	74
Лабораторная работа № 3	75
Лабораторная работа № 4	77
Лабораторная работа № 5	78
Лабораторная работа № 6	80
Лабораторная работа № 7	81
МОДУЛЬ 2	83
Лабораторная работа № 8	83
Лабораторная работа № 9	84
Лабораторная работа № 10	85
Лабораторная работа № 11	88
Лабораторная работа № 12	89
Лабораторная работа № 13	90
Задания для управляемой самостоятельной работы	93
РАЗДЕЛ КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ	96
Вопросы к зачету/экзамену по дисциплине «Генетика»	96
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ	98
Литература	98

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Представленный учебно-методический комплекс включает теоретический материал с контрольными вопросами, перечень лабораторных занятий и вопросов к ним, задания для управляемой самостоятельной работы, вопросы к зачету/экзамену по курсу «Генетика», список литературы. Структура УМК построена на основании учебной программы учебной дисциплины.

Цель: сформировать у студентов систему знаний по классической и современной генетике как науке о наследственности и изменчивости живых организмов.

Задачи учебной дисциплины:

- формирование теоретических знаний по учебной дисциплине;
- формирование умений решать генетические задачи разного уровня сложности по изучаемым разделам курса;
- развитие на основе теоретических знаний и практических умений, мировоззренческих и социокультурных компетенций для решения профессиональных задач.

Место учебной дисциплины в системе подготовки специалиста с высшим образованием

Учебная дисциплина относится к модулю «Анатомия человека и генетика» компонента учреждения образования. Изучение учебной дисциплины «Генетика» осуществляется на базе следующих учебных дисциплин: «Цитология и гистология» (методы исследования клеток, строение обобщенной клетки, воспроизведение клеток), «Органическая химия» (строение и химические свойства нуклеиновых).

Требования к освоению учебной дисциплины

Освоение учебной дисциплины должно обеспечить формирование следующих компетенций:

СК Интерпретировать основные закономерности строения и химического поведения неорганических веществ, владеть методикой решения расчетных и экспериментальных задач по неорганической химии.

В результате усвоения дисциплины студент должен:

знать:

- структурно-функциональную организацию наследственного материала живых организмов на различных системных уровнях;
- закономерности наследования признаков при моно-, ди- и полигибридных скрещиваниях;
- биологические основы размножения организмов, закономерности онтогенеза и механизмы реализации наследственной информации в ряду поколений;
- клеточные, хромосомные, генные и молекулярные механизмы наследственности;

- механизмы изменчивости генетического материала;
- основы генетики человека, основные подходы генотерапии;
- генетические основы селекции;
- вопросы экологической и популяционной генетики;
- возможности клеточной и генетической инженерии;

уметь:

- применять знания по генетике при изучении других биологических дисциплин;
- использовать полученные знания в практической работе и экспериментальных исследованиях;
- связывать данные генетики с достижениями биохимии, молекулярной биологии, цитологии, микробиологии, вирусологии, иммунологии и эволюционной биологии;
- использовать современные достижения генетики как основу для решения задач селекции, медицины, экологии и биотехнологии;

владеть (иметь навыки):

- решения генетических задач;
- проведения наблюдения за живыми организмами с целью выявления их изменчивости;
- применения законов наследственности и изменчивости для объяснения механизмов формирования признаков и свойств у живых организмов.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

МОДУЛЬ 1

Тема 1. Введение. Предмет и методы генетики

Генетика – это комплекс наук о свойствах живых организмов передавать свои признаки в ряду поколений (наследственность) и изменять свои признаки в силу различных причин (изменчивость). Указанные выше свойства живых организмов привлекали внимание людей в течение тысячелетий. Однако до открытия законов Менделя все они имели умозрительный характер.

Теория прямого наследования, выдвинутая Гиппократом (460 до н. э. – 377 до н. э.) господствовала в научном и философском сознании долгое время. Согласно этой теории каждый орган, ткань, клетка влияет на формирование половых задатков, которые передаются потомкам. Болезнь или здоровье родителей непосредственно передаются детям.

Ж.-Б. Ламарк (1744–1829) – создатель одной из первых эволюционных теорий – в вопросах генетики следовал учению о прямом наследовании. Непосредственное влияние окружающей среды на органы, либо стимулирование организмов к упражнению органов вызывало, по его мнению, стойкие наследуемые изменения. По Ламарку, «благоприобретенные» признаки служили основой для возникновения более совершенных существ.

Интересно, что Ч. Дарвин (1809–1882) придерживался вобщем-то ламаркистских взглядов на наследственность. Он верил, что в крови циркулируют «геммулы» (гипотетические частицы генетической информации), которые собирают сведения о состоянии органов и систем и несут ее в половые клетки, затем после оплодотворения из них развиваются клетки нового организма. Несмотря на то что эта теория была опровергнута уже современниками Дарвина, до сих пор в языке присутствуют анахроничные понятия «кровность», «кровные родственники», «полукровки» и т. д., отражающие стойкость человеческих заблуждений о связи наследственности с кровью.

Аристотель (384 до н. э. – 322 до н. э.) позволил себе усомниться в господствовавшей теории прямого наследования и предположить, что половые продукты образуются независимо от органов тела. Развитие эта идея получила в трудах немецкого зоолога А. Вейсмана (1834–1914), который экспериментально показал ненаследуемость механических повреждений. Он писал: «Как же могут сообщиться зародышевой клетке, лежащей внутри тела, изменения, произошедшие в мускуле благодаря его упражнению, или уменьшение, испытанное органом от неупотребления, и притом ещё сообщаться так, чтобы впоследствии, когда эта клетка вырастет в новый организм, она на соответствующем мускуле и на соответствующей части тела из самой себя произвела те же самые изменения, какие возникли у родителей в результате употребления или неупотребления? Вот вопрос, который встал передо мной уже давно и который, по дальнейшему его обду-

мывании, привел меня к полному отрицанию такой наследственной передачи приобретенных свойств». Этой идее суждено было принести плод в формесовременных представлений о наследственности и изменчивости.

Настоятель монастыря в Моравии Г.И. Мендель (1822– 1884), будучи естествоиспытателем-любителем, в свободное от работы время ставил опыты над горохом. Систематичность и упорядоченность этих опытов позволили ему найти наиболее фундаментальные принципы наследования признаков. Он руководствовался следующими соображениями:

- изучаемые признаки должны быть дискретны, т. е. без оттенков – либо есть, либо нет, либо белый, либо красный;
- признаки должны быть константны, т. е. неизменны в ряду поколений (Мендель проводил проверку в течение двух лет);
- в эксперименте должны использоваться родительские формы, различающиеся только по одному признаку;
- необходимо учитывать всех потомков от скрещивания, дабы исключить влияние случайных событий.

Крупная научная удача Менделя состояла в том, что выбранные им семь признаков определялись генами на разных хромосомах, что исключало возможное сцепленное наследование. Он обнаружил, что:

- у гибридов первого поколения присутствует признак только одной родительской формы, а другой «исчезает». Это закон единообразия гибридов первого поколения;
- во втором поколении наблюдается расщепление: три четверти потомков имеют признак гибридов первого поколения, а четверть – исчезнувший в первом поколении признак. Это закон расщепления.
- каждая пара признаков наследуется независимо от другой пары. Это закон независимого наследования.

Разумеется, Мендель не знал, что эти положения со временем назовут первым, вторым и третьим законами Менделя. На этом научное везение великого генетика закончилось, последующие опыты на ястребинке не увенчались успехом из-за незнания биологии объекта. Современники- профессионалы дружно проигнорировали монаха-самоучку, и естественным наукам оставалось только накапливать экспериментальный материал, ожидая второго открытия законов Менделя через 37 лет после первой публикации.

Начало XX столетия стало рубежом развития генетики – законы Менделя были переоткрыты в 1900 г. Г. Де Фризом, К. Корренсом и Э. Чермаком на растениях, а в 1902 г. У. Бэтсон и Е.Р. Саундерс подтвердили справедливость этих законов для животных в опытах на домашней курице. Немного позднее У. Бэтсон дополнил законы Менделя правилом чистоты гамет – каждая половая клетка (гамета) несет только один аллель из пары, присутствующей у диплоидной родительской особи. Им же было предложено название науки о наследственности и изменчивости – генетика.

Понятия «ген» (элементарный наследственный фактор), «генотип» (совокупность генов организма), «фенотип» (совокупность признаков организма) введены В. Иогансеном (1857–1927). Он же предложил термин «чистая линия» для организмов с практически одинаковым генотипом, полученных путем близкородственного скрещивания (инбридинга).

Явление сцепления – совместного ассоциированного наследования признаков, определяемых двумя или несколькими генами – было открыто У. Бэтсоном и Р. Пеннетом в 1906 г.

Было также известно о связи наследования некоторых признаков с полом. Эти наблюдения стали основой для создания группой Т. Моргана, в которую входили А. Стертевант, К. Бриджес и Г. Меллер, хромосомной теории в 1910 г. Они проводили исследования на плодовой мушке дрозофиле (*Drosophila melanogaster*) – небольшом насекомом (2–3 мм) с удивительным разнообразием наследуемых признаков, малым числом хромосом (всего четыре пары) и возможностью отбора девственных самок. Другой особенностью стало наличие политенных хромосом в некоторых тканях двукрылых насекомых, к которым относится дрозофила, отличающихся от обычных митотических хромосом на несколько порядков по длине и имеющих поперечную исчерченность, которая позволяет проводить тонкое картирование (определение местоположения) генов. Все это позволило сформулировать хромосомную теорию:

- гены находятся в хромосомах и расположены линейно;
- полученные от каждого из родителей гомологичные хромосомы содержат парные аллели каждого гена;
- сцепление зависит от расстояния между генами и измеряется в сантиморганах – процентах рекомбинантных (имеющих сочетание аллелей, отличное от обеих родительских форм) особей;
- гены, расположенные в одной хромосоме, образуют группу сцепления и наследуются совместно при условии, что расстояние между ними менее 50 сантиморганов.

Молекулярная эра развития генетики началась в 1944 г., когда группой американских исследователей было показано, что для превращения непатогенного штамма пневмококков в патогенный (отличающиеся наличием полисахаридной капсулы, которая позволяет закрепляться на тканях высших организмов), иными словами, для генетической трансформации, достаточно обработки клеток первого штамма ДНК, выделенной из второго штамма. Супруги Ледерберг и Н. Циндер в начале 1950-х гг. выделили ДНК вирусакишечной палочки (бактериофаг лямбда) и описали явление трансдукции – переноса генов из одной бактерии в другую при помощи вирусов. Открытие явлений трансформации и трансдукции стало основанием для признания ДНК носителем генетической информации.

В 1945 г. Дж. Бидлом и Э. Татумом было сформулировано положение «один ген – один фермент», которое после открытия доменной организации белков было исправлено на «один ген – один полипептид».

Структура ДНК была расшифрована Дж. Уотсоном и Ф. Криком, что наряду с данными, полученными М. Ниренбергом (он синтезировал полиурациловую РНК и показал, что с нее считывается только фенилаланин) и С. Очоа (впервые провел синтез РНК с различным составом азотистых оснований и расшифровал коды для 11-ти аминокислот),

Центральная догма молекулярной биологии, гласящая о том, что наследственная информация передается от нуклеиновых кислот к белку, но не в обратном направлении, была сформулирована группой исследователей под руководством Ф. Крика в 1961 г.

Первый искусственный ген был синтезирован группой Х.Г. Кхорана в 1969 г. Примерно в это же время развивается генная инженерия – совокупность методов изменения нуклеиновых кислот в живых организмах. Техника рекомбинантной ДНК (объединенной из двух или более источников) позволила провести клонирование (получение большого числа идентичных копий) многих генов различных организмов, убедиться в универсальности генетического кода, изучить молекулярно-генетические механизмы физиологических процессов и патологических состояний.

Следующий этап развития генетики – «постгеномная эра» – начался в 2003 г. после выхода первого релиза полной последовательности ДНК (сиквенса) генома человека. Хотя некоторые участки генома, в первую очередь прицентромерные районы хромосом, которые содержат препятствующие клонированию повторы, остаются до сих пор непрочитанными (данные на 2011 г.), комплекс данных полного сиквенса позволил создать геномные базы данных, что перевело исследования по генетике на качественно новый уровень. Вместо разрозненных сведений в отдельных экспериментальных статьях появился комплекс систематизированных данных по структуре нуклеиновых кислот, соответствующим им белковым продуктам, связанным с ними физиологическим особенностям и заболеваниям, месту и времени экспрессии, взаимном расположении, выявленных мутациях и о многих других важных биологических особенностях.

Секвенирование геномов других организмов позволило применять сравнительный подход для поиска и характеристики наследственных патологических состояний и физиологических особенностей.

Основные методы генетики:

Гибридологический – скрещивание в ряду поколений заранее подобранных родительских особей.

Рекомбинантная модификация гибридологического метода, основанная на явлении кроссинговера, позволяет создать генетическую карту хромосомы.

Генеалогический – метод основан на анализе родословной особи.

Моносомный – анализ особей с потерей одной из парных хромосом, позволяет установить в какой хромосоме расположен признак.

Близнецовый – основан на изучении однояйцевых близнецов и клонов. Позволяет выявить роль внешней среды в формировании организма.

Иммуногенетический – основан на изучении групп крови, белков и ферментов сыворотки крови тканей.

Биохимический – изучение молекулярных механизмов работы наследственных систем.

Цитогенетический – выявление числа и особенностей строения хромосом клетки / особи. Используется для выявления хромосомных и геномных мутаций.

Популяционно-статистический – позволяет анализировать генетическую структуру популяции. (Выявления частоты встречаемости гена или генотипа, динамика структуры популяции под действием среды и мутаций).

Онтогенетический – влияние экспрессии генов на ход развития особи.

Мутационный – искусственное получение и анализ мутаций, изучение действия мутагенов и антимутагенов.

Моделирование – использование вычислительной техники для прогнозирования результатов эксперимента.

Контрольные вопросы

1. Сформулируйте основное различие между концепциями прямого и непрямого наследования.
2. Изложите законы Менделя и раскройте их содержание.
3. В чем состоят основные положения хромосомной теории?
4. Сохраняет ли центральная догма молекулярной биологии значение в настоящее время?
5. Назовите основные методы современной генетики.

Тема 2. Строение и функции ДНК и РНК

Нуклеиновые кислоты открыты Мишером в 1869 г. Нуклеиновые кислоты (НК) являются гетерополимерами. Мономерами НК являются нуклеотиды. Существует 2 типа НК: РНК (Рибонуклеиновая кислота) ДНК (Дезоксирибонуклеиновая кислота). Независимо от типа, и ДНК, и РНК могут иметь вид одно- и двухцепочечных молекул. Но чаще всего ДНК – двухцепочечная, а РНК – одноцепочечная.

Каждый нуклеотид и в ДНК, и в РНК состоит из 3 компонентов:

Фосфат (H_2PO_4^-), от одного до 3 штук. В составе нуклеиновых кислот нуклеотиды с одним фосфатом.

Пятиуглеродный сахар (пентоза): рибоза в РНК и дезоксирибоза в ДНК. Рибоза отличается от дезоксирибозы -ОН группой у 2-го атома С.

Азотистое основание. Существует 5 основных видов, отнесенных к 2 типам. Пурины гетероциклы: Аденин (А) и Гуанин (Г/Г). Пиримидины моноциклы: Тимин (Т), Цитозин (Ц/С) и Урацил (У/У).

В состав ДНК входят А,Т,Г,Ц. В состав РНК входят А,У,Г,Ц.

Помимо основных типов оснований, в ДНК также присутствуют минорные основания (и соответственно нуклеотиды): 7-метил-гуанин и 5-метил-цитозин. Они обеспечивают правильное считывание генетической информации и позволяют нуклеазам отличить свою ДНК от чужой.

Наличие в РНК урацила вместо тимина объясняется несколькими причинами. Синтез урацила энергетически выгоднее, чем тимина, так как не нужно делать лишнее метилирование.

При частом спонтанном дезаминировании цитозина в клетке, цитозин превращается в урацил. Если в составе ДНК был бы урацил, то отличить его от возникшего из цитозина было бы невозможно. Это привело бы к невозможности репарации, и, как следствие, к интенсивному накоплению мутаций.

Это косвенно подтверждает гипотезу мира РНК о том, что первичными нуклеиновыми кислотами были РНК. Гипотеза «РНК-мира» основана на способности молекул РНК служить как носителем информации, так и катализатором химических реакций - рибозимами.

Согласно этой гипотезе, РНК была первым сложным полимером, появившимся в процессе добиологической эволюции. Рибозимы это каталитические РНК.

При образовании цепи ДНК и РНК нуклеотиды соединяются посредством 3'-5' фосфодиэфирной ковалентной связи (реакция поликонденсации). При этом кислород фосфата на 5' атоме С одного нуклеотида соединяется с ОН группой у 3' атома С сахара другого нуклеотида. Основания располагаются сбоку цепи и обеспечивают образование 2-х цепочечных участков за счет водородных связей – они комплементарны друг другу. Возможные пары оснований: А=Т (А=У в РНК), Г=Ц. Между аденином и тиминам образуются 2 водородных связи. Гуанин и цитозин формируют 3 водородных связи. Таким образом, в нуклеотиде каждый компонент имеет свою функцию: фосфат и сахар обеспечивают связь нуклеотидов внутри цепи, а основания удерживают цепи вместе. В двухцепочечных молекулах цепи лежат антипараллельно «валетом». Напротив 5' атома С располагается 3' атом другой цепи. В стандартных условиях двухцепочечные молекулы ДНК и РНК спирализованы (представляют собой двойную спираль). Одноцепочечные молекулы чаще всего линейные.

Двухцепочечные молекулы ДНК могут иметь одну из трех структур: А-, В-, и Z-. Наиболее распространена В-форма. В-форма ДНК - правозакрученная спираль, шаг спирали - 3,32 нм (3,4 нм при округлении); 1 виток - 10 пар оснований, диаметр - 1,8 нм.

Состав двухцепочечных молекул подчиняется правила Чаргаффа:

1. Количество аденина равно количеству тимина, а гуанина – цитозина: $A=T$, $G=C$.

2. Количество пуринов равно количеству пиримидинов: $A+G = T+C$.

3. Количество оснований, содержащих аминогруппу в положении 4 пиримидинового и 6 пуринового ядер, равно количеству оснований, содержащих в этом же положении оксогруппу: $A+G = C+T$.

Функции нуклеиновых кислот.

Начало работ по выявлению роли нуклеиновых кислот положили работы Пола Гриффита в 1928 г. Гриффит работал с пневмококками - бактериями, вызывающими пневмонию. Он брал два штамма пневмококков: капсульный и бескапсульный. Капсульный - патогенный (вирулентный), при инфицировании таким штаммом мыши погибают, бескапсульный - непатогенный. При введении мышам смеси убитых нагреванием (и, следовательно, потерявших вирулентность) капсульных пневмококков и живых бескапсульных невирулентных бактерий, животные погибали в результате размножения капсульных вирулентных форм. Обнаруженное явление Гриффит интерпретировал как трансформацию.

В 1944г. этот эксперимент был повторен Освальдом Эйвери, Колином Мак-Леодом и Маклином Мак-Картти в варианте смешивания бескапсульных пневмококков с белками, полисахаридами или ДНК, взятыми от капсульных штаммов. В результате этого эксперимента была выявлена природа трансформирующего фактора.

Окончательное подтверждение наследственной роли ДНК произошло в 1952 г в опытах Альфреда Херши и Марты Чейз. Суть опыта: фаги, у которых белковая оболочка была мечена радиоактивной серой (S^{35}), а ДНК - радиоактивным фосфором (P^{32}), инкубировали с бактериями. Затем бактерии отмывали. В смывных водах не обнаруживали P^{32} , а в бактериях - S^{35} . 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.

Таким образом, ДНК обеспечивает хранение генетической информации и ее передачу от клетки к клетке.

РНК имеет несколько функций, в самом общем виде описываемые как обработка информации ДНК (считывание, регуляция, модификация).

Основные виды РНК:

- Информационная (матричная) РНК – иРНК (мРНК).
- Транспортная РНК – тРНК.
- Рибосомальная РНК – рРНК.
- Малая ядерная РНК – мяРНК – сплайсинг у эукариот.
- Малые ядрышковые РНК (мякРНК) – синтез рибосом.

- Малые интерферирующие РНК – миРНК разрезают рРНК, химическая модификация нуклеотидов в рРНК.
- Микро РНК – мкРНК - в основном регулируют трансляцию мРНК в онтогенезе.

Контрольные вопросы

1. Назовите основные компоненты нуклеотидов.
2. Какие нуклеотиды входят в состав ДНК, а какие в РНК?
3. Сформулируйте основные положения правила Чаргаффа.
4. Каким образом была доказана генетическая роль ДНК?
5. Перечислите основные типы РНК.

Тема 3. Репликация и репарация ДНК

Репликация ДНК – это процесс удвоения молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты с образованием идентичных дочерних молекул. У человека репликация происходит в фазе S клеточного цикла. Репликацию ДНК осуществляют ферменты ДНК-полимеразы. Структура ДНК-полимераз достаточно жёстко фиксирована. Их каталитические субъединицы очень мало различаются в разных видах живых клеток. Такая «стабильность» структуры обычно появляется там, где отсутствие разнообразия обусловлено огромной важностью или даже незаменимостью для функционирования клетки. У прокариот существует 5 ДНК-полимераз, основные из них: ДНК-полимераза I, которая задействована в восстановлении ДНК, обладает 5'-3', и 3'-5'-экзонуклеазным действием, и ДНК-полимераза III – основная полимераз прокариот, обладающая также 3'-5'-экзонуклеазным действием.

Эукариоты имеют, по меньшей мере, пятнадцать видов ДНК-полимераз, основные из них: ДНК-полимераза α , которая выступает сначала в роли праймазы, синтезируя праймер РНК, а затем как нормальная полимераз, присоединяя к этому праймеру нуклеотиды. После того, когда длина цепочки достигнет около 20 нуклеотидов, к синтезу ДНК приступают полимеразы δ и ϵ ; ДНК-полимераза δ – основная полимераз в элонгации эукариот, также обладает 3'-5'-экзонуклеазным действием.

Скорость репликации у прокариот – 500 нуклеотидов в секунду, у эукариот – 50 нуклеотидов в секунду, однако из-за множества точек репликации суммарная скорость удвоения ДНК у эукариот выше.

Репликация, как и транскрипция и трансляция, протекают в 3 этапа: инициация, элонгация, терминация.

Для протекания процесса репликации необходимо расплести двойную спираль ДНК, вращать макромолекулу и удерживать ее в расплетенном состоянии. Эти функции выполняют гираза (расплетение спирали), хеликаза (разделение нитей), и ДНК-связывающие белки (удержание). Точность репликации

обеспечивается принципом комплементарности пар оснований и свойствами ДНК-полимеразы, благодаря которым этот фермент способен распознать и исправить ошибку. У эукариотических организмов в процессе репликации принимают участие несколько типов ДНК-полимераз. После удвоения происходит суперспирализация синтезированных молекул и дальнейшая компактизация ДНК. Процесс репликации требует затрат энергии.

Ранее существовали три модели механизма репликации ДНК. Согласно консервативному механизму в результате репликации одна молекула ДНК состоит только из родительских цепей, а другая – только из дочерних цепей. Дисперсионная модель предполагала, что все получившиеся в результате репликации молекулы ДНК состоят из цепей, одни участки которых вновь синтезированы, а другие взяты из родительской молекулы ДНК. Полуконсервативный механизм репликации заключается в том, что каждая молекула ДНК состоит из одной цепи исходной родительской молекулы и одной вновь синтезированной цепи. Полуконсервативный механизм был доказан в 1958 г. опытами М. Мезельсона и Ф. Сталя.

Поскольку ДНК-полимераза не умеет начинать синтез новой нити на однострессовой матрице, а может только прикреплять новые нуклеотиды к уже имеющейся цепи, инициация репликации происходит путем образования небольшого участка ДНК-РНК при помощи фермента ДНК-праймазы. К 3'-концу РНК-затравки ДНК-полимераза добавляет новые нуклеотиды, а РНКазы потом разрушают РНК в гибридных участках. Лигаза сшивает синтезированные фрагменты ДНК.

ДНК-полимераза может вести синтез только в направлении $5' \rightarrow 3'$, т. е. присоединять новый нуклеотид к 3'-концу уже синтезированной части. Двунитевая структура ДНК предполагает необходимость синтеза в двух направлениях $5' \rightarrow 3'$ и $3' \rightarrow 5'$. Эта задача решается путем образования Y-образной структуры – репликационной вилки.

При этом цепь $3' \rightarrow 5'$ является лидирующей – синтез на ней идет непрерывно, а цепь $5' \rightarrow 3'$ – отстающей, поскольку на ней синтез идет в отдельных участках – фрагментах Оказаки, каждый из которых начинается с новой РНК-затравки.

Репарация – особая функция клеток, заключающаяся в способности исправлять химические повреждения и разрывы в молекулах ДНК, поврежденной при нормальном биосинтезе ДНК в клетке или в результате воздействия физических или химических агентов.

Источники повреждения ДНК:

- Ультрафиолетовое излучение;
- Рентгеновское излучение;
- Радиация;
- Химические вещества;
- Вирусы;
- Ошибки репликации ДНК (1 ошибка на 10^9 - 10^{10} оснований).

Основные типы повреждения ДНК:

➤ Повреждение одиночных нуклеотидов.

А) Апуринизация – отщепление азотистых оснований от сахарофосфатного остова.

Б) Дезаминирование – отщепление аминогруппы от азотистого основания.

В) Замена нуклеотида.

➤ Образование поперечных сшивок между основаниями одной цепи или разных цепей ДНК.

➤ Двухцепочечные и одноцепочечные разрывы цепи ДНК.

А) «Просто разрыв».

Б) Разрыв и выпадение участка (делеция).

В) Разрыв и вставка участка (инсерция).

Клетки используют 5 типов репарации:

➤ Прямая (световая);

➤ Эксцизионная;

➤ Пострепликативная (гомологичная рекомбинация);

➤ SOS-репарация;

➤ Mismatch (характерна больше для эукариот).

Система репарации включает следующие компоненты:

➤ ДНК-хеликаза – фермент, «узнающий» химически изменённые участки в цепи и осуществляющий разрыв цепи вблизи от повреждения;

➤ экзонуклеаза – фермент, удаляющий повреждённый участок;

➤ ДНК-полимераза 1 – фермент, синтезирующий соответствующий участок цепи ДНК взамен удалённого за счет 3'-5' экзонуклеазной активности;

➤ ДНК-рекомбиназа – фермент, восстанавливающий разрывы- делеции используя другую неповрежденную молекулу ДНК;

➤ ДНК-лигаза – фермент, замыкающий последнюю связь в полимерной цепи и тем самым восстанавливающий её непрерывность.

Контрольные вопросы

1. В какой период клеточного цикла происходит репликация ДНК?

2. Сколько ДНК-полимераз существует у эукариот?

3. Какова скорость репликации ДНК?

4. Назовите основные этапы репликации.

5. Перечислите основные ферменты репликации.

6. Дайте определение репарации ДНК.

Тема 4. Транскрипция. Трансляция

Транскрипцией называется синтез мРНК на матрице ДНК. Процесс синтеза РНК протекает в направлении от 5'-к3'-концу, т. е. по матричной цепи ДНК. ДНК-зависимая РНК-полимераза – фермент, осуществляющий транскрипцию, движется в направлении 3'→5', прикрепляя новый рибонуклеозидтрифостат к 3'-концу уже синтезированной молекулы РНК.

Инициация транскрипции – сложный процесс, зависящий от последовательности ДНК, находящейся вблизи транскрибируемой последовательности – промотора и от более удаленных от точки начала синтеза участков генома – энхансеров (активирующих транскрипцию) и сайленсеров (деактивирующих транскрипцию). Во всех этих участках есть сайты связывания транскрипционных факторов – белков, регулирующих процесс транскрипции и входящих в состав транскрипционного комплекса.

При переходе транскрипции от инициации к следующей стадии – элонгации – происходит диссоциация связей между РНК-полимеразой, промотором и факторами инициации транскрипции.

В период элонгации в ДНК расплетено примерно 18 парнуклеотидов. Примерно 12 нуклеотидов матричной нити ДНК образует гибридную спираль с растущей цепью РНК.

По мере движения РНК-полимеразы по матрице впереди нее происходит расплетание двухцепочечной молекулы ДНК, а позади фермента двойная спираль ДНК восстанавливается. В этот момент из комплекса освобождается очередное звено растущей цепи РНК с матрицей и РНК-полимеразой. Все эти перемещения подразумевают относительное вращение РНК-полимеразы и ДНК. Поэтому для предотвращения такого вращения двигающуюся по ДНК РНК-полимеразу сопровождают топоизомеразы.

На стадии элонгации в процессе транскрипции немаловажную роль играют также основные элонгирующие факторы, которые необходимы для предотвращения преждевременной терминации матричного процесса.

Следующая фаза процесса транскрипции называется терминацией. В этот момент растущий транскрипт освобождается и происходит диссоциация РНК-полимеразы и ДНК-матрицы. После завершения стадии терминации транскрипции происходит разрезание РНК, а затем к её 3' концу с помощью фермента полиА-полимеразы добавляется 100–200 оснований аденина, которые оказывают влияние на стабильность полученного транскрипта.

Процессинг РНК

Созревание мРНК называется процессингом. Биологическое значение процессинга в эукариотической клетке заключается в возможности получения различных комбинаций экзонов гена, а значит, получения большего разнообразия белков, кодируемых одной нуклеотидной последовательностью ДНК. Кроме того модификация 3'- и 5'-концов мРНК служит для ре-

гуляции ее экспорта из ядра, поддержания стабильности в цитоплазме и для улучшения взаимодействия с рибосомами.

Еще до завершения транскрипции происходит полиаденилирование 3'-конца (раздел 6.3). К 5'-концу мРНК посредством трифосфатного моста присоединяется 7-метилгуанозин, соединяющийся в необычной позиции 5'→5', и происходит метилирование рибоз двух первых нуклеотидов. Этот процесс называется кэпированием.

Процесс вырезания определенных нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и соединения последовательностей, сохраняющихся в «зрелой» молекуле, в ходе процессинга РНК, называется сплайсингом. В ходе сплайсинга из мРНК участки, не кодирующие белок (интроны), удаляются, а экзоны – участки, кодирующие аминокислотную последовательность, соединяются друг с другом, и незрелая пре-мРНК превращается в зрелую мРНК, с которой синтезируются (транслируются) белки клетки.

Для сплайсинга необходимо наличие специальных 3'- и 5'- последовательностей. Сплайсинг катализируется состоящим из РНК и белков большим комплексом, который называется сплайсосомой. Сплайсосома включает пять малых ядерных рибонуклеопротеидов (мяРНП) – U1, U2, U4, U5 и U6. РНК, входящая в состав мяРНП, взаимодействует с интроном и, возможно, участвует в катализе. Она принимает участие в сплайсинге интронов, содержащих в 5' сайте ГУ, и АГ в 3' сплайсинг-сайте.

Иногда мРНК в процессе созревания могут подвергаться альтернативному сплайсингу, который заключается в том, что имеющиеся в составе пре-мРНК интроны вырезаются в разных альтернативных комбинациях, при которых вырезаются и некоторые экзоны. Некоторые из продуктов альтернативного сплайсинга пре-мРНК нефункциональны, как например, при определении пола у плодовой мушки дрозофилы, однако часто в результате альтернативного сплайсинга пре-мРНК одного гена образуются многочисленные мРНК и их белковые продукты.

В настоящее время известно, что у человека 94 % генов подвержено альтернативному сплайсингу (остальные 6 % генов не содержат интронов). Альтернативный сплайсинг у многоклеточных эукариот является ключевым механизмом увеличения разнообразия белков, не создавая избыточных копий гена, а также позволяет осуществлять тканеспецифическую и стадиеспецифическую регуляцию экспрессии (проявления) генов.

Принципы перевода информации от последовательности нуклеотидов в нуклеиновых кислотах к последовательности аминокислот в пептидах при трансляции носят название генетического кода.

Одну аминокислоту кодируют 3 нуклеотида. Они носят название триплет. Триплет в мРНК называют кодоном. Триплет в тРНК – антикодоном. Разбивка цепи НК на кодоны называется рамкой считывания.

Код универсален и в общих чертах одинаков у всех живых существ, однако существует ряд отклонений. В некоторых белках нестандартные

аминокислоты кодируются стоп-кодонами в зависимости от наличия особой сигнальной последовательности в мРНК.

Универсальность кода служит одним из доказательств единого происхождения жизни.

Аминокислоты, которые имеют общий путь биосинтеза, как правило, имеют общую первую позицию кодонов.

Этот факт может быть пережитком раннего, более простого генетического кода, который содержал меньше аминокислот, чем современный, и постепенно включил в свой состав все 20 аминокислот.

Кодоны аминокислот со схожими физико-химическими свойствами так же, как правило, похожи, что смягчает последствия точечных мутаций и нарушений трансляции.

Свойства генетического кода:

- Триплетность – значащей единицей кода является сочетание трёх нуклеотидов (триплет, или кодон).
- Непрерывность – между триплетами нет знаков препинания, то есть информация считывается непрерывно.
- Неперекрываемость – один и тот же нуклеотид не может входить одновременно в состав двух или более триплетов.
- Однозначность (специфичность) – определённый кодон соответствует только одной аминокислоте
- Вырожденность (избыточность) – одной и той же аминокислоте может соответствовать несколько кодонов.
- Универсальность – генетический код работает одинаково в организмах разного уровня сложности – от вирусов до человека
- Помехоустойчивость – мутации замен нуклеотидов, не приводящие к смене класса кодируемой аминокислоты, называют консервативными; мутации замен нуклеотидов, приводящие к смене класса кодируемой аминокислоты, называют радикальными.
- Знаки препинания – триплеты выполняют функцию знаков препинания.

Трансляция

Синтез белковых молекул из аминокислот на матрице мРНК при участии рибосом и тРНК называется трансляцией.

Процесс происходит в цитоплазме на полисомах – комплексах, состоящих из мРНК и многих рибосом с прикрепленными молекулами тРНК.

Процесс состоит из инициации (узнавания рибосомой стартового кодона и начала синтеза), элонгации (синтеза белка) и терминации (узнавания стоп-кодона и отделения белкового продукта).

Поскольку каждый кодон состоит из трех нуклеотидов, каждая последовательность может быть прочитана трояко – начиная с первого, второго либо третьего нуклеотида, иными словами, имеется три возможных рамки считывания.

Стартовым кодоном почти всегда является АУГ. Рамки считывания, начинающиеся с этого кодона, называются открытыми. Для инициации рибосома сканирует мРНК, пока не найдет кодон АУГ. Обычно она воспринимает только те стартовые кодоны, которые находятся вблизи 5'-кэпа. Специальные белки – факторы инициации трансляции – участвуют в узнавании стартового кодона и присоединении инициаторной тРНК, содержащей антикодон УАЦ, соответствующий аминокислоте метионин. К этой тРНК метионин присоединен при помощи фермента аминокил-тРНК-синтетазы.

Вначале малая частица рибосомы (сама или в комплексе с тРНК) садится на мРНК, а затем к ней присоединяется большая частица, и происходит отсоединение факторов инициации трансляции. Собранный рибосома начинает элонгировать цепь. В ходе элонгации один белковый фактор переносит тРНК в аминокислотный центр рибосомы (А-центр), а после формирования пептидной связи в пептидном центре (П-центре) второй фактор элонгации катализирует смещение рибосомы на один триплет.

Когда рибосома доходит до одного из нонсенс-кодонов – УАГ (янтарь), УГА (опал) или УАА (охра) – подходящей тРНК не имеется, и новая пептидная связь не образуется. Под действием специальных белковых факторов происходит отделение рибосомы от мРНК и освобождение готовой белковой молекулы.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение транскрипции.
2. Дайте определение трансляции.
3. Назовите основные стадии транскрипции.
4. Назовите основные стадии трансляции.
5. Перечислите механизмы процессинга РНК.

Тема 5. Структура и функции гена. Регуляция экспрессии генов

Ген – элементарный, дискретный, материальный наследственный фактор, который определяет строение одной белковой полипептидной цепи. Он является единицей наследственности и передается от родителей к их потомкам.

Ген представляет собой определенную последовательность нуклеотидов в нуклеотидной последовательности цепи ДНК. Гены расположены линейно, друг за другом. Размеры генов неодинаковы. Они зависят от размеров белка, который кодирует данный ген: если белок состоит из 200 остатков аминокислот, то в гене будет 600 пар нуклеотидов (по свойству генетического кода – триплетность, три нуклеотида кодируют одну аминокислоту), что соответствует относительной молекулярной массе около 420000.

В хромосоме млекопитающих и человека средняя длина ДНК составляет около 2 см, что соответствует около $2,9 \times 10^9$ пар нуклеотидов.

Все же в геноме человека (в каждой клетке) около 6×10^{12} г ДНК, что соответствует общей длине около 2 м и молекулярной массе около $3,7 \times 10^{12}$. Учитывая, что средняя длина структурного гена составляет 500-1000 нуклеотидов, ДНК человека теоретически могла бы кодировать около 10 млн белков.

Тридцать лет назад называли цифру 100 тысяч. К 2000 году специалисты по биоинформатике начали склоняться к мысли, что на самом деле нужны более осторожные оценки, и что в геноме человека может оказаться 50-60 тысяч генов. Это означает, что кодирующая часть генома составляет всего 10-15% от всей ДНК. Следовательно, в нашем геноме имеется огромный «избыток» ДНК.

В настоящее время показано, что значительная часть этой «избыточной» ДНК содержит гены, не являющиеся структурными, т.е. не кодирующие структуру определенных белков, а выполняющие целый ряд функций, связанных с регуляцией активности тех или иных участков генома.

Помимо этого, многие, в особенности регуляторные, гены многократно повторяются, т.е. геном содержит много (иногда десятки тысяч) копий одного и того же гена.

Наконец, довольно большие участки ДНК разделяют гены между собой, кодируют начало и конец транскрипции и выполняют ряд других функций, еще не полностью выясненных.

Кроме того, следует помнить, что у многоклеточных организмов, в частности у человека и млекопитающих, в результате сложного процесса дифференцировки в ходе индивидуального развития образуется множество разнообразных органов и тканей. Эти органы и ткани состоят из многочисленных клеток, специализированных для выполнения соответствующих функций. Видимо, именно поэтому большая часть генов многоклеточных организмов находится в неактивном состоянии.

Установлено, что в клетках синтез одних ферментов происходит непрерывно, а других только в присутствии определенных индукторов.

На основании своих исследований Ф. Жакоб и Ж. Моно в 1961 году предложили схему регуляции синтеза белков (ферментов) у прокариот, и она получила название гипотезы оперона.

По этой схеме гены функционально неодинаковы: одни из них (структурные) содержат информацию о расположении аминокислот в белке, другие выполняют регуляторную функцию (регуляторные гены). Структурные гены (цистроны) обычно расположены рядом и образуют один блок – оперон. Кроме того, в оперон входят промотор – место первичного прикрепления РНК-полимеразы и регуляторный участок – ген-оператор. Оператор включает и выключает структурные гены, это функциональный ген. Оператор, в свою очередь кодируется геном регулятором.

Инициатор – место начала считывания генетической информации. Структурные гены – определяют синтез белков-ферментов, обеспечивающие цепь последовательных биохимических реакций.

Помимо оперона, в том же или другом месте генома имеется особый ген-регулятор. Этот ген кодирует образование особого белка-репрессора, соединяющегося с оператором и подавляющего функцию всего оперона.

Регуляция по типу индукции. Вещество, поступившее в клетку – лактоза является индуктором, оно соединяется с белком репрессором лактозного оперона, переводит его в неактивную форму (инактивирует его), вследствие чего последний теряет способность подавлять функцию оперона. Оперон включается и начинается транскрипция структурных генов, синтезируются ферменты, расщепляющие лактозу. Как только лактоза в среде будет расщеплена, репрессор освобождается, переходит в активную форму, блокирует оператор и работа структурных генов прекращается.

Регуляция по типу репрессии. Если в клетке в результате какой-то цепи реакций образуется конечный продукт в количестве большем, чем это необходимо, что может привести к нарушению обмена, то конечное вещество вступает в реакцию с белком репрессором, переводит его в активное состояние, происходит присоединение репрессора к гену – оператору, тем самым выключается вся система, и синтез ферментов прекращается.

У эукариот регуляция транскрипции гораздо сложнее. Здесь действуют механизмы позитивной регуляции, когда транскрипция включается только при участии активатора, без него РНК – полимераза не работает. В этом процессе участвуют особые белки – специфические факторы транскрипции, а также гормоны.

Каждый гормон через систему посредников активирует группу генов в своих клетках – мишенях и может действовать как на стадии транскрипции, так и на стадии трансляции. У эукариот, в отличие от бактерий, и РНК образуются в ядре, подвергаются там действию различных ферментов, соединяются с различными белками и в виде таких комплексов («информосомы») выходят в цитоплазму. Трансляция у них поэтому может произойти не сразу (как у бактерий), а через некоторое время, например, когда поступит гормональный сигнал или белки, связанные с и-РНК, будут разрезаны пептидазами.

Для эукариот и, в особенности млекопитающих, важным механизмом регуляции экспрессии генов является метилирование оснований – важнейшая эпигенетическая модификация ДНК, участвующая в регуляции транскрипции, импринтинге, установлении X-инактивации, формировании структуры хроматина. Два из четырех азотистых оснований – цитозин и аденин, могут быть метилированы, но метилирование аденина обнаруживается только у прокариот и растений. Метилирование ДНК заключается в присоединении метильной группы в позиции С-5 или N-4 цитозина (5mC и 4mC) или позиции N-6 аденина (6mA). Метилирование ДНК в геноме чаще

всего ассоциировано с подавлением транскрипции и с «выключением» того или иного гена.

Познание сложных механизмов регуляции транскрипции и трансляции необходимо для освоения методов управления процессами реализации генетической информации.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение гена.
2. Какова длина ДНК человека?
3. Что представляет собой оперон?
4. В чем заключается метилирование ДНК?
5. Какую функцию несет метилирование ДНК?

Тема 6. Материальные основы наследственности

В клетках ДНК входит в состав хроматина – комплекса ДНК, РНК и белков. Длина ДНК человека составляет 3 см. Для упаковки столь длинной молекулы в ядро диаметром около 50 мкм ($1 \text{ мкм} = 0,001 \text{ мм}$) существует 4 уровня компактизации:

- Нуклеосомный;
- Фибриллярный;
- Петлевой;
- Хромосомный (хромонемный).

В клетках ДНК входит в состав хроматина – комплекса ДНК, РНК и белков.

Хроматин представляет собой деспирализованные хромосомы и в химическом отношении является дезоксирибонуклеопротеидом (ДНП), который состоит в основном из ДНК и белков-гистонов, содержит негистоновые белки и РНК.

Существует 2 вида хроматина: эухроматин и гетерохроматин.

Эухроматин – это активный деконденсированный в интерфазе хроматин, содержит большинство генов и способен к транскрипции. Содержит уникальные последовательности ДНК. Во время деления клетки конденсируется. Гетерохроматин – это участки хроматина, находящиеся в конденсированном (плотно упакованном) состоянии в течение всего клеточного цикла. Реплицируется позже эухроматина.

Различают:

а) факультативный (временный): участок хроматина, который временно переходит в конденсированное состояние, активируется на определенных этапах онтогенеза, содержит гены, может становиться транскрипционно активным; например, Х-хроматин (тельце Барра) у женщин;

б) конститутивный (истинный), или структурный: никогда не переходит в диффузное состояние, обеднён генами, обогащён сатДНК и может инактивировать расположенные по соседству гены (эффект положения); локализован в центромерных, теломерных участках хромосом, разбросан среди эухроматиновых районов (интеркалярный); участвует в прикреплении хроматина к ядерной оболочке, обеспечивает синапсис гомологичных хромосом при мейозе, регулирует генную активность.

Основную массу хроматина составляют белки гистоны, которые ответственны не только за укладку ДНК, но выполняют регуляторную и защитную функции. В этих белках много аргинина и лизина, что дает им щелочной характер и обеспечивает взаимодействие с кислотными группами ДНК.

Существует 5 типов гистонов. Гистоны H2A, H2B, H3 и H4 образуют нуклеосомы. Гистон H1 связывается с ДНК на участке между нуклеосомами.

Около 20 % всех белков хроматина составляют негистоновые белки. Именно они имеют значение для более высоких уровней компактизации хроматина.

Нить ДНК с нуклеосомами образует структуру толщиной около 30 нанометров, так называемую 30 нм фибриллу. Фибрилла образуется при участии гистона H1. На таком уровне существенно снижается способность ДНК связываться с белками, участвующими в транскрипции, что приводит к уменьшению генетической активности упакованных в фибриллу.

Петлевой уровень организации образуется при участии негистонных белков. Эти белки чаще всего имеют кислый характер. При данном уровне образуются шарики диаметром 100 нанометров называемые хромомерами. Хромомеры имеют петлевую розетковидную структуру.

Хромосомный уровень организации соответствует максимальной компактизации хроматина и образуется во время деления клеток. Лучше всего хромосомы видны во время метафазы митоза и мейоза, отчего классический рисунок хромосомы носит название метафозного.

Метафазные хромосомы состоят из двух молекул ДНК – сестринских хроматид, соединенных центромерой (центросомой) – первичной перетяжкой.

К центромере прикрепляются тубулиновые трубочки (нити) веретена деления разделяющие хромосому на хроматиды в анафазе деления.

Каждая хроматида разделена центромерой на две части – плечи.

Обычно плечи хромосом не равны по длине, выделяют короткое (обозначается латинской буквой p) и длинное плечо (обозначается буквой q).

Концевые участки плечей называются теломерами.

Иногда часть хроматиды может быть отделена вторичной перетяжкой или ножкой (участок, кодирующий рРНК) и образовывать спутник (сателлит).

Хромосому со спутником обозначают как SAT- хромосому.

Отношение длины короткого плеча к длине всей хромосомы, называют центромерным индексом.

Различают: метацентрические хромосомы – плечи почти равны (центромерный индекс 0,35–0,50), субметацентрические – одно плечо явно длиннее другого (0,25–0,35) и акроцентрические – короткое плечо практически незаметно ($< 0,25$). Ранее предполагалось наличие также телоцентрических хромосом только с одним плечом, но в реальности они не обнаружены.

Расположение гетеро- и эухроматина достаточно стабильно для каждой хромосомы. Для выявления расположения этих участков существует ряд методов. Наиболее распространен G (GTC) метод. При данном окрашивании гетерохроматин более темный, эухроматин более светлый. Данный метод широко используется для выявления хромосомных аномалий человека и других существ.

Необычные типы хромосом – это хромосомы с размером и формой, не свойственной человеку и млекопитающим. Наиболее известны политенные хромосомы и хромосомы типа «ламповых щеток».

Политенные хромосомы – это хромосомы слюнных желез членистоногих и макронуклеуса инфузорий. В отличие от типичных хромосом политенные хромосомы состоят из тысяч хроматид (тысяч копий генов). Большое количество копий генов позволяет быстрее строить белки и производить большее количество секрета. В местах активной транскрипции образуется видимое в световой микроскоп вздутие – пучок.

Хромосомы типа «ламповых щеток» представляют собой биваленты (сцепленные гомологичные хромосомы) на стадии диплотены профазы I мейоза. При помощи электронного микроскопа можно увидеть несколько транскриптов (мРНК) на каждой петле. настолько интенсивная транскрипция требуется в ходе созревания женских половых клеток для превителлогенеза – накопления мРНК перед формированием желтка.

Совокупность хромосом клетки описывается понятиями кариотип, идиограмма и генотип. Понятие кариотип ввел Григорий Андреевич Левитский в 1924 г.

Это диплоидный набор хромосом соматических клеток организмов данного вида, характеризующийся определенным числом, размерами, строением и генетическим составом. Кариотип определяют с помощью световой микроскопии. Это понятие применимо по отношению к диплоидным клеткам, у которых имеются пары гомологичных, т.е. имеющих одинаковое строение хромосом. Гаплоидные клетки содержат лишь один набор хромосом. Латинской буквой *n* обозначают количество наборов хромосом в клетке (плоидность).

Генотип – это генетическая конституция организма, представляющая собой совокупность наследственной информации (генов!), заключенной в хромосомном наборе диплоидных клеток.

Цитогенетика – наука о связи внутриклеточных структуры наследственности. Она находится на стыке генетики (науки о наследственности и изменчивости) и цитологии (науки о клетке).

Объектами цитогенетики в клетке эукариот являются ядро, митохондрии и пластиды.

Ядро (лат. *nucleus*) – органелла эукариотической клетки, содержащая молекулы ДНК, которые несут генетическую информацию. В ядре происходят важнейшие для жизни процессы: репликация – удвоение молекул ДНК, а также транскрипция – синтез молекул РНК на молекуле ДНК. Здесь же синтезированные молекулы РНК подвергаются ряду модификаций и только после этого выходят в цитоплазму. В особых структурах внутри ядра – ядрышках – происходит образование субъединиц рибосом.

Митохондрии – органеллы, имеющиеся в цитоплазме многих эукариотических клеток. Именно в митохондриях происходит синтез АТФ – основного источника химической энергии клетки. Оболочка митохондрий состоит из двух мембран, между которыми имеется межмембранное пространство. Пространство, ограниченное внутренней мембраной, называется матриксом. В матриксе располагаются митохондриальные ДНК, РНК и рибосомы, содержатся ферменты, участвующие в цикле Кребса, протекают реакции окисления жирных кислот.

Митохондриальный геном человека представлен кольцевой молекулой ДНК длиной 16569 п.н. (пар нуклеотидов), которая содержит 37 генов (13 из них кодируют белки, функционально связанные с энергетическим обменом, 22 – транспортные РНК и 2 – рибосомальную РНК). ДНК митохондрий наследуется исключительно по материнской линии. В митохондриальной ДНК наблюдается высокая частота мутаций. Мутации митохондриальной ДНК являются причиной целого ряда наследственных заболеваний человека, обычно связанных с тяжелыми нарушениями обмена веществ.

Интересно, что геном митохондрий растений значительно больше, чем у животных. Он может достигать 370 т.п.н., и число генов там примерно в семь раз превосходит таковое у человека, что объясняется существованием в митохондриях растений дополнительных путей электронного транспорта, не сопряженных с синтезом АТФ.

У фотосинтезирующих организмов имеются специальные органеллы – пластиды, которые покрыты двойной мембраной и имеют в своём составе множество копий кольцевой ДНК. Пластидная ДНК имеет кольцевую форму, её длина варьирует в широких пределах (обычно 100–200 т.п.н.). К пластидному геному обычно относятся: гены тРНК, рРНК, часть генов, кодирующих белковые компоненты системы фотосинтеза и белков электрон-транспортной системы.

Для большинства нормальных клеток эукариотических организмов характерно деление путем митоза – упорядоченного расхождения хроматид к полюсам клетки при помощи веретена деления с последующим формированием генетически идентичных дочерних клеток.

Клеточный цикл состоит из интерфазы – периода между двумя клеточными делениями – и митоза. Интерфаза включает фазу G₁ – синтез

белка, предшествующий удвоению ДНК, фазу S – репликация(удвоение) ДНК и фазу G₂ – пострепликационный синтез белка. Иногда клетки переходят в фазу G₀ – пролиферативного покоя, когда окончательно специализированные клетки перестают делиться.

Митоз включает следующие стадии:

I – профаза. Конденсация хроматина приводит тому, что хромосомы становятся видимыми, сестринские хроматиды тесно прилегают друг к другу. Ядрышко исчезает, кариолемма(оболочка ядра) растворяется, формируется веретено деления;

II – метафаза. Хромосомы располагаются в экваториальной плоскости клетки. К центромерам прикреплены нити ахроматинового веретена, другие концы которых закреплены в центриолях на полюсах клетки. Хроматиды начинают отделяться одна от другой, оставаясь соединенными только в центромерах. Центромеры разъединяются, и сестринские хроматиды начинают расхождение к полюсам клетки;

III – анафаза. Сестринские хроматиды расходятся к полюсам клетки;

IV – телофаза. Происходит деконденсация хроматина, формируются дочерние ядра, веретено деления дезинтегрируется, появляется перетяжка между дочерними клетками.

Хромосомы лучше всего видны на стадии метафазы, поэтому основным методом цитогенетики является метафазный анализ. Для того чтобы накопить достаточное количество клеток на стадии метафазы, используют колхицин – вещество, которое растворяет трубочки ахроматинового веретена, препятствуя агрегации молекул тубулина, из которого состоят микротрубочки.

С точки зрения передачи наследственной информации все клетки можно подразделить на два типа – генеративные(половые), т. е. те, которые участвуют в формировании генотипа потомков, и соматические, гены которых не передаются потомкам. Если для соматических клеток характерно митотическое деление, то для формирования половых клеток (гамет) необходим мейоз. Мейоз – это тип деления клетки, при котором число хромосом уменьшается вдвое – каждая дочерняя клетка получает по гаплоидному набору хромосом, т. е. набору, где каждая хромосома представлена одним гомологом из двух, пришедших от каждого из родителей индивидуума. Гаплоидное число хромосом обозначается n , у человека $n = 23$. Такое число хромосом имеют яйцеклетки и сперматозоиды. Соматические клетки содержат диплоидное число хромосом $2n = 46$. Биологическое значение мейоза заключается (1) в формировании гаплоидных клеток, которые при слиянии могут дать начало диплоидному организму и (2) в рекомбинации хромосом – кроссинговер происходит в профазе I, а в анафазе I гомологичные хромосомы случайным образом расходятся к полюсам клетки, что служит для увеличения генетического разнообразия организмов.

Мейоз включает два деления – редукционное, когда вдвое уменьшается число хромосом, и эквационное – обычный митоз, когда вдвое уменьшается число хроматид.

Редукционное деление (деление I) включает профазу I, метафазу I, анафазу I и телофазу I. В профазе I выделяют следующие стадии:

- лептотена (стадия тонких нитей). Становятся видимыми длинные хромосомные нити;
- зиготена. Начинается спаривание (конъюгация) гомологичных хромосом. Образуются биваленты – спаренные гомологичные хромосомы. Каждый бивалент состоит из четырех хроматид. Половой бивалент резко отличается от других – X- и Y-хромосомы соединены торцами. Формируются синаптонемальные комплексы – характерные структуры в местах контактов хроматид, имеющие двухслойное строение;
- пахитена. Происходит дальнейшая конденсация хромосом;
- диплотена. Распадаются синаптонемальные комплексы. Происходит разделение несестринских хроматид, которые остаются связанными друг с другом в отдельных точках, где образуются X-образные структуры – хиазмы;
- диакинез. Происходит терминализация хиазм – хиазмы сдвигаются к теломерам. Происходит полное разделение гомологичных хромосом.

В конце метафазы I гомологичные хромосомы начинают расхождение к полюсам клетки. Анафаза I и телофаза I проходят аналогично анафазе и телофазе обычного митотического деления.

Эквационное деление является обычным митотическим делением гаплоидной клетки. Оно включает профазу II, метафазу II, анафазу II и телофазу II.

Геномную ДНК прокариот можно подразделить на два типа: хромосомная и внехромосомная.

Хромосомная ДНК образует нуклеоид. Полноценной хромосомой его сложно назвать, но в данной молекуле хранится основная часть генетической информации клетки, необходимая для нормального ее функционирования. Хромосома прокариот кольцевая, не имеет мембранной оболочки.

Хромосома бактерий суперспирализована и связана с гистоноподобными белками. Истинные нуклеосомы отсутствуют, количество белков, связанных с ДНК, у прокариот значительно меньше, белок составляет 20% от общей массы нуклеоида, в связи с этим хроматин и видимые хромосомы отсутствуют. ДНК нуклеоида так же связана с полиаминами.

Идентифицированы три основных белка: белок HU конденсирует ДНК, возможно заворачивая ее в бусоподобные структуры, стимулирует репликацию ДНК; белок H1 связывается с ДНК, преимущественно с изогнутыми последовательностями, функция неизвестна; белок P сходен по структуре с полиаминами, однако его функция неизвестна.

Степень спирализации и «упаковки» ДНК меньше, чем у эукариот, наблюдается 20 – 100 независимых суперспирализованных петель. Хромо-

сома бактерий присоединена к клеточной мембране примерно на «экваторе» клетки. Длина молекулы составляет $0,8 - 8 \times 10^6$ пар нуклеотидов.

К внехромосомной ДНК прокариот относятся вирусы, чей жизненный цикл идет по литическому пути, а также плазмиды. Данная группа вирусов называется бактериофагами, если их жизненный цикл идет по лизогенному пути, то они интегрируются в хромосомную ДНК, и входят в состав некодирующей ее части.

Существует большое число групп бактериофагов, но структура их геномов подробно рассматривается в курсе вирусологии. Вкратце упомянем, что геном вирусов может состоять как из ДНК, так и из РНК, из одно- или двухцепочечных молекул.

Плазмиды содержат от 1500 до 40000 пар нуклеотидов. Большинство плазмид состоит из трех групп генов: участка ДНК, ответственного за автономную репликацию плазмиды в клетке; системы генов, обеспечивающих возможность переноса плазмид из одной клетки в другую; генов, определяющих свойства, полезные для клетки-хозяина.

Отличительная особенность плазмид – способность к автономной репликации. Плазмиды реплицируются автономно от хромосомной ДНК, но структура точки origins репликации в плазмиде и хромосомной ДНК сходны, так как удвоение ДНК осуществляется одним набором ферментов. Плазмиды присутствуют в клетке в нескольких копиях. Количество копий зависит от плазмиды, выделяют низко-, средне- и высококопийные плазмиды.

Плазмиды содержат структурные гены, наделяющие бактериальную клетку разными, весьма важными для нее свойствами:

- R-плазмиды - лекарственной устойчивостью;
- Col-плазмиды - способностью синтезировать колицины;
- F-плазмиды - передавать генетическую информацию;
- Шу-плазмиды - синтезировать гемолизин;
- Ток-плазмиды - синтезировать токсин;
- плазмиды биодegradации - разрушать тот или иной субстрат и т.д.

Контрольные вопросы

1. Назовите уровни компактизации ДНК.
2. Приведите компоненты хроматина.
3. Перечислите типы гистонов.
4. Каково строение метафазной хромосомы?
5. В чем отличия политенных хромосом от классических?
6. В чем отличие кариотипа и идиограммы?

Тема 7. Закономерности наследования признаков

Первым этапом возникновения особи любого вида, размножающейся половым путем, будь то растение, животное или человек, является слияние гамет, в хромосомах которых находятся гены (наследственные зачатки, по гениальному научному предвидению Менделя, еще не подозревавшего наличие хромосом), обуславливающие передачу многих признаков по наследству. Чтобы это доказать, Мендель решил n -е число уравнений с n -м количеством неизвестных, в последствии правильно истолковал полученные данные и выявил закономерности, известные нам как законы Менделя.

Для записи различных ситуаций наследования признаков используется специальная система обозначений.

Родительские формы обозначаются латинской буквой Р (от лат. *parento* – родители), гибриды – буквой F (*fillii* – дети). Гибриды первого поколения – F 1, второго – F 2 и т.д. Гибриды, полученные от возвратного скрещивания – F b (от англ. *backcross* – возвратное скрещивание). Если при возвратном скрещивании используется рецессивная родительская форма, такое скрещивание называется анализирующим, а его потомки обозначаются F a (от англ. *analyse* – анализ). Женский пол обозначается астрологическим знаком Венеры – ♀, а мужской – знаком Марса – ♂. Скрещивание обозначают знаком умножения – X. Обычно первыми записывают особей женского пола, поскольку материнство всегда является установленным фактом, а отцовство имеет вероятностный характер. Например, P ♀ AA X ♂ Aa – скрещивание гомозиготной самки с гетерозиготным самцом. Мендель предложил записывать доминантных гомозигот двумя прописными буквами (AA), гетерозигот – одной прописной и одной строчной буквами (Aa), а гомозиготных рецессивов – двумя строчными буквами (aa). Для обозначения доминантного фенотипического класса, включающего доминантных гомозигот AA и гетерозигот Aa, используется обозначение A-. Понятно, что рецессивный фенотипический класс, включающий только гомозиготных рецессивов, обозначается aa.

В своей работе Мендель сформулировал 3 принципа наследования, позднее названные в его честь:

I закон единообразия гибридов первого поколения: при скрещивании гомозиготных особей, которые отличаются друг от друга по одной паре альтернативных признаков, все потомство будет единообразно как по фенотипу, так и по генотипу.

P ♀ AA X ♂ aa
F1 Aa

II закон расщепления: при скрещивании гибридов первого поколения между собой в потомстве наблюдается расщепление по фенотипу 3:1, по генотипу 1:2:1.

P ♀ Aa X ♂ Aa

F1 AA, Aa, aa

Подобное скрещивание, начинающееся с родительских гомозигот и дающее гетерозигот в первом поколении и далее расщепление 1:2:1 по генотипу во втором поколении, называется менделевским.

Помимо менделевского, еще несколько ситуаций наследования имеют собственное название:

- Анализирующее – скрещивание с рецессивной гомозиготой aa;
- Возвратное – скрещивание гибрида с одной из родительских форм (чаще всего гомозиготой AA или aa).
- Реципрокное – система двух скрещиваний, при которой каждая из генотипически различных родительских форм используется один раз в качестве материнской и другой – в качестве отцовской.

В случае моногибридного наследования говорят об аллельных генах – генах, расположенных в одном и том же локусе (месте) гомологичных (парных) хромосом и отвечающих за развитие альтернативных признаков. То есть аллельные гены – это фактически 2 копии одного и того же гена, расположенные в одном и том же участке в разных хромосомах одной пары у диплоидного организма.

Между 2 копиями гена (аллельными генами) возможны несколько вариантов взаимодействия.

Полное доминирование – такое взаимодействие, при котором проявление доминантного аллеля А не зависит от присутствия аллеля а, а проявление рецессивного аллеля возможно лишь в гомозиготном состоянии. Иначе говоря, ген А полностью скрывает ген а. Пример: ген карих глаз полностью скрывает ген голубых глаз.

Неполное доминирование – такое взаимодействие, при котором доминантный ген не полностью скрывает рецессивный, один признак как бы «разбавляется» другим. У гетерозигот признак проявляется частично, тогда как у доминантных гомозигот полностью.

Пример: ген заболевания цистиинурии (камни в почках) в гетерозиготном состоянии возможны отдельные признаки заболевания, а в гомозиготном – тяжелая форма болезни.

Сверхдоминирование – у доминантного аллеля в гетерозиготном состоянии отмечается более сильное проявление, чем в гомозиготном. Пример: ген крупной масти у рыб проявляется в гетерозиготном состоянии больше (рыбы крупнее), чем в гомозиготном (рыбы средней величины). Такое проявление напоминает эффект гетерозиса у растений (гибридная сила). Так, в случае браков между представителями разных рас показатели здоровья их потомков

превосходят таковое самих родителей: дети отличаются более высокой продолжительностью жизни, жизнеспособностью и др.

Кодоминирование – такое взаимодействие, при котором оба гена из аллельной пары проявляют себя в равной степени доминантными, в результате у гетерозигот появляются новые свойства, не похожие на свойства родителей. Пример: наследование групп крови. Ген группы крови А и ген группы крови В совместно в генотипе дают 4 группу крови АВ.

Множественное действие генов (плейотропия) – такое явление, когда один ген определяет развитие нескольких признаков (от греч. плейрос – наибольший, тропе – направление). Пример: ген арахнодактилии (паучьи пальцы) или болезнь Марфана вызывает нарушение развития соединительной ткани и оказывает влияние на развитие нескольких признаков: нарушение в строении хрусталика глаза, аномалии в строении сердечно-сосудистой системы, суставов и т.д.

Межаллельная комплементация – вид взаимодействия аллельных генов, при котором возможно формирование нормального признака у организма, гетерозиготного по двум мутантным аллелям этого гена.

Пример: D – ген, кодирующий синтез белка с четвертичной структурой (например, глобин в гемоглобине). Четвертичная структура состоит из нескольких полипептидных цепей. Мутантные гены – D1 и D2 – определяют синтез измененных белков (каждый своего). Однако при объединении этих цепей в четвертичной структуре образуется белок с нормальными свойствами: $D1 + D2 = D$.

Аллельное исключение – вид взаимодействия аллельных генов, при котором в разных клетках одного и того же организма фенотипически проявляются разные аллели. В результате возникает мозаицизм.

Пример: фенотипическое проявление аллельных генов, расположенных в X-хромосоме женского организма. В норме в каждой клетке женщины из двух X-хромосом функционирует только одна. Другая находится в плотном спирализованном состоянии (инактивированном) и образует «тельце Барра». При этом в одних клетках будет функционировать X-хромосома, полученная от матери и несущая один аллельный ген (А), а в других клетках - хромосома, полученная от отца и содержащая другой аллельный ген (а).

Доминирование, связанное с полом – явление, когда у гетерозигот одного из полов аллель ведет себя как рецессивный, а у другого – как доминантный. Пример – облысение.

Пенетрантность – ситуация, когда у части гетерозигот признак проявился, а у части нет. Пенетрантность – это процент гетерозигот, у которых признак проявился. Пример – многие наследственные болезни (подагра, диатоз).

Множественный аллелизм – ситуация, когда у гена количество возможных вариантов аллелей больше двух. Пример – наследование групп крови.

В медицинской генетике и селекции также используются несколько дополнительных названий для аллельного взаимодействия:

Летальные гены – летальными называются аллели, носители которых погибают из-за нарушений развития или заболеваний, связанных с работой данного гена.

Полулетальные гены – это гены, снижающие жизнеспособность особи.

Если родительские формы различаются по двум признакам, то их скрещивание называется дигибридным. В этом случае говорят о дигенных различиях родительских форм. Если родительские формы различаются по трем и более признакам, то их скрещивание называется полигибридным. В этом случае говорят о полигенных различиях родительских форм.

$P \quad \text{♀} \quad AABV \times \text{♂} \quad aavv$

$F_1 \quad A-B- \text{ (по генотипу – } AaBv \text{)}$

$F_2 \quad 9 \text{ } A-B- : 3 \text{ } A-av : 3 \text{ } aaB- : 1 \text{ } aavv$

Для выяснения генотипа потомков, исходя из генотипов родителей, служит решетка Пеннета. В верхней строке выписывают гаметы одного родителя, в левом столбце – гаметы другого. Во внутренних ячейках получаем генотипы потомков.

Иногда признак определяется аллелями двух и более генов. Тогда дигенные и полигенные различия характеризуют особей, различающихся по аллелям двух и более генов.

Полигенное наследование описывается III законом наследования (закон независимого комбинирования признаков): при скрещивании гомозиготных особей, отличающихся друг от друга двумя и более парами альтернативных признаков, во втором поколении наблюдается независимое наследование признаков. В результате появляются гибридные формы, несущие признаки в сочетаниях, не свойственных родительским особям.

Необходимо отметить, что законы Менделя не являются всеобщими, а работают при соблюдении следующих условий:

- гены разных аллельных пар должны находиться в разных парах гомологичных хромосом;
- Число альтернативных аллелей должно быть равно двум;
- между генами не должно быть сцепления и взаимодействия;
- необходимо полное доминирование;
- должна быть равная вероятность образования гамет и зигот разного типа, а также равная вероятность выживания организмов с различными генотипами (не должно быть летальных генов).

Аналогично аллельному взаимодействию, подобные взаимодействия возможны не только между аллелями одного гена (А и а), но и между разными генами, расположенными в разных (не гомологичных) местах хромосом. Такое взаимодействие называется неаллельными. Различают 3 его варианта: комплементарность, эпистаз и полимерия.

Комплементарность – признак развивается при взаимодействии 2 генов, которые дополняют друг друга.

При комплементарности возможны расщепления:

9:7

9:6:1

9:3:4

9:3:3:1

Последнее расщепление похоже на расщепление по Менделю, но отличается тем, что мы имеем 1 признак в 4 вариантах, а не 2 признака по 2 варианта каждый, как у Менделя. Примерами такого взаимодействия могут быть случаи с наследованием строения гребня у кур, цвета цветков фасоли, формы плодов тыквы.

Эпистазом называют такое взаимодействие неаллельных генов, при котором один из них подавляет действие другого. Ген, подавляющий действие другого неаллельного гена, называется супрессором или ингибитором, и обозначается I или S. Подавляемый ген называется гипостатическим.

Классический пример эпистаза: наследование цвета оперения у кур.

Эпистаз может быть доминантным и рецессивным.

Доминантным эпистазом называют подавление действия гена доминантной аллелью другого гена. Расщепление: 13:3 – наблюдается в том случае, если доминантная аллель эпистатического гена не имеет своего фенотипического проявления, а лишь подавляет действие другого гена, в то время как его рецессивная аллель не влияет на проявление признака. Например, у некоторых пород кур наличие доминантного эпистатического гена подавляет развитие окраски оперения, при его отсутствии куры окрашены.

Расщепление 12:3:1 – наблюдается в том случае, если гомозиготная по рецессивным признакам особь имеет особый фенотип. Например, от скрещивания двух гетерозиготных собак щенки с генотипом I_aa имеют белую окраску, а с генотипом $iiA_$ – черную, а с генотипом $ii aa$ – коричневую.

При рецессивном эпистазе рецессивная аллель эпистатического гена в гомозиготном состоянии подавляет действие другого гена. При одинарном рецессивном эпистазе рецессивная аллель одного гена подавляет действие другого (aa подавляет $B_$). При двойном – рецессивная аллель каждого гена в гомозиготном состоянии подавляет действие доминантной аллели (aa подавляет $B_$, bb подавляет $A_$). Расщепление 9:3:4 или 9:7.

При полимерии гены из разных аллельных пар влияют на степень проявления одного и того же признака. Полимерные гены принято обозначать одной буквой латинского алфавита с цифровыми индексами, например, $A_1A_1A_2A_2a_3a_3$ и т. д. Признаки, детерминированные полимерными генами, называются полигенными или мультифакторными. Таким образом у растений, животных и человека наследуются многие количественные и некоторые качественные признаки.

При кумулятивной (накопительной) полимерии степень проявления признака зависит от суммарного действия нескольких генов. Чем больше доминантных аллелей генов, тем сильнее выражен тот или иной признак. При некумулятивной полимерии признак проявляется при наличии хотя бы одного из доминантных аллелей полимерных генов. Количество доминантных аллелей не влияет на степень выраженности признака. Пример полимерии – наследование цвета кожи у людей, который зависит (в упрощенном виде) от четырёх генов с кумулятивным эффектом.

Контрольные вопросы

1. Сформулируйте первый закон Менделя
2. Сформулируйте второй закон Менделя
3. Что означает понятие «аллельные гены»?
4. В чем отличия полного и неполного доминирования.
5. В чем суть явления пенетрантности?
6. Перечислите формы неаллельного взаимодействия.

МОДУЛЬ 2

Тема 8. Хромосомная теория наследственности

Пол – это совокупность морфологических, физиологических, биохимических и других признаков организма, обуславливающих воспроизведение себе подобного. Выделяют первичные половые признаки, которые принимают непосредственное участие в процессах воспроизведения (гаметогенез, оплодотворение): наружные и внутренние половые органы. Вторичные половые признаки не принимают участие в репродукции, но способствуют привлечению особей обоих полов и развиваются под воздействием половых гормонов (у человека в 11-15 лет): особенности скелета, подкожной жировой клетчатки, волосяного покрова, тембра голоса, поведения.

Одним из первых и веских доказательств роли хромосом в явлениях наследственности явилось открытие закономерности, согласно которой пол наследуется как менделевский признак, т.е. соответствует требованиям законов Менделя (один ген – один признак; есть половые хромосомы, определяющие пол и половое размножение).

Парные хромосомы, одинаковые у мужского и женского организма, называются аутосомами (А), а Х- и Y-хромосомы – половыми (гетерохромосомы). Аутосомы в паре гомологичны друг другу по генетическому составу. Половые хромосомы (гетерохромосомы) различаются по морфологии и генетическому составу. В диплоидном наборе у человека содержится 23 пары или 46 хромосом: 22 пары аутосом и одна пара половых хромосом.

Набор хромосом женщины может быть представлен записью:

44А + ХХ, а мужчины – 44А + ХY.

Пол, имеющий две одинаковые половые хромосомы (ХХ), называется гомогаметным, так как он образует только один тип гамет, содержащих Х-хромосому.

Пол, определяемый различными половыми хромосомами (ХY), называется гетерогаметным, так как образует два типа гамет. У человека гомогаметный пол – женский, а гетерогаметный – мужской. У птиц гомогаметный пол мужской, гетерогаметный – женский.

Существует три вида определения пола:

1) Прогамное – до момента оплодотворения, т.е. пол зависит от того, какие яйцеклетки образует самка. Например, у морских круглых червей коловраток самка образует два сорта яйцеклеток, из крупных впоследствии образуются самки, а из мелких – самцы.

2) Сингамное (хромосомное) – пол определяется в момент оплодотворения и не зависит от внешних условий. Если зиготу человека попадают

разные половые хромосомы XY, то образуется мальчик, если одинаковые – девочка.

а) С мужской гетерогаметностью (млекопитающие, дрозофила XY; прямокрылые XO)

♀ XX x ♂ XY; ♀ XX x ♂ --- XO

б) С женской гетерогаметностью (птицы, бабочки ZW, моль, клопы ZO)

♀- ZW x ♂ ZZ; ♀ ZO x ♂ --- ZZ

3) Эпигамное – пол определяется после оплодотворения в зависимости от внешних факторов. Так у морского червя Боннелия яйца могут развиваться и в мужскую особь, и в женскую. Если личинка сядет на хоботок самки, то она превращается в самца, если ей не встретиться самка, то она сама превратится в самку.

Необходимо отметить, что роль половых хромосом различна для разных групп живых существ. Так, у человека Y-хромосома несет ген SRY, играющий ключевую роль в определении пола (определяет мужской пол). Т.е. само наличие хотя бы одной Y- хромосомы обеспечивает формирование мужского пола: индивиды с генотипом XY, XXU, XXXU и XUU – фенотипически мужские. Но у других животных, например, двухкрылых, таких «ключевых» генов в половых хромосомах может и не быть. В таком случае пол определяется по так называемой балансовой теории, предложенной Кальвином Бриджесом.

В 1921 Бриджес, работая с мухами дрозофилами обнаружил несколько самок, имевших триплоидный набор хромосом,

т.е. 3X+3A - три набора X-хромосом и три набора аутосом.

В результате скрещивания этих самок с нормальными самцами (2A+XY) в потомстве среди нормальных самок и самцов были обнаружены особи промежуточным или необычным проявлением половых признаков. Все потомство распалось на 8 классов в зависимости от соотношения половых хромосом и аутосом:

1. 3X:3A - триплоидная самка

2. 2X:2A - диплоидная самка

3. (2X+Y):2A- самка.

В этих трех случаях соотношение числа X-хромосом к числу аутосом составляет единицу. Наличие мужской Y- хромосомы не влияет на нормальное развитие самки.

4. Особи, имеющие хромосомную конституцию XY:2A, т.е. у некоторых отношение числа X-хромосом к числу аутосом составляет 0,5, были нормальными самцами.

5 и 6. Интересными оказались особи 2X3A и (2X+Y):3A, у которых отношение числа X-хромосом к числу аутосом было промежуточным между 0,5 и 1.

Они имели смешанное проявление мужских и женских половых признаков. Такие особи были интерсексами.

7 и 8. И, наконец, если число наборов аутосом увеличивалось до трех при наличии одной X-хромосомы (X:3A), развивался «сверхсамец» - организм с гипертрофированными признаками самца, однако стерильный, слабый и быстро погибающий.

Напротив, увеличение числа X-хромосом при диплоидном наборе аутосом (3X:2A) ведет к формированию "сверхсамки" с ненормально развитыми яичниками и другими нарушениями признаков пола. Они слабые и быстро погибают.

К. Бриджес пришел к выводу, что не присутствие двух X-хромосом определяет женский пол и не наличие Y-хромосомы определяет мужской пол у дрозофилы. Пол, по его мнению, определяется балансом числа половых хромосом и наборов аутосом, т.е. Y-хромосома у дрозофилы вообще не играет роли в определении пола.

В 1949 г. Барр и Бертрам, исследуя нейроны кошки, обнаружили присущие всем млекопитающим (в том числе и человеку) половые отличия в строении интерфазного ядра соматических клеток. В значительном проценте случаев при изучении различных тканей млекопитающих было обнаружено, что их интерфазные ядра содержат расположенные по периферии чечевицеобразные глыбки хроматина, размером от 0,8 до 1,2 мкм. Это образование получило название телец Барра и представляет собой инактивированную (спирализованную) одну из двух X-хромосом у самок. В клетках самцов такие глыбки отсутствуют. Тест на определение телец Барра является доступным в экспресс-диагностике количества половых хромосом у человека.

В половых хромосомах выделяют аллельные и неаллельные участки.

В неаллельном участке X-хромосомы (негомологичный участок) содержатся рецессивные гены дальтонизма, гемофилии, мышечной дистрофии Дюшена и Беккера, ихтиоза, мужского бесплодия и доминантные гены темной эмали зубов, витаминно-устойчивого рахита и др.

В неаллельном участке Y-хромосомы содержатся гены гипертрихоза (оволосение ушей), некоторые формы аллергии, диспепсии, синдактилии 2-го и 3-го пальцев на ногах, облысение по мужскому типу, гены, регулирующие проявление вторичных половых признаков у мужчин (гены, определяющие эти признаки, лежат в аутосомах).

В аллельном участке X- и Y-хромосом располагаются гены общей цветовой слепоты, пигментной кератодермы, болезни Огучи, спастической паралича, рецидивирующего буллезного эпидермолиза, пигментного ретинита, геморрагического диатеза, судорожного расстройства и др.

Гены, лежащие в неаллельном участке X-хромосомы, могут наследоваться как по мужской, так и по женской линиям.

Признаки, гены которых лежат в неаллельном участке Y-хромосомы, передаются только от отца к сыну. Такой тип наследования по мужской линии называют голандрическим.

Гены, лежащие в неаллельных участках Х- и Y-хромосом, наследуются сцеплено с полом.

Скрещивания, которые характеризуются взаимно противоположным сочетанием анализируемого признака и пола, называются реципрокными скрещиваниями (крис-крос), сыновья наследуют фенотипический признак матери, а дочери признак отца.

• Лица женского пола могут быть как гомо- так и гетерозиготными $X^A X^a$ и $X^A X^A$. Лица мужского пола называют гемизиготными $X^A Y$, так как ген из аллельной пары присутствует в единственном числе.

Рассмотрим наследование сцепленного с полом признака на классических работах Т-Моргана и его школы у дрозофилы.

У дрозофилы - красные глаза, но были обнаружены мухи с белыми глазами. Ген "белые глаза" оказался рецессивным по отношению к аллелю "красные глаза". Обозначение генов у дрозофилы происходит от названия признаков на английском языке. Рецессивный ген "белые глаза" обозначают буквой w (white -белый), его доминантный нормальный аллель той же буквой со знаком $+$ (w^+). У генетически хорошо изученных организмов нормальный аллель мутантного гена обозначают таким образом. В реципрокных скрещиваниях по данному признаку были получены разные результаты. Когда скрещивались белоглазая самка и красноглазый самец, то наследование шло в общих чертах по Г.Менделю, т.е. в первом гибридном поколении все мухи были красноглазые, а во втором $3/4$ мух - красноглазые и $1/4$ белоглазые, но белоглазыми были только самцы, а красноглазыми -самки и самцы, причем красноглазых самок было в 2 раза больше, чем красноглазых самцов. При реципрокном скрещивании в первом поколении гибридов все самки оказывались красноглазыми, а самцы - белоглазыми. Соотношение было 1:1, поскольку расщепление по полу идет в этом отношении. При реципрокном скрещивании признак передавался от матерей сыновьям, от отцов- дочерям. Такой характер передачи признаков называют наследованием "крест-накрест" ("крисс-кросс", англ.). Во втором гибридном поколении расщепление шло тоже в отношении 1:1.

Следовательно, такое наследование было обусловлено тем, что дочери получили Х-хромосомы от матери и от отца, а сыновья – одну Х- хромосому от матери, в Y-хромосоме нет аллеля окраски глаз у дрозофилы.

В то же время шло расщепление по полу 1:1. У человека таким образом наследуется гемофилия, дальтонизм и др. Если гомогаметным полом является мужской, то наследование "крест-на-крест" наблюдается тогда, когда этот пол имеет рецессивный признак. Если аллели гена имеются в Х- и Y-хромосомах, то оно не отличается от менделевского, но с рецессивным признаком при расщеплении в F_2 появляется часть особей того пола, который первоначально нес этот признак:

По этой схеме у человека наследуется общая цветовая слепота, некоторые формы кожного рака и др.

Если ген находится только в У-хромосоме (W - хромосоме), то он наследуется по линии гетерогаметного пола (у человека -гипертрихоз и др.).

В ряде случаев при делении клетки расхождение хромосом в том числе и половых может происходить аномальным образом. Если подобное происходит при образовании половых клеток или ранних этапов развития эмбриона, то следствием являются наследственные заболевания человека, вызванные нерасхождением половых хромосом.

Отсутствие одной X- хромосомы приводит к развитию синдрома Тернера-Шершевского (ХО) Впервые клиническую картину данного синдрома описал Н.А. Шершевский в 1925 году. Классическое описание принадлежит Х.Х. Тернеру (1938). В клетках организма имеется лишь одна X-хромосома. Моносомия по X- хромосоме встречается приблизительно в 1 % всех зачатий, а среди спонтанных абортусов - в 18,5 %. Около 95 % всех зигот с хромосомным набором ХО погибают внутриутробно.

Больные с синдромом Шершевского-Тернера низкого роста, со своеобразной «щитовидной» грудной клеткой и широко расставленными сосками (90 %). У них очень часто наблюдаются крыловидные складки на шее, деформированные ушные раковины (55 %), деформация локтей, короткая 4 запястная кость, остеопороз, множество родимых пятен на коже.

Лишняя X у индивидов с исходно мужским генотипом приводит к развитию синдрома Клайнфельтера(XXY; XY_Y; XY_{YY}; XXXY). Общая частота этого синдрома колеблется в пределах 2 - 2,5 на 1000 новорожденных мальчиков. Для мужчин с синдромом Клайнфельтера характерны: высокий рост, длинные конечности, евнухоидизм, нарушение сперматогенеза, и в результате этого бесплодие. Повышенное выделение женских гормонов, склонность к ожирению, оволосение по женскому типу.

Синдром трисомии или «суперженщины» (XXX). Частота заболевания 1:800 – 1:1000. Для больных характерно пузырное нерасхождение плаценты; новорожденный имеет небольшой, широкий задний родничок, недоразвитые затылочные и теменные кости черепа. Отставание в развитии на 6-7 месяцев. Низко расположены деформированные ушные раковины. Синдактилия пальцев кисти, расщелина губы и неба, гидроцефалия. Многие женщины нормально развиты, интеллект ниже среднего. Частота развития шизофреноподобных психозов увеличивается в 2 раза.

Синдром XY_Y или Синдром Джейкобс – присутствие лишней Y-хромосомы у мужчин. Распространенность – 1:1000 новорожденных мальчиков. Наличие второй Y-хромосомы в большинстве случаев не ведёт к каким-либо физическим отклонениям. В то же время многие мужчины с XY_Y-синдромом имеют одну или несколько особенностей. При рождении они имеют нормальный рост, но часто быстрее растут в детстве. В среднем, во взрослом состоянии носитель выше, чем 75 % мужчин того же возраста. Некоторые мужчины с синдромом XY_Y имеют небольшие наруше-

ния координации движений, в результате чего могут казаться неуклюжими. Фертильность чаще всего не нарушена.

Хромосомная теория наследственности Т. Моргана.

Во всех примерах скрещивания, которые приводились выше, имело место независимое комбинирование генов, относящихся к различным аллельным парам. Оно возможно только потому, что рассматриваемые нами гены локализованы в различных парах хромосом. Однако число генов значительно превосходит число хромосом. Следовательно, в каждой хромосоме локализовано много генов, наследующихся совместно. Закономерности наследования генов, локализованных в одной хромосоме, должны быть иные, чем при независимом наследовании. Явление совместного наследования генов было впервые описано Пеннетом, назвавшим это явление «притяжением генов». Томас Гент Морган (1866-1945 гг.) – американский профессор, эмбриолог, генетик и его сотрудники подробно изучили явление сцепленного наследования генов и вывели законы сцепленного наследования (1910), благодаря которым стало понятно, что гены, локализованные в одной хромосоме, называют группой сцепления.

У каждого вида число групп сцепления равно числу пар хромосом, т.е. у дрозофилы их 4, у гороха – 7, у томата – 12, у человека – 23 у женщины 24 у мужчин. Следовательно, установленный Менделем принцип независимого наследования и комбинирования признаков проявляется только тогда, когда гены, определяющие эти признаки, находятся в разных парах хромосом (относятся к разным группам сцепления).

Свои опыты Морган проводил на плодовой мушке дрозофиле, отличающейся по цвету тела (серые и черные) и длине крыльев (длинные и зачаточные). В результате первого опыта при скрещивании серой самки с длинными крыльями и самца с черным телом и зачаточными крыльями все потомство оказалось исключительно нормальным с серым телом и длинными крыльями, вследствие доминирования нормальной окраски над черной и длинных крыльев над зачаточными.

На основании чистоты гамет и закона независимого комбинирования признаков Менделя дигибриды первого поколения должны давать четыре сорта гамет. Следовательно, при скрещивании дигибридного самца первого поколения с рецессивной самкой (анализирующее скрещивание), должно, согласно законам Менделя, получиться расщепление 1:1:1:1, наряду с исходными формами появиться мухи черные длиннокрылые и серые короткокрылые. Однако Морган получил лишь исходные родительские формы 1:1. Полученный результат дал право заключить, что черный цвет тела и зачаточные крылья наследуются вместе – сцеплены между собой, так же, как и нормальные крылья и серый цвет тела.

В другом опыте Морган взял гибридную самку и рецессивного самца и получил в их потомстве четыре типа мух, по 41,5% – похожих на родителей и по 8,5% – с новыми сочетаниями генов (серые с зачаточными крыль-

ями и черные с нормальными крыльями). Постановка повторных опытов подобного рода показала, что этот результат при одних и тех же условиях постоянен. Таким образом, у гибридных самок происходит нарушение сцепления, ведущее к появлению новых комбинаций генов (в данном случае их в опыте $8,5+8,5=17\%$).

Этот процесс получил название кроссинговера (перекреста) или обмена генами в гомологичных хромосомах. Перемещение генов из одной хромосомы в другую происходит с определенной частотой, которая обратно пропорциональна расстоянию между генами: чем меньше расстояние, тем меньше вероятности кроссинговера (основное правило кроссинговера). Единица расстояния между генами названа в честь Моргана сантиморганидой и равна проценту кроссинговера между генами. Постоянство результатов позволило сделать Моргану следующие выводы: сцепленное наследование может быть полным – явление полного сцепления генов, при котором группа сцепления не нарушается, все гены наследуются совместно (гибридный самец), и неполным (гибридная самка) – группа сцепления нарушается явлением кроссинговера. Кроссинговер начинается в пахитене профазы I мейоза и заканчивается в диплотене профазы I мейоза.

Виды кроссинговера:

- 1) единичный и множественный (в одном или нескольких местах),
- 2) эффективный и неэффективный (обмен одинаковыми генами или разными по эффекту, доминантный на рецессивный),
- 3) полный и неполный (все хроматиды обмениваются или не все),
- 4) равный и неравный (одинаковые участки обменивались или один транслоцировался на другую хромосому, а гомологичный остался на прежнем месте)

По частоте кроссинговера между двумя генами можно судить об относительном расстоянии, разделяющим эти гены.

$N = \frac{B+C}{P} \times 100\%$, N – расстояние между генами, B – количество особей в одной кроссоверной группе, C – количество особей во второй кроссоверной группе, P – общее количество особей, 1% – это расстояние в 1 сантиморганиду.

Обмен участками гомологичных хромосом имеет большое значение для эволюции, т.к. непомерно увеличивает возможности комбинативной изменчивости. Вследствие перекреста отбор идет не по целым группам сцепления, а по группам генов и даже отдельным генам. В результате перекреста «полезные» для организма аллели могут быть отделены от «вредных» и, следовательно, возникнут более выгодные для существования вида генные комбинации – адаптивные.

Существование кроссинговера позволило школе Моргана разработать в 1911-1914 гг. принцип построения карт хромосом. Есть два вида хромосомных карт: морфологические (цитологические) и генетические (функциональные). Морфологические карты показывают, какие гены и в какой по-

следовательности находятся в хромосоме. Генетические карты – это прямые, на которых указан порядок расположения генов в хромосоме и расстояние между ними.

Одним из наиболее популярных методов отнесения генетического маркера (функционально активного гена) к конкретной группе сцепления является метод гибридизации соматических клеток разных биологических видов организмов, один из которых – исследуемый. У межвидовых гибридов соматических клеток в процессе культивирования происходит утрата хромосом преимущественно одного из биологических видов. Потеря хромосом носит, как правило, случайный характер, и образующиеся клоны клеток содержат оставшиеся хромосомы в разных сочетаниях.

Анализ клонов, содержащих разные наборы хромосом исследуемого вида, позволяет определить, с какой из этих оставшихся хромосом ассоциирована экспрессия исследуемого маркера, и, следовательно, локализовать ген на конкретной хромосоме. Если в культуре смешать клетки мыши и человека, то можно получить гибридные клетки, содержащие хромосомы одного и другого вида. В гибридных клетках от 41 до 55 хромосом, при чем хромосомы мыши сохраняются все, а утрачиваются хромосомы человека. В гибридных клетках хромосомы как мыши, так и человека функционируют, синтезируя соответствующие белки. Морфологически каждую из хромосом можно отличить и установить, какие именно хромосомы человека присутствуют в данном наборе, и, следовательно, выяснить, синтез каких белков связан с генами данных хромосом. Гибридные клетки обычно теряют ту или иную хромосому человека целиком. Это дает возможность считать, что если какие – либо гены присутствуют или отсутствуют постоянно вместе, то они должны быть отнесены к одной группе сцепления.

Закономерности, открытые школой Т. Моргана (Т. Морганом и его учениками: К. Бриджес, Г. Меллер, А. Стертевант – нобелевскими лауреатами), а затем подтвержденные и углубленные на многочисленных объектах, известны под общим названием хромосомной теории наследственности, основные положения которой следующие:

1. гены локализованы в хромосомах;
2. гены расположены в хромосомах в определенной линейной последовательности (в дальнейшем выделили мобильные генетические элементы или «прыгающие гены» (транспозоны), которые перемещаются по геному с одной хромосомы на другую, нарушая линейный порядок расположения;
3. гены наследственно дискретны;
4. каждый ген имеет определенное место (локус) в хромосоме;
5. гены относительно стабильны;
6. гены могут изменяться (мутировать);
7. гены, локализованные в одной хромосоме, наследуются совместно, образуя группу сцепления;

8. число групп сцепления равно гаплоидному набору хромосом и постоянно для каждого вида организмов;
9. признаки, зависящие от сцепления генов, наследуются совместно;
10. сцепление генов может нарушаться процессом кроссинговера, в результате образуются рекомбинантные хромосомы;
11. частота кроссинговера является функцией расстояния между генами: чем больше расстояние, тем больше величина кроссинговера (прямая зависимость);
12. частота кроссинговера зависит от силы сцепления между генами: чем сильнее сцеплены гены, тем меньше величина кроссинговера (обратная зависимость);
13. сцепление генов и кроссинговер позволяют производить картирование хромосом.

Контрольные вопросы

1. Перечислите механизмы определения пола.
2. Перечислите типы определения пола.
3. Какие механизмы задействованы в определении пола человека?
4. Приведите примеры синдромов, связанных с аномалиями числа половых хромосом у человека.
5. Назовите виды кроссинговера.
6. Сформулируйте основные положения хромосомной теории Т. Моргана.

Тема 9. Особенности наследования нехромосомных генов

Явление нехромосомной (внехромосомной, внеядерной) наследственности было открыто в 1909 г. немецкими исследователями К. Корренсом и Э. Бауrom при изучении наследования пестролистности у растений. В опытах с ночной красавицей (*Mirabilis jalapa*) К. Корренс обнаружил, что окраска листьев (зеленая или пестрая) зависит от материнского растения (материнская наследственность). Если пестролистное растение (материнское, опыляемое) Х с зеленым (отцовским, от которого брали пыльцу), → F1 пестролистные, зеленые и бесцветные (гибнущие на стадии проростка) потомки, соотношения не подчинялись менделевским закономерностям. Если материнское растение с зелеными листьями, то потомки первого поколения были зелеными. Позднее явление материнской наследственности было обнаружено у кукурузы, львиного зева, хлопчатника, что свидетельствует об универсальности данного явления.

Многими исследованиями было показано, что явление материнской наследственности детерминируется мутациями генетического материала ДНК, локализованной не в ядре, а в других клеточных органеллах (пласти-

дах и митохондриях) или в цитоплазме клеток (плазмиды, вирусы и др.). Наиболее полно изучены две формы нехромосомной наследственности: пластидная и митохондриальная.

Ядерная и цитоплазматическая наследственность сосуществуют и не противопоставляются друг другу. Структуры клетки определяются генотипом, однако, обладая саморепродукцией и преемственностью в поколениях, они могут иметь функцию наследственности. Совокупность факторов, локализованных в цитоплазме и ее органоидах, плазмогенов составляет «плазмотип», или «цитотип», организма.

Плазмогены митохондрий

Одна митохондрия содержит 4 - 5 кольцевых молекул ДНК длиной около 15 000 пар нуклеотидов. Содержит гены: синтеза т РНК, р РНК и белков рибосом, некоторых ферментов аэробного обмена и структурных белков внутренней мембраны митохондрий; устойчивость к антибиотикам некоторых организмов (дрожжей).

Одним из проявлений митохондриального наследования является цитоплазматическая мужская стерильность.

Цитоплазматическая мужская стерильность – это наследование признаков, ограничивающих или сводящих на нет фертильность мужских растений (например, из-за образования дефектной пыльцы или даже полное её отсутствие, морфологические особенности цветка и т. п.), по материнскому типу через цитоплазму. Следует отметить, что мужская стерильность у растений может определяться и рецессивным аллелем соответствующего ядерного гена. Явление цитоплазматической мужской стерильности описано более чем у 150 видов растений из 20 различных семейств, в частности, у экономически важных: кукуруза, пшеница, рожь, сорго, сахарная свёкла, подсолнечник, бобы, морковь, лук.

Цитоплазматическая мужская стерильность обусловлена мутациями мтДНК. Во многих случаях цитоплазматической мужской стерильности наблюдается появление новых химерных генов, образующихся в результате слияния митохондриального гена с какой-либо привнесённой последовательностью из ядерного или хлоропластного генома.

У кукурузы существует особый ядерный ген – восстановитель фертильности (Rf/rf). Находясь в доминантном состоянии, он обеспечивает развитие нормального фертильного растения даже при наличии в цитоплазме фактора стерильности, а рецессивная аллель не влияет на репродуктивную функцию при нормальной цитоплазме. Поэтому стерильными будут только растения, гомозиготные по рецессивному аллелю rf и имеющие в цитоплазме фактор стерильности. Мутации митохондриальных генов обуславливают некоторые пороки развития человека (сращение нижних конечностей, раздвоение позвоночного столба).

Плазмогенов митохондрий недостаточно для генетического контроля их структуры и функций (необходимо взаимодействие с ядерными генами, контролирующими синтез ферментов внутренней мембраны).

Плазмогены пластид (пластидная наследственность)

Пластидная ДНК, как и ядерная, способна к репликации, трансляции и транскрипции. Она кодирует все тРНК и рРНК хлоропластов, часть рибосомных белков пластид, а также белковых комплексов мембран. Кроме того, основной фермент хлоропластов - рибулозодифосфаткарбоксилаза – наполовину кодируется пластомными генами.

Пластом характеризуется огромным числом копий ДНК на клетку.

Как правило, у растений наблюдается наследование пластомов по материнскому типу (то есть пластиды растение получает целиком от материнского растения) (например, у ночной красавицы), реже – по отцовскому (герань) или по обоим родителям (кипрей).

Пластидная наследование обуславливает пёстролистность у некоторых растений (ночная красавица, львиный зев и др.) чередование зелёных и бесцветных участков тканей листьев и стеблей (пыльца растений не содержит пластид и наследование этого признака зависит только от материнского организма)

В некоторых случаях цитоплазма сама по себе может детерминировать наследуемые признаки, однако наследование признака при этом нестойкое и затухает в течение одного или нескольких поколений.

Наиболее известным примером собственно цитоплазматического наследования является наследование формы раковины у прудовика. Она может быть правозакрученной (D, доминантный аллель) или левозакрученной (d, рецессивный аллель). При этом сам генотип моллюска никакого влияния на форму раковины не оказывает. Это определяется свойствами материнского организма, а именно цитоплазмы яйцеклетки, которая и обуславливает направление закручивания раковины (как раз эти свойства цитоплазмы и определяются геном D). При этом у материнского организма с генотипом dd все потомки будут левозакрученными, а с генотипом Dd или DD – правозакрученными, даже если он сам имеет левозакрученную раковину. Подобное наследование формы раковины носит название материнского эффекта.

Материнский эффект – одна из разновидностей цитоплазматической наследственности, при которой проявление признаков у потомков связано с действием ядерных генов материнского организма, осуществляемым через цитоплазму яйцеклетки.

Продукты деятельности ядерных генов накапливаются в цитоплазме яйцеклетки в значительно большем количестве нежели в цитоплазме сперматозоида и оказывают доминирующее действие на различных этапах онтогенеза

У эмбриона или взрослого организма в этом случае проявляется действие не генотипа, образовавшегося в результате оплодотворения, а гено-

типа той клетки, из которой в результате мейоза возникла яйцеклетка (вызывает проявление у потомков преимущественно признаков материнского организма).

Прионы - особый класс чисто белковых наследуемых факторов, не содержащих нуклеиновых кислот. Они вызывают тяжёлые заболевания центральной нервной системы у человека и ряда высших животных (так называемые «медленные инфекции»).

Прионный белок, обладающий аномальной трёхмерной структурой, способен прямокатализировать структурное превращение гомологичного ему нормального клеточного белка себе подобный (прионный), присоединяясь к белку-мишени и изменяя его конформацию. Как правило, прионное состояние белка характеризуется переходом α -спиралей белка в β -слои.

Чтобы различить хромосомное и различные типы нехромосомного наследования, обычно используют комплекс оценок и приёмов, а именно:

- Различие результатов реципрокных скрещиваний, как в случае с ночной красавицей. Однако эти различия могут быть вызваны и сцепленным с полом наследованием.
- Насыщающие скрещивания с заменой всех хромосом женского организма на все хромосомы мужского.
- В случае изогамии отсутствие расщепления в скрещивании при гаметическом анализе (например, в тетрадах), но наличие постзиготических расщеплений в митозах.
- Повышенная чувствительность ДНК клеточных органелл или плазмид к некоторым агентам.

Контрольные вопросы

1. Как наследуется явление пестролистности?
2. Перечислите основные виды внеядерной ДНК.
3. В чем суть материнского эффекта?
4. Что такое прионы?
5. Назовите типы плазмид.

Тема 10. Изменчивость генетического материала

Изменчивость — свойство живых организмов приобретать в процессе онтогенеза новые морфо-функциональные признаки и особенности, отличающиеся от родительских.

Изменчивость:

- Ненаследственная (фенотипическая, модификационная);
- Наследственная (генотипическая);
 - а. Комбинативная;
 - б. Мутационная.

Модификационная изменчивость

Модификациями называются фенотипические изменения, возникающие под влиянием условий среды. Размах модификационной изменчивости ограничен нормой реакции. Такая изменчивость называется также групповой, поскольку все особи данного вида, попадающие под действие какого-либо фактора, изменяются сходным образом (вырастают более крупными, многие животные средних широт белеют с наступлением снежного периода). Норма реакции представляет собой пределы модификационной изменчивости признака, допустимой при данном генотипе. Возникшее конкретное модификационное изменение признака не наследуется, но диапазон модификационной изменчивости, норма реакции, генетически обусловлен и наследуется. Норма реакции, лежащая в основе модификационной изменчивости, складывалась в результате естественного отбора. В силу этого групповая изменчивость, как правило, целесообразна. Она соответствует условиям обитания, является приспособительной.

Модификации характеризуются массовым характером, не затрагивают генотип, не передаются по наследству, адекватны вызывающему фактору и кратковременны (нестойкие). Групповой изменчивости подвержены такие признаки, как рост животных и растений, их масса, окраска, жирность молока и другие признаки, т.е. количественные признаки с широкой нормой реакции. Возникновение модификационных изменений связано с тем, что условия среды воздействуют на ферментативные реакции, протекающие в развивающемся организме, и изменяют их течение. Примерами модификационной изменчивости у человека может служить усиление пигментации под влиянием ультрафиолетового облучения, развитие мышечной и костной систем в результате физических нагрузок, изменения количества эритроцитов в крови в зависимости от парциального давления кислорода в воздухе и т.п.

Н.В. Тимофеев-Ресовский – крупный советский генетик предложил для оценки фенотипической изменчивости два параметра: пенетрантность и экспрессивность. Пенетрантность отражает частоту фенотипического проявления имеющейся в генотипе информации.

Она соответствует проценту особей, у которых доминантный аллель гена проявился в признак, по отношению ко всем носителям этого аллеля. Экспрессивность характеризует степень выраженности признака и зависит от дозы соответствующего аллеля гена при моногенном наследовании или от суммарной дозы доминантных аллелей генов при полигенном наследовании, а также от факторов среды.

Примером может служить интенсивность пигментации кожи человека, увеличивающаяся при возрастании числа доминантных аллелей в системе полигенов от 0 до 8. Факторы среды влияют на экспрессивность признака, т.к. пигментация кожи усиливается при действии ультрафиолетового облучения.

К модификационной изменчивости следует отнести фенокопии – признаки, болезни или пороки развития, возникающие под действием определенных условий среды, но фенотипически (клинически)похожие на такие же состояния, обусловленные генетическими факторами (мутациями). В отличие от фенокопий генокопии – сходные изменения фенотипа, обусловленные мутациями разных неаллельных генов, т.е. разные заболевания проявляют себя фенотипически сходно (различные формы гемофилий, слабоумия, трисомии Патау и Эдвардса и т.д.).

В развитии фенокопий играют роль самые разные факторы среды – климатические, физические, химические и биологические. Некоторые инфекционные болезни (краснуха, токсоплазмоз), которые перенесла мать, также могут стать причиной фенокопий ряда наследственных болезней и пороков развития. Наличие фенокопий затрудняет постановку диагноза наследственных заболеваний.

Известно большое количество клинических примеров, иллюстрирующих ситуации, когда определенный фенотип может являться продуктом конкретного генотипа, а может быть фенокопией, т.е. развиваться под действием факторов среды. Например, слепота, обусловленная помутнением хрусталика глаза, может быть вызвана механическими повреждениями, действием ионизирующего излучения, результатом внутриутробного поражения вирусом краснухи. Но развитие катаракты (помутнение хрусталика и слепота) может вызвать специфический ген без какого-либо дополнительного внешнего воздействия на организм. Слабоумие может быть обусловлено специфическим генотипом (например, генной или геномной мутацией), но может развиваться при отсутствии йода в рационе ребенка или в результате повреждающего воздействия цитомегаловирусной инфекции на мозг плода во время внутриутробного развития. Микроцефалия (уменьшенный размер черепа и головного мозга, умственная отсталость и неврологические расстройства) может быть истинной, или генетической, характеризующейся первичным недоразвитием головного мозга, и вторичной, или негенетической, обусловленной, например, ранним заращением черепно-мозговых швов. В обоих случаях клинические проявления будут схожи. Однако при выборе методов психолого-педагогической коррекции, терапии, реабилитации и адаптации этих больных необходимо точное знание причины патологии.

Особую группу модификаций составляют длительные модификации. Эти изменения возникают под влиянием внешних условий и наблюдаются на протяжении нескольких поколений. Так, при воздействии высокой или низкой температуры на куколок колорадского картофельного жука окраска взрослых животных изменяется. Этот признак держится в нескольких поколениях, а затем возвращается прежняя окраска. Указанный признак передается потомкам лишь при воздействии температуры на женские особи и не передается, если влиянию фактора подвергались только самцы. Следо-

вательно, длительные модификации наследуются по типу цитоплазматической наследственности. По-видимому, под влиянием внешнего фактора происходят изменения в тех частях цитоплазмы, которые затем могут ауторепродуцироваться.

В тех случаях, когда изменения появляются в результате действия большого количества факторов, их называют случайными (случайная фенотипическая изменчивость).

Комбинативная изменчивость

Комбинативная изменчивость связана с получением новых сочетаний генов в генотипе. Достигается это в результате трех процессов: независимого расхождения хромосом при мейозе, случайного сочетания гамет при оплодотворении и рекомбинации генетического материала при кроссинговере. Сами гены при этом не изменяются, но возникают их новые сочетания, что приводит к появлению организмов с другим генотипом и фенотипом. Ч. Дарвин считал, что наряду с естественным отбором, комбинативной изменчивости принадлежит важная роль в получении новых форм, как в природе, так и в хозяйстве человека.

Комбинативная изменчивость широко распространена в природе. У микроорганизмов, размножающихся бесполым путем, появились механизмы, приводящие к появлению комбинативной изменчивости (трансформация и трансдукция). Комбинативная изменчивость может играть роль в видообразовании. Описаны виды цветковых растений и рыб, совмещающих признаки двух близких ныне существующих видов. Однако возникновение новых видов в результате гибридизации – явление редкое, поэтому биологическое значение комбинативной изменчивости – получение новых комбинаций генов в генотипе.

Комбинативная изменчивость важна не только для гетерогенности и уникальности наследственного материала, но и для восстановления (репарации) стабильности молекулы ДНК при повреждении ее обеих нитей. Примером служит образование одноцепочечной бреши ДНК напротив нерепарированного повреждения. Появившаяся брешь не может быть безошибочно исправлена без привлечения к репарации нормальной нити ДНК.

Мутационная изменчивость

Открытие прерывистых, внезапных, наследственных ненаправленных изменений – мутаций (от лат. *mutation* – изменение), распределение которых носит чисто случайный характер, послужило толчком для еще более бурного развития классической генетики в начале XX века. Мутация – изменение структурной организации, количества и/или функционирования наследственного материала и синтезируемых им белков. Это понятие впервые предложил Хуго де Фриз в 1901-1903 гг. в своей работе «Мутационная теория», где описал основные свойства мутаций. Мутации возникают внезапно, скачкообразно, что иногда резко отличает организм от исходной формы. Именно мутациями обусловлен полиморфизм человеческих попу-

ляций: различная пигментация кожи, волос, окраска глаз, форма носа, ушей, подбородка. В результате мутаций появляются и наследственные аномалии в строении тела, и наследственные болезни человека. С мутационной изменчивостью связана эволюция – процесс образования новых видов, сортов и пород.

Классификация мутаций

I. По локализации в клетках: соматические (в неполовых клетках организма, они передаются только дочерним клеткам при делении и не наследуются потомками) и генеративные (мутации в половых клетках, они наследуются потомками).

II. По влиянию на организм: летальные – мутации, которые приводят к внутриутробной гибели или к смерти в младенческом возрасте (моносоμία по аутосомам несовместима с жизнью); полулетальные – мутации, значительно снижающие жизнеспособность, приводя организм к смерти. Продолжительность жизни носителей полулетальных мутаций может значительно варьировать, однако в любом случае они погибают до достижения половой зрелости (пигментная кератодерма); нейтральные – мутации, не влияющие существенно образом на процессы жизнедеятельности; полезные – мутации, обеспечивающие организм новыми полезными свойствами.

III. По действующим факторам: спонтанные (возникают при обычных состояниях организма без видимого дополнительного воздействия на организм внешних факторов, могут возникать в результате действия химических соединений, образующихся в процессе метаболизма, воздействия естественного фона радиации или УФ-излучения, ошибок репликации) и индуцированные (мутации, вызванные направленным воздействием факторов внешней или внутренней среды). Индуцированный мутагенез может быть контролируемым (в эксперименте) или неконтролируемым (в результате облучения при выбросе радиоактивных элементов в среду).

IV. По локализации в клетке: ядерные и цитоплазматические.

V. По характеру изменений генетического материала различают мутации, обусловленные: а) изменением числа хромосом (геномные); б) изменением структуры хромосом (хромосомные аберрации); в) изменением молекулярной структуры гена (генные, или точковые мутации).

VI. Классификация мутаций в зависимости от их фенотипического эффекта: а) аморфные – это состояние, при котором признак, контролируемый патологическим аллелем, не проявляется, так как патологический аллель не активен по сравнению с нормальным аллелем. К таким мутациям относятся ген альбинизма (11q14.1) и около 3000 аутосомно-рецессивных заболеваний; б) антиморфные – значение признака, контролируемого патологическим аллелем, противоположно значению признака, контролируемого нормальным аллелем. К таким мутациям относятся гены около 5-6 тыс. аутосомно-доминантных заболеваний; в) гиперморфные – признак,

контролируемый патологическим аллелем, выражен сильнее признака, контролируемого нормальным аллелем.

Среди этих заболеваний: анемия Фанкони, пигментная ксеродерма, синдром Блума, многие формы рака и др. При этом частота рака у гетерозиготных носителей генов этих заболеваний в 3-5 раз выше, чем в норме, а у самих больных (гомозигот по этим генам) частота рака в десятки раз выше, чем в норме; г) гипоморфные – проявление признака, контролируемого патологическим аллелем, ослаблено по сравнению с признаком, контролируемым нормальным аллелем. К таким мутациям относятся мутации генов синтеза пигментов, а также более 3000 форм аутосомно-рецессивных заболеваний; д) неморфные – признак, контролируемый патологическим аллелем, будет иного (нового) качества по сравнению с признаком, контролируемым нормальным аллелем. Пример: синтез новых иммуноглобулинов в ответ на проникновение в организм чужеродных антигенов.

Наиболее часто встречающиеся мутации называются мажорными мутациями (например, мутации в генах миодистрофии Дюшенна-Беккера, муковисцидоза, фенилкетонурии и др.). Вновь возникшие мутации называются новыми мутациями или мутациями *de novo* (например, ахондроплазия, нейрофиброматоз, болезнь Альцгеймера и др.).

Генные мутации, или трансгенации

Генные мутации, или трансгенации, затрагивают структуру самого гена. Мутации могут изменять участки молекулы ДНК различной длины. Мутон – наименьший участок, изменение которого приводит к появлению мутации. Его может составлять только одна парануклеотидов. Изменение последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК обуславливает изменение в последовательности триплетов в конечном итоге – программу синтеза белка. Следует помнить, что нарушение в структуре ДНК приводит к мутациям только тогда, когда не осуществляется репарация. Точковая (генная) мутация может заключаться:

1) в замене основания в кодоне, это так называемая миссенс-мутация – замена нуклеотида в кодирующей части гена, приводящая к замене аминокислоты в полипептиде;

2) в изменении кодонов, которое приведет к остановке считывания информации – нонсенс-мутация – замена нуклеотида в кодирующей части, приводит к образованию кодона-терминатора (стоп-кодона) и прекращению трансляции;

3) в нарушении считывания информации, сдвиг рамки считывания – фреймшифт, когда молекулярные изменения ДНК приводят к изменению триплетов в процессе трансляции полипептидной цепи.

Среди точковых мутаций выделены мутации первого и второго типов. Первый тип – мутации транскрипции (мутации в области промотора; мутации сплайсинга мРНК; мутации полиаденилирования; мутации кэп-сайта; мутации (делеции) энхансеров). Второй тип мутаций – мутации трансляции

(мутации кодона инициации транскрипции или индикаторного кодона (АУГ); мутации в терминирующих кодонах – ТАА, ТАГ и ТГА; молчащая (нейтральная) мутация; нулевая мутация; регуляторная мутация).

По типу молекулярных изменений выделяют: 1) делеции – происходит утрата сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до целых генов; 2) инверсии – поворот на 180° сегмента ДНК размерами от двух нуклеотидов до фрагмента, включающего несколько генов;

3) инсерции – вставка фрагмента ДНК размером от одного нуклеотида до целого гена. Именно генные мутации обуславливают развитие большинства наследственных форм патологии. Болезни, обусловленные генными мутациями, называют генными (моногенными или болезнями обмена веществ). Типичными генными мутациями являются альбинизм, муковисцидоз, гемохроматоз, фенилкетонурия, адреногенитальный синдром и др. Появление мутации для каждого генного локуса – событие редкое. Различные аллели имеют неодинаковую частоту мутирования. Для каждой аллели частота мутирования постоянна и колеблется в пределах $10^{-5} - 10^{-7}$. Однако ввиду огромного числа генов у каждого организма мутации довольно часты.

Хромосомные aberrации

Возникают в результате перестройки хромосом. Они являются следствием разрыва хромосомы, приводящего к образованию фрагментов, которые в дальнейшем воссоединяются, но при этом нормальное строение хромосомы не восстанавливается. Различают две большие группы хромосомных мутаций: внутрихромосомные и межхромосомные. Внутрихромосомные мутации – это aberrации в пределах одной хромосомы. Различают 3 основных типа внутрихромосомных aberrаций: нехватки (делеции), удвоения (дупликация), инверсии.

Нехватки (делеции, дефишенсы) возникают вследствие потери хромосомой того или иного участка. Нехватки в средней части хромосомы называют делециями. Потеря концевой части хромосомы – дефишенсы. Потеря значительной части хромосомы приводит организм к гибели, утрата незначительных участков вызывает изменение наследственных свойств. Делеция короткого плеча 5-й хромосомы известна как синдром кошачьего крика. Удвоения (дупликации) связаны с включением лишнего, дублирующего участка хромосомы.

Это также ведет к появлению новых признаков. Инверсии наблюдаются при разрыве хромосомы и перевороте оторвавшегося участка на 180°. Если разрыв произошел в одном месте, оторвавшийся фрагмент прикрепляется к хромосоме противоположным концом, если же в двух местах, то средний фрагмент, перевернувшись, прикрепляется к местам разрыва, но другими концами. Инверсии широко распространены у дрозофилы. Межхромосомные мутации, или мутации перестройки представлены транслокациями. Транслокации возникают в тех случаях, когда участок хромосомы

из одной пары прикрепляется к негомологичной хромосоме, т.е. хромосоме из другой пары.

Нередко две поврежденные негомологичные хромосомы взаимно обмениваются оторвавшимися участками – реципрокная транслокация. Возможно присоединение фрагмента к своей же хромосоме, но в новом месте – транспозиция. Транслокация длинного плеча 22-й хромосомы на 9-ю приводит к хроническому миелолейкозу. Большинство транслокаций, затрагивающих крупные участки хромосом, делает организм нежизнеспособным. Хромосомные перестройки, как правило, проявляются в изменении морфологии хромосом, что можно наблюдать в световой микроскоп. Метacentрические хромосомы превращаются в субметacentрические и акроcentрические и наоборот, появляются кольцевые хромосомы и полицентрические. Особую категорию хромосомных мутаций представляют aberrации, связанные с центрическим слиянием или разделением хромосом, когда две негомологичные структуры объединяются в одну – Робертсоновская транслокация, или одна хромосома образует две самостоятельные хромосомы. Транслокация участка одной из хромосом (21) на 13-15 известна и у человека, она является причиной болезни Дауна. При таких мутациях не только появляются хромосомы с новой морфологией, но и изменяется их количество в кариотипе.

Геномная изменчивость

Гаплоидный набор хромосом, а также совокупность генов, находящихся в гаплоидном наборе хромосом, названы геномом. Мутации, связанные с изменением числа хромосом, называются геномными.

К ним относятся полиплоидия и гетероплоидия (анеуплоидия). Полиплоидия – увеличение диплоидного числа хромосом путем добавления целых хромосомных наборов в результате нарушения мейоза. Вспомним, что половые клетки имеют гаплоидный набор хромосом, а для зигот и всех соматических клеток характерен диплоидный набор. У полиплоидных форм отмечается увеличение числа хромосом, кратное гаплоидному набору: $3n$ – триплоид, $4n$ – тетраплоид, $5n$ – пентаплоид, $6n$ – гексаплоид и т.д. Полиплоидия, которая может быть естественной и искусственной, придает особям новые свойства и качества. Благодаря гетерозису полиплоиды представляют выдающийся интерес для сельскохозяйственной практики. Овладение методом направленного увеличения наборов хромосом открывает широкие практические перспективы. Культурные растения в своем большинстве – полиплоиды, т.е. эволюция ряда цветковых растений шла путем полиплоидизации. Наибольшее число полиплоидных видов у хризантем: исходная форма в гаплоидном наборе имеет 9 хромосом. Встречаются виды хризантем с 18 ($2n$), 36, 54 и т.д. до вида с 198 хромосомами. У последнего вида исходный гаплоидный набор повторяется 22 раза ($22n$). Полиплоидными растениями являются: ячмень, яблоня, груша, клубника, картофель и т.д. Полиплоидные формы фенотипически отлича-

ются от диплоидных: вместе с изменением числа хромосом изменяются и наследственные свойства. У полиплоидов клетки обычно крупные, иногда растения имеют гигантские размеры. Такое увеличение размеров обусловлено явлением гетерозиса.

Полиплоиды более стойкие к неблагоприятным факторам, поэтому на севере и в горах многие виды растений – полиплоиды. В селекционной практике, с целью получения полиплоидов, растения подвергаются действию критических температур, ионизирующей радиации, химических агентов. Пионером в этом отношении был русский ботаник И.И. Герасимов. Воздействуя на делящиеся клетки спорогиты различной температурой и наркотиками, он получил полиплоидные формы. Наибольшей популярностью из химических веществ пользуется алкалоид колхицин. Он блокирует образование нитей веретена деления при митозе, что способствует образованию полиплоидов.

Среди животных как в естественных, так и в искусственных условиях, полиплоидия наблюдается сравнительно редко. У гермафродитных животных и животных, размножающихся партеногенетическим путем, описаны случаи полиплоидии. Например, у дождевых червей встречаются ряды $1n$, $2n$, $3n$ и более. По-видимому, возникновение полиплоидов у раздельнополых животных и двудомных растений затруднено наличием хромосомного определения пола. Однако и среди раздельнополых животных встречаются случаи, хотя и относительно более редкие, полиплоидии. Так, кариотип рыжего таракана состоит из 24 хромосом, а черного, более крупного таракана – 48 хромосом. Известны полиплоиды у шелкопряда, рыб и ящериц.

Различают две формы полиплоидии. Формы, возникающие в результате умножения хромосом одного генома, называются автоплоидными. Автоплоиды обладают пониженной плодовитостью, так как при гаметогенезе у них развиваются половые клетки с несбалансированным числом хромосом. Это происходит в результате нарушения мейоза, когда в профазе I, кроме бивалентов, образуются пол- и униваленты. Но и те половые клетки, которые оказываются жизнеспособными, при оплодотворении дают потомков с резко измененным расщеплением.

Аллоплоидией называется явление, возникающее на основе увеличения числа хромосом генома гибрида, получившегося в результате скрещивания разных видов. Так, Г.Д. Карпеченко создал аллоплоидный гибрид редьки и капусты. Каждый вид имеет 18 хромосом, а гибрид – 36, т.е. является аллотетраплоидом. Известно, что при отдаленной гибридизации наблюдается бесплодие, так как образующиеся их генеративные клетки не имеют гомологичных хромосом для конъюгации и образуются нежизнеспособные гаметы, они гибнут при первом же делении.

Гетероплоидия. В результате нарушения митоза и мейоза число хромосом может изменяться, увеличиваться или уменьшаться на одну или несколько хромосом, становиться не кратным гаплоидному набору. Формы

гетероплоидии: трисомия, моносомия, нулисомия. Явление, когда какая-либо из хромосом, вместо того чтобы быть парной, оказывается в тройном числе, называется трисомией. Если наблюдается трисомия по одной паре хромосом, то такой организм называется трисомиком и его хромосомный набор $2n+1$. Трисомия может быть по любой из хромосом и даже по нескольким. Явление трисомии впервые описали Блексли и Беллинг у дурмана. Все типы трисомиков отличаются как друг от друга, так и от нормальной диплоидной формы. Это служит доказательством того, что хромосомы имеют прямое отношение к явлениям наследственности. Трисомики чаще всего не жизнеспособны, либо с пониженной жизнеспособностью. Известна трисомия у многих растений, а также животных и человека. Синдром Дауна – трисомия по 21 паре хромосом ($46+1$), синдром Патау – трисомия по 13-15 паре хромосом, синдром Эдвардса – трисомия по 16-18 паре хромосом, а также по половым хромосомам: XXX, XXY, XYY.

Явление, противоположное трисомии, т.е. утрата одной хромосомы из пары в диплоидном наборе, называется моносомией, организм – моносомиком, его генетическая формула $2n-1$. Как правило, моносомики тоже отличаются пониженной жизнеспособностью. Моносомиками являются женщины с синдромом Шерешевского–Тернера. Если из диплоидного набора выпадают обе гомологичные хромосомы, организм называется нулисомиком. Он, как правило, нежизнеспособен. Чем больше нарушение, тем ниже жизнеспособность. У человека нарушение сбалансированного набора хромосом влечет за собой болезненные состояния, известные как хромосомные болезни.

Надо отметить, что большинство вновь возникающих мутаций находится обычно в рецессивном состоянии, увеличивая лишь скрытую, потенциальную изменчивость, характерную для организмов любого вида. Факторами, индуцирующими мутационный процесс (мутагены), могут быть самые разнообразные влияния внешней среды: температура, ультрафиолетовое излучение, радиация (физические мутагены), пестициды, гербициды, фенолы, лекарственные препараты (химические мутагены), а также вирусы, простейшие, грибы (биологические мутагены).

Общие свойства мутагенов:

1. Универсальность, т.е. способность вызывать мутации во всех живых организмах
2. Отсутствие нижнего порога мутационного действия, т.е. способность вызывать мутации при действии в любых малых дозах.
3. Ненаправленность возникающих мутаций.

В последнее время для индуцированных мутаций все шире применяются нейтроны, обладающие большой проникающей способностью. Физические методы мутагенеза применяют для получения ценных в хозяйственном отношении сортов культурных растений.

В настоящее время работы в этой области переросли в одну из наук – радиационную биологию, имеющую большое практическое применение. Например, в сельском хозяйстве благодаря мутациям получены высокоурожайные растения. Радиационная генетика имеет значение в изучении, освоении космических пространств.

Контрольные вопросы

1. Перечислите виды изменчивости.
2. В чем заключается суть модификационной изменчивости?
3. Каковы механизмы комбинативной изменчивости?
4. Каковы основные принципы классификации мутации?
5. В чем отличие транзиции от трансверсии?
6. Приведите примеры мутагенов.
7. Приведите примеры антимутагенов.

Тема 11. Генетика человека

Особенности человека как объекта генетических исследований:

- 1) невозможность произвольного скрещивания;
- 2) позднее половое созревание и редкая смена поколений;
- 3) малое количество потомков;
- 4) невозможность создания одинаковых условий жизни;
- 5) сложный кариотип – относительно много хромосом.

Несмотря на указанные трудности, успехи в познании генетики человека очень велики, и в настоящее время человек как объект генетических исследований имеет даже ряд преимуществ перед другими объектами.

Генетическая изученность вида во многом зависит от разработки методов точного диагностирования признаков. В этом отношении человек имеет преимущество, т. к. у него изучено большое количество разнообразных признаков, в том числе патологических, которые для других организмов неизвестны.

Например, это морфологические признаки человека, такие как брахидактилия (короткопалость), альбинизм и другие. Хорошо изучена генетика групп крови человека. Большие успехи достигнуты в области изучения биохимических признаков, отклонения которых от нормы вызывают болезненные изменения в обмене веществ.

Однако почти все особенности психической и творческой деятельности человека настолько сложны и настолько сильно обусловлены внешними, в том числе и социальными факторами, что генетический анализ этих свойств пока трудно осуществим, хотя наследственная их обусловленность не вызывает сомнения.

Генетические особенности человека исследуются с помощью разнообразных методов: генеалогического, цитогенетического, биохимического, близнецового, популяционно-статистического и др.

Генеалогический метод ввел в конце XIX в. Френсис Гальтон. Основан на построении родословных и прослеживании в ряду поколений передачи определенного признака. Этот метод применим, если известны прямые родственники – предкиобладателя наследственного признака (пробанда) по материнской и отцовской линиям в ряду поколений или в том случае, когда известны потомкипробанда также в нескольких поколениях.

Принята система обозначений в родословных человека, которую предложил Г. Юст в 1931 г. Поколения обозначают римскими цифрами, индивидов в данном поколении – арабскими.

Этапы генеалогического анализа:

- 1) сбор данных обо всех родственниках обследуемого (анамнез);
- 2) построение родословной;
- 3) анализ родословной и выработка заключения.

Сложность сбора анамнеза заключается в том, что пробанд должен хорошо знать, по возможности, большинство своих родственников и состояние их здоровья.

Метод позволяет установить:

- 1) является ли данный признак наследственным;
- 2) тип и характер наследования;
- 3) зиготность лиц родословной;
- 4) пенетрантность гена;
- 5) вероятность рождения ребенка с данной наследственной патологией.

Типы наследования:

1. Аутосомно – доминантный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- 1) больные в каждом поколении;
- 2) больной ребенок у больных родителей;
- 3) болеют в равной степени мужчины и женщины;
- 4) наследование идет по вертикали и по горизонтали;
- 5) вероятность наследования 100%, 75% и 50% ($AA \times AA$, $AA \times aa$, $AA \times Aa$; $Aa \times Aa$; $Aa \times aa$).

Следует подчеркнуть, что вышеперечисленные признаки аутосомно-доминантного типа наследования будут проявляться только при полном доминировании. Так наследуется у человека полидактилия (шестипалость), брахидактилия, хондродистрофическая карликовость, катаракта, веснушки, курчавые волосы, карий цвет глаз и др. При неполном доминировании у гибридов будет проявляться промежуточная форма наследования. При неполной пенетрантности гена больные могут быть не в каждом поколении.

2. Аутосомно – рецессивный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- 1) больные не в каждом поколении;
- 2) у здоровых родителей больной ребенок;
- 3) болеют в равной степени мужчины и женщины;
- 4) наследование идет преимущественно по горизонтали;
- 5) вероятность наследования 25%, 50% и 100%.

Чаще всего вероятность наследования аутосомно – рецессивного типа составляет 25%, так как вследствие тяжести заболевания такие больные либо не доживают до детородного возраста, либо не вступают в брак. Так наследуется у человека фенилкетонурия, серповидно – клеточная анемия, альбинизм, рыжие волосы, голубой цвет глаз и др.

3. Сцепленный с полом рецессивный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- 1) больные не в каждом поколении;
- 2) у здоровых родителей больной ребенок;
- 3) болеют преимущественно мужчины;
- 4) наследование идет в основном по горизонтали;
- 5) вероятность наследования 25% от всех детей и 50% у мальчиков.

Так наследуется у человека гемофилия, дальтонизм, наследственная анемия, мышечная дистрофия Дюшенна и др.

4. Сцепленный с полом доминантный тип наследования сходен с аутосомно-доминантным, за исключением того, что мужчина передает этот признак всем дочерям (сыновья получают от отца Y-хромосому, они здоровы). Примером такого заболевания является особая форма рахита, устойчивая к лечению витамином D (витамин D – резистентный рахит). Мужчины болеют более тяжело. Еще 2 подобных заболевания: фолликулярный кератоз (сопровождается полной потерей волос, ресниц, бровей) и пигментный дерматоз.

5. Голандрический тип наследования характеризуется следующими признаками:

- 1) больные во всех поколениях;
- 2) болеют только мужчины;
- 3) у больного отца больны все его сыновья;
- 4) вероятность 100% у мальчиков.

Так наследуются у человека ихтиоз кожи, обволосение наружных слуховых проходов и средних фаланг пальцев, перепонки между пальцами ног и др. Голандрические признаки не имеют существенного значения в наследственной патологии человека. Существуют и патологические мутации, нарушающие формирование семенников и сперматогенез, но они не передаются по наследству (носители их стерильны).

Использование генеалогического метода показало также, что вероятность появления уродства, мертворождений, ранней смертности в потомстве родственных браков значительно выше, чем в неродственных. Объяснить это можно тем, что родственники имеют одинаковые гены чаще, чем-

неродственники, а, следовательно, в родственных браках чаще возникают гомозиготные комбинации, в том числе и по рецессивным генам, определяющим те или иные аномалии.

Генеалогический метод широко используется и как метод диагностики болезней с наследственной природой, что имеет большое значение для медико-генетических консультаций, когда заинтересованные в здоровье потомства лица ставят вопрос перед врачом об опасении иметь больное потомство.

Близнецовый метод изучения генетики человека введен в медицинскую практику Ф. Гальтоном в 1876 г. Он позволяет определить роль генотипа и среды в проявлении признаков. Близнецами называют одновременно родившихся особей у одноплодных животных (человек, лошадь, крупный рогатый скот и др.). Различают моно- и дизиготных близнецов. Монозиготные (однойяйцевые), идентичные близнецы развиваются из одной оплодотворенной яйцеклетки (явление полиэмбрионии). Монозиготные близнецы имеют совершенно одинаковый генотип и, если они отличаются фенотипически, то это обусловлено воздействием факторов внешней среды. Дизиготные (двухяйцевые, или разнойяйцевые) близнецы развиваются после оплодотворения сперматозоидами нескольких одновременно созревших яйцеклеток. Близнецы имеют разный генотип, и их фенотипические различия обусловлены как генотипом, так и факторами внешней среды.

Монозиготные близнецы имеют большую степень сходства по признакам, которые определяются в основном генотипом. Например, монозиготные близнецы всегда однополы, у них одинаковые группы крови по разным системам (AB0, Rh, MN и др.), одинаковый цвет глаз, однотипны дерматоглифические показатели на пальцах и ладонях и др.

Процент сходства группы близнецов по изучаемому признаку называется конкордантностью, а процент различия – дискордантностью. Так как монозиготные близнецы имеют одинаковый генотип, то конкордантность их выше, чем у дизиготных.

Сравнение развития ОБ в одинаковой среде и в разной среде открывает возможность судить о влиянии среды на признаки. Сравнение развития ОБ и РБ в одинаковой среде позволяет выяснить роль наследственности в развитии признаков.

Популяционно – статистический метод изучения генетики человека основан на использовании закона Харди – Вайнберга. Он позволяет определять частоту генов и генотипов в популяциях людей. Например, гомозиготы по гену HbS в России практически не встречаются, а в странах Западной Африки частота их варьирует: от 25% в Камеруне до 40% в Танзании. Изучение распространения генов среди населения различных географических зон (генеогеография) дает возможность установить центры происхождения различных этнических групп и их миграции, определить степень риска появления наследственных болезней у отдельных индивидуумов.

Цитогенетический метод основан на микроскопическом исследовании кариотипа. Этапы метода: 1) культивирование клеток человека (чаще лимфоцитов) на искусственных питательных средах; 2) стимуляция митозов фитогемагглютинином (ФГА); 3) добавление колхицина (разрушает нитиверетена деления) для остановки митоза на стадии метафазы; 4) обработка клеток гипотоническим раствором, вследствие чего хромосомы рассыпаются и лежат свободно; 5) окрашивание хромосом; 6) изучение под микроскопом и фотографирование; 7) вырезание отдельных хромосом и построение идиограммы.

Совокупность хромосом соматической клетки данного организма, со всеми их морфологическими особенностями, называется кариотипом.

Идиограмма – это систематизированный кариотип, в котором хромосомы располагаются по мере убывания их величины. Точно расположить хромосомы по величине удастся далеко не всегда, так как некоторые пары хромосом имеют близкие размеры. Поэтому в 1960 г. была предложена Денверская классификация хромосом, которая помимо размеров хромосом учитывает их форму, положение центромеры и наличие вторичных перетяжек и спутников.

Данная классификация заключается в том, что 23 пары хромосом человека разбили на 7 групп от А до G. Важным параметром является центромерный индекс (ЦИ), который отражает отношение (в %) длины короткого плеча к длине всей хромосомы.

К группе А относят 1 – 3 пары хромосом. Это большие, метацентрические и субметацентрические хромосомы, их центромерный индекс от 38 до 49.

Группа В (4 и 5 пары). Это большие субметацентрические хромосомы, ЦИ 24 – 30.

Группа С (6 – 12). Хромосомы среднего размера, субметацентрические, ЦИ 27 – 35. К этой группе относят и X-хромосому.

Группа D (13 – 15 пары). Хромосомы акроцентрические, сильно отличаются от всех других хромосом человека, ЦИ около 15.

Группа E (16 – 18 пары). Относительно короткие, метацентрические или субметацентрические, ЦИ 26 – 40.

Группа F (19 – 20 пары): две короткие, субметацентрические хромосомы, ЦИ 36 – 46.

Группа G (21 и 22 пары): это маленькие акроцентрические хромосомы, ЦИ 13 – 33. К этой группе относят и Y-хромосому.

В основе Парижской классификации хромосом человека (1971 г.) лежат методы дифференциальной окраски, при которой в каждой хромосоме выявляется характерный только для нее порядок чередования поперечных светлых и темных сегментов.

Различные типы сегментов обозначают по методам, с помощью которых они выявляются наиболее четко. Например, Q-сегменты – это

участки хромосом, флюоресцирующие после окрашивания акрихин – ипритом; G-сегменты выявляются при окрашивании красителем Гимза. R-сегменты окрашиваются после контролируемой тепловой денатурации и т. д. Данными методами позволяют четко дифференцировать хромосомы человека внутри групп.

Короткое плечо хромосом обозначают латинской буквой p, а длинное – q. Каждое плечо хромосомы разделяют на районы, нумеруемые по порядку от центромеры к теломере. В некоторых коротких плечах выделяют один такой район, а в других (длинных) – до четырех. Полосы внутри районов нумеруются по порядку от центромеры. Если локализация гена точно известна, для ее обозначения используют индекс полосы. Например, локализация гена, кодирующего эстеразу D, обозначается 13p14 – четвертая полоса первого района короткого плеча 13 ой хромосомы. Хромосомные aberrации обозначают номером хромосомы, короткого или длинного плеча и избытком (+) или нехваткой (-) генетического материала. Например, синдром кошачьего крика обозначают: 5p-.

Биохимические методы основаны на изучении активности ферментных систем (либо по активности самого фермента, либо по количеству конечных продуктов реакции, катализируемой данным ферментом). Они позволяют выявлять генные мутации – причины болезней обмена веществ (например, фенилкетонурия, серповидно – клеточная анемия). С помощью биохимических нагрузочных тестов можно выявлять гетерозиготных носителей патологических генов, например, фенилкетонурии. Исследуемому человеку вводят внутривенно определенное количество аминокислоты фенилаланина и через равные промежутки времени определяют его концентрацию в крови. Если человек гомозиготен по доминантному гену (AA), то концентрация фенилаланина в крови довольно быстро возвращается к контрольному уровню (определяется до введения фенилаланина), а если он гетерозиготен (Aa), то снижение концентрации фенилаланина идет вдвое медленнее. Аналогично проводятся тесты, выявляющие предрасположенность к сахарному диабету, гипертонии и другим болезням.

В 90-х годах XX в. предложена рабочая классификация наследственных болезней человека, включающая:

- 1) синдромы, обусловленные хромосомными аномалиями (хромосомные болезни);
- 2) болезни, вызванные мутацией отдельного гена (генные, или менделевские болезни);
- 3) мультифакториальные заболевания (болезни с наследственной предрасположенностью);
- 4) болезни с нетрадиционным типом наследования;
- 5) генетические болезни соматических клеток (новообразования, старение, аутоиммунные болезни).

Контрольные вопросы

1. Каковы особенности человека как объекта генетических исследований?
2. В чем суть генеалогического метода?
3. Какие признаки у человека наследуются по голландрическому типу?
4. В чем суть близнецового метода?
5. На сколько групп разделены хромосомы человека в соответствии с Денверской классификацией?
6. Какие признаки лежат в основе Парижской классификации хромосом человека?

Тема 12. Генетика популяций

В современном понимании популяция – это совокупность организмов одного вида, длительное время обитающих на одной территории (занимающих определённый ареал) и частично или полностью изолированных от особей других таких же групп.

С точки зрения генетики, популяция – это генетическая система, обладающая исторически сложившейся генетической структурой и состоящая из множества особей, объединённых достаточно высокой степенью родства.

Группировка особей, способных скрещиваться между собой и производить полноценное, т.е. жизнеспособное и плодовитое потомство, называется генетической, или менделевской популяцией.

В генетике популяций широко применяются следующие термины:

- Инбридинг – близкородственное скрещивание у животных.
- Инцухт – близкородственное скрещивание у растений.
- Инцест (кровосмешение) – близкородственное скрещивание у человека.
- Апомиксис – это множество форм образования зародышей, при которых не происходит объединения двух клеток. Обычно этот термин используют по отношению к растениям. При апомиксисе новый организм может развиваться из неоплодотворённой яйцеклетки, а также из какой-либо другой специализированной клетки зародышевого мешка (например, из клеток-антипод или синергид), реже - непосредственно из клеток нуцеллуса или покровов семязачатка.
- Партеногенез – это особая форма полового процесса, при которой новый организм развивается из неоплодотворённой яйцеклетки без участия мужских гамет. Различают нередуцированный партеногенез с развитием зародыша из диплоидной клетки и редуцированный партеногенез с развитием зародыша из гаплоидной яйцеклетки.
- Гиногенез - это девиантная форма полового процесса, при которой мужские гаметы служат для стимуляции развития нового организма из

яйцеклетки, но оплодотворения не происходит, и мужское ядро (пронуклеус) погибает. В этом случае у дочернего организма сохраняются только материнские хромосомы.

➤ Андрогенез - это девиантная форма полового процесса, при которой происходит оплодотворение, но затем женское ядро (пронуклеус) погибает, а мужское ядро замещает его в качестве ядра зиготы. В этом случае у дочернего организма сохраняются только отцовские хромосомы. Андрогенез обычно наблюдается в лабораторных условиях.

➤ Агамные формы - организмы, у которых отсутствует нормальный половой процесс.

В рамках генетического подхода выделяется представление об идеальной популяции. Идеальная популяция - это абстрактное понятие, которое широко используется в моделировании микроэволюционных процессов. В идеальной популяции должна наблюдаться панмиксия.

Панмиксия – случайного свободного скрещивания, при котором вероятность встречи гамет не зависит ни от генотипа, ни от возраста скрещивающихся особей.

В идеальной популяции формируется гаметный резервуар (генный пул), включающий банк женских гамет и банк мужских гамет. Если члены популяции равноудалены друг от друга, то встреча гамет и формирование зигот происходят случайным образом.

Реальные популяции в большей или меньшей степени отличаются от идеальной. Одним из наиболее существенных отличий является множество способов воспроизведения.

По способу воспроизведения различают следующие типы популяций:

➤ амфимиктические - основным способом размножения является нормальное половое воспроизведение;

➤ амфимиктические панмиктические - при формировании брачных пар наблюдается панмиксия (свободное скрещивание);

➤ амфимиктические инбредные - при формировании брачных пар наблюдается близкородственное скрещивание (инбридинг, инцухт, инцест); крайним случаем близкородственного скрещивания является самооплодотворение;

➤ апомиктические - наблюдаются различные отклонения от нормального полового процесса, например, апомиксис, партеногенез, гиногенез, андрогенез; наблюдается у агамных (бесполовых) форм;

➤ клональные - при отсутствии полового процесса и размножении только вегетативным путем или с помощью спор бесполого размножения (например, конидий); частным случаем клонирования является полиэмбриония - развитие нескольких зародышей из одной зиготы;

➤ комбинированные - например, клонально-амфимиктические при метагенезе у кишечнополостных (чередовании бесполого и полового раз-

множения) и гетерогонии (чередовании партеногенетического и амфимиктического поколений у червей, некоторых членистоногих и низших хордовых).

Каждая популяция обладает собственной генетической структурой. Генетическая структура популяций определяется исходным соотношением аллелей, естественным отбором и элементарными эволюционными факторами.

Для описания генетической структуры популяций используется понятие «генофонд». Генофонд - совокупность всех генотипов в популяции.

В каждой популяции состав генофонда из поколения в поколение может постоянно меняться. Новые сочетания генов образуют уникальные генотипы, которые в форме фенотипов подвергаются давлению факторов среды, которые производят непрерывный отбор и определяют, какие гены будут переданы следующему поколению.

Любой физический признак определяется одним или несколькими генами. Каждый ген может существовать в нескольких различных формах, которые называют аллелями. Число организмов в популяции, несущих определенный аллель, определяет частоту данного аллеля. В популяционной генетике частоту аллелей выражают в десятичных дробях.

Популяционная генетика заимствовала у математической теории вероятности два символа - p и q , для выражения частоты, с которой два аллеля A (p) и a (q), встречаются в генофонде определенной популяции.

Если мы рассматриваем ген с двумя аллелями и Общая частота этих двух аллелей в популяции составляет 100% или 1, то $p+q=1$.

Например, у человека частота доминантного аллеля A , определяющего нормальную пигментацию кожи, волос и глаз равна 99%. Рецессивный аллель a , определяющий альбинизм, встречается с частотой 1%. Следовательно, частота аллеля A равна 0,99, а аллеля a - 0,01. и уравнение принимает вид:

$$0,99 + 0,01 = 1$$

Значение этого уравнения состоит в том, что зная частоту одного аллеля, можно определить частоту другого. Все это позволяет вычислять частоты генотипов и выявлять изменения в структуре популяции.

Данную зависимость, известную под названием равновесия Харди-Вайнберга, можно сформулировать так:

Частоты доминантного и рецессивного аллелей в данной популяции будут оставаться постоянными из поколения в поколение при наличии определенных условий.

Условия равновесия Харди-Вайнберга:

- Размеры популяции велики;
- Спаривание происходит случайным образом;
- Новых мутаций не возникает;
- Все генотипы одинаково плодовиты, т.е. отбора не происходит;
- Поколения не перекрываются;
- Не происходит ни иммиграции, ни эмиграции, т.е. отсутствует обмен генами с другими популяциями.

Любые изменения частоты аллелей должны быть обусловлены нарушением одного или нескольких из перечисленных условий. Все эти нарушения способны вызвать эволюционное изменение. Если такие изменения происходят, то изучать их и измерять их скорость можно с помощью уравнения Харди-Вайнберга.

Структура генофонда в панмиктической популяции описывается основным законом популяционной генетики - законом Харди-Вайнберга, который гласит, что в идеальной популяции существует постоянное соотношение относительных частот аллелей и генотипов, которое описывается уравнением:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

В этом уравнении:

p^2 - доминантные гомозиготы;

$2pq$ - гетерозиготы;

q^2 - рецессивные гомозиготы.

Если известны относительные частоты аллелей p и q и общая численность популяции $N_{\text{общ}}$, то можно рассчитать ожидаемую, или расчетную численность особей каждого генотипа.

$$p^2 \cdot N_{\text{общ}} + 2pq \cdot N_{\text{общ}} + q^2 \cdot N_{\text{общ}} = N_{\text{общ}}$$

$p^2 \cdot N_{\text{общ}}$ - ожидаемая численность доминантных гомозигот AA.

$2pq \cdot N_{\text{общ}}$ - ожидаемая численность гетерозигот Aa.

$q^2 \cdot N_{\text{общ}}$ - ожидаемая численность рецессивных гомозигот aa.

Исходя из закона Харди-Вайнберга нетрудно убедиться, что отбор против гомозиготных рецессивов неэффективен: элиминация (устранение) q^2 носителей генотипа aa не влияет существенно на частоты аллелей.

Большинство носителей рецессивного аллеля являются гетерозиготами.

В этом причина генетического груза в популяциях человека – значительного числа гетерозиготных носителей летальных (приводящих к смерти) аллелей и аллелей, связанных со снижением жизнеспособности и репродуктивной функции.

В большинстве изученных популяциях отклонения от перечисленных условий обычно не влияют на выполнение закона Харди-Вайнберга. Это означает, что:

- численность природных популяций достаточно большая;
- женские и мужские гаметы равноценны, самцы и самки в равной степени передают свои аллели потомкам);
- большинство генов не влияет на образование брачных пар;
- мутации происходят достаточно редко;
- естественный отбор не оказывает заметного влияния на частоту большинства аллелей;
- популяции в достаточной степени изолированы друг от друга.

Если же закон Харди-Вайнберга не выполняется, то по отклонениям от расчетных величин можно установить эффект ограниченной численно-

сти, различие между самками и самцами при передаче аллелей потомкам, отсутствие свободного скрещивания, наличие мутаций, действие естественного отбора, наличие миграционных связей между популяциями.

В здравоохранении закон Харди-Вайнберга позволяет оценить популяционный риск генетически обусловленных заболеваний, поскольку каждая популяция обладает собственным аллелофондом и, соответственно, разными частотами неблагоприятных аллелей. Зная частоты рождения детей с наследственными заболеваниями, можно рассчитать структуру аллелофонда. В то же время, зная частоты неблагоприятных аллелей, можно предсказать риск рождения больного ребенка.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение понятия инбридинг.
2. В чем заключается суть апомиксиса?
3. Что такое «идеальная популяция»?
4. Дайте определение термина генофонд?
5. Напишите уравнение Харди-Вайнберга.
6. Каковы условия выполнения равновесия Харди-Вайнберга?

Тема 13. Прикладные аспекты генетики

Селекция – наука о создании высокопродуктивных сортов растений, пород животных, штаммов микроорганизмов.

Селекция включает несколько этапов:

- Определение желаемых характеристик будущего сорта или породы.
- Подбор исходной популяции.
- Формирование группы особей с желаемым набором признаков.
- Превращение группы в сорт или породу.

Ведущую роль в развитии селекции сыграли работы Николая Ивановича Вавилова. Вавилов сформулировал основные разделы современной селекции. Важную роль в современной селекции сыграло учение Вавилова о центрах происхождения культурных растений. Вавилов выделил 8 центров происхождения культурных растений. Позднее его учениками число центров сократилось до 7:

- Тропический центр: ЮВ Азия, Индокитай
- Восточноазиатский центр: Китай, Корея, Япония
- Юго-западно-азиатский центр: Средняя Азия, Иран, Афганистан, Малая Азия.
- Средиземноморский центр.
- Абиссинский (эфиопский) центр: северо-восточная Африка.
- Центральноеамериканский центр: Северная Америка.
- Андийский центр: запад Южной Америки.

При селекции нужного признака важно знать следующее: наличие (хотя бы потенциальное) нужного признака у исходной группы; тип наследования признака; число генов, контролирующих признак; вклад среды в развитие признака (коэффициент наследуемости).

Методы селекции:

- Искусственный отбор
- Гибридизация и скрещивание
- Полиплоидия
- Гетерозис
- Мутагенез
- Генная инженерия.

Искусственный отбор можно разделить на ненаправленный и осознанный.

Формы отбора:

- Массовый
- Индивидуальный
- Семейный
- Сиб-селекция.

Массовый отбор - отбор организмов исключительно на основе внешних данных (фенотипа). Этот вид отбора характеризуется массовостью и быстротой. В результате массового отбора формируется группа особей, которые обладают нужными признаками. Однако значительная часть растений окажется гетерозиготной и в последующих поколениях нужный признак может затухать. Массовый отбор полезен как начальный этап выведения нового сорта или породы.

В ходе индивидуального отбора оценивается не только фенотип, но и генотип (как правило по потомству). Сохраняются только особи с признаком, потомки которых тоже имеют признак. Данный вид отбора занимает большее время, но оказывается более эффективным. Индивидуальный отбор может быть финальным этапом селекции нового сорта/породы.

При семейном отборе семена с отобранных растений на второй год работы высевают по семьям (потомствам) в селекционном питомнике без пространственной изоляции между семьями. Далее худшие семьи отбраковываются целиком. В остальных семьях выбирают лучшие семена и снова высевают их семьями.

При сиб-селекции ценность особи оценивается исключительно по потомству. Сиб-селекция полезна в ситуации, когда у особи признак либо не может проявиться (яйценоскость у петуха), либо определение признака связана с уничтожением особи (маслянистость семян). Разновидностью сиб-селекции является метод половинок.

Скрещивание – это получение организма от 2 разных особей.

Скрещивание бывает 2 видов:

- Близкородственное (инбридинг).

➤ Отдаленное (гибридизация или аутбридинг).

Близкородственное скрещивание или инбридинг (инцухт у растений) это получение потомства от организмов с родством в пределах 3-х поколений (т.е. общий предок был не ранее 3 поколений назад). Крайним вариантом инбридинга является самооплодотворение.

Негативной стороной инбридинга является частое снижение жизнеспособности потомства. Это происходит из-за того, что у потомства проявляются рецессивные мутации, присутствующие у обоих родителей гетерозигот. В то же время иногда инбридинг крайне полезен для формирования группы особей со сходным генотипом (финал выведения новой породы или сорта).

Гибридизация – это скрещивание 2 неродственных особей. Выделяют внутривидовую и межвидовую гибридизацию. При гибридизации часто наблюдается явление гетерозиса (гибридная мощь). Гетерозис увеличение жизнеспособности гибридов вследствие унаследования определённого набора аллелей различных генов от своих разнородных родителей. Гетерозис сильнее всего выражен у гибридов F₁, в последующих поколениях от затухает.

Потомки межвидовой гибридизации зачастую неспособны к половому размножению. Причиной является то что в каждой паре хромосом одна принадлежит одному виду, а вторая – другому. Различия в форме и размерах хромосом в паре препятствуют нормальному протеканию мейоза. Это особенно критично для животных, у которых возможно только половое размножение. Примеры: мул, лигр.

Полиплоидия - увеличение числа хромосом.

Формы полиплоидии:

1. Эуплоидия - увеличение числа хромосом, кратное гаплоидному.

а) Автополиплоидия – увеличение числа хромосом одного и того же вида.

б) Аллополиплоидия – синоним гибридизации

2. Анеуплоидию - увеличение числа хромосом, НЕ кратное гаплоидному.

Анеуплоидия чаще всего вредна для организма так как нарушает генный баланс и поэтому в селекции почти не используется (исключение – генная инженерия).

Автоплоидия «вредна» для животных, но часто используется в селекции растений. У растений автоплоидия вызывает увеличение размеров клеток и всего организма. Автоплоидия это один из способов преодоления стерильности межвидовых гибридов. Автоплоидия бывает спонтанной и индуцированной.

Помимо вышеупомянутых вариантов существует также миксоплоидия – явление, когда в одной ткани наравне с диплоидными есть и полиплоидные клетки. Миксоплоидия характерна для растений.

Полиплоиды встречаются у видов, утративших нормальный половой процесс и видов, у которых яйцеклетки развиваются без оплодотворения (Партеногенез), например, у нематод, аскарид, пиявок, у некоторых видов насекомых, земноводных и рыб. У многих млекопитающих полиплоидные клетки встречаются в отдельных органах (печень, и др.).

Генная инженерия позволяет перенести, изменить гены организмов. Это наиболее быстрый хоть и пока затратный способ получить желаемый штамм, сорт или породу. В результате генно-инженерных манипуляций получают генно-модифицированные организмы (ГМО). Генная инженерия это настоящее и будущее селекции.

Генетическая инженерия – совокупность приёмов, методов и технологий получения рекомбинантных РНК и ДНК, выделения генов из организма (клеток), осуществления манипуляций с генами, введения их в другие организмы и выращивания искусственных организмов после удаления выбранных генов из ДНК.

Основными этапами этого процесса являются:

- Выделение гена из организма донора;
- Расшифровка структуры интересующего гена;
- Размножение нужного гена (участка ДНК);
- Встраивание гена в организм реципиент;
- Селекция организмов, успешно осуществивших встраивание.

Важным инструментом генетической инженерии являются нуклеазы. Нуклеазы – большая группа ферментов, гидролизующих фосфодиэфирную связь между субъединицами нуклеиновых кислот (т.е. они относятся к гидролазам). Одной из разновидностей нуклеаз являются рестриктазы. Рестриктазы (эндонуклеазы рестрикции) (от лат. restrictio – ограничение) – это ферменты, узнающие и разрезающие (путем гидролиза) определенные последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК (сайты рестрикции).

В генной инженерии рестриктазы используются для двухцепочечного разреза ДНК в определенной области (хотя иногда нужен и одноцепочечный разрез). Разрезая ДНК мы позволяем клетке починить это место репарацией (точнее гомологичной рекомбинацией). Но, в процессе рекомбинации мы «подсовываем» клетке кусок ДНК с концами комплементарными нашему месту разреза. Клетка зачастую (но не всегда) «путает» его с концами ДНК в месте разреза и «залечивает» этот разрез встраивая в него наш кусок ДНК. Это называется вставка (инсерция). Результат – ДНК со встроенным участком.

Также можно сделать 2 двухцепочечных разреза и заставить клетку в процессе репарации «потерять» кусок ДНК между этими разрезами. Это называется делеция. Для всего этого рестриктаза должна быть специфичной – делать разрез в строго определенном месте и не делать «лишних разрезов» (офф-таргет разрезов). А еще крайне желательно чтобы рестриктаза была легко настраиваема на желаемый сайт разреза.

Способы внедрения рекомбинантной ДНК в клетку весьма разнообразны.

Генная пушка – обстрел клетки мишень микроскопическими (0,5 – 1 мкм) золотыми шариками покрытыми внедряемой ДНК. Конъюгация – перенос ДНК посредством плазмиды из клетки в клетку. Трансформация – поглощение клеткой прокариот свободной ДНК (плазмиды, искусственной хромосомы) из внешней среды). Трансдукция – перенос ДНК с помощью провирусов (умеренных фагов или космид). Трансфекция – поглощение молекулы ДНК клеткой эукариот (чаще всего с помощью липосом).

Зачастую внедрение в клетку чужеродной ДНК в виде как плазмид, так и вирусов, космид, искусственных хромосом называют общим словом – трансформация. Частицы, служащие для переноса ДНК в клетку реципиент, называются векторами. Существует несколько типов векторов:

- Плазмиды;
- Фаги;
- Космиды;
- ВАС (искусственные хромосомы бактерий);
- УАС (искусственные хромосомы дрожжей);
- Челночные векторы.

В векторах присутствуют сайты различных рестриктаз. Использование одной и той же рестриктазы для «вырезания» гена и «формирования бреши» в векторе позволяет легко создать гибридную молекулу. Как правило, ген встраивает внутрь другого гена вектора. Чаще всего это ген устойчивости к антибиотику или усвоения нетипичного субстрата. Подобные гены носят название маркерных генов.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) применяется при необходимости многократного увеличения малых концентраций отдельных фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК) в биологическом материале (образце).

Метод основан на многократном избирательном копировании определённого участка нуклеиновой кислоты ДНК при помощи ферментов бактериальных термоустойчивых ферментов в искусственных условиях (*in vitro*). При ПЦР происходит копирование только того участка, который удовлетворяет заданным условиям, и только в том случае, если он присутствует в исследуемом образце. В отличие от репликации (амплификации) ДНК в живых организмах, с помощью ПЦР амплифицируются относительно короткие участки ДНК.

ПЦР включает 3 стадии.

Денатурация (плавление): на этой стадии реакционную смесь нагревают до температуры 90-97 °С. Исследуемая двуцепочечная ДНК денатурирует и переходит в однонитевую форму;

Гибридизация или отжиг ДНК с праймерами. В результате снижения температуры до 50-60 °С происходит комплементарное связывание прай-

меров с цепями матричной ДНК и образование двухцепочечного участка на каждой из нитей ДНК;

Элонгация, удлинение нитей ДНК, комплементарных матричной ДНК, катализирует Taq-полимераза в направлении от 5'- к 3'-концу.

Для определения наличия и расположения определённой последовательности ДНК в исследуемом образце применяют т.н. Саузерн-блот гибридизацию. Метод Саузерн-блоттинга сочетает электрофорез в агарозном геле для фракционирования ДНК с методами переноса разделённой по длине ДНК на мембранный фильтр для гибридизации. Метод называется по имени изобретателя, английского биолога Эдвина Саузерна.

Стадии Саузерн-блоттинга:

1. Расщепление геномной ДНК с помощью рестриктаз;
2. Разделении множества полученных фрагментов с помощью электрофореза в плоской пластине агарозного или другого геля;
3. Перенесении продуктов разделения на лист пористого материала (мембрану), например, на нитроцеллюлозный фильтр таким образом, что все фрагменты ДНК переносятся на фильтр и закрепляются на нем, создавая отпечаток, идентичный распределению фрагментов в геле после разделения;
4. Гибридизации фильтра с меченым радиоактивно или с помощью красителя фрагментом ДНК или РНК (пробой), который по последовательности соответствует анализируемому участку генома. В результате, проба за счет комплементарных взаимодействий связывается с теми участками фильтра, где находятся исследуемые фрагменты генома, и положение этих фрагментов идентифицируется по положению метки из пробы на фильтре.

Секвенирование нуклеиновых кислот – определение их нуклеотидной последовательности.

В результате секвенирования получают формальное описание первичной структуры линейной макромолекулы в виде последовательности мономеров в текстовом виде. Размеры секвенируемых участков ДНК обычно не превышают 100 пар нуклеотидов (next-generation sequencing) и 1000 пар нуклеотидов при секвенировании по Сенгеру. В результате секвенирования перекрывающихся участков ДНК получают последовательности участков генов, целых генов, тотальной мРНК или полных геномов организмов. Обычно до начала секвенирования производят амплификацию участка ДНК, последовательность которого требуется определить, при помощи ПЦР. Секвенирование полного генома обычно осуществляют при помощи технологий секвенирования нового поколения (next-generation sequencing).

Геномная библиотека представляет собой набор ДНК всего генома одного организма. Эта ДНК хранится в популяции идентичных носителей, каждый из которых содержит различные вставки ДНК. Для построения геномной библиотеки ДНК экстрагируют из клеток и затем расщепляют рестриктазой, чтобы разрезать ДНК на фрагменты определённого размера. Фрагменты затем встраивают в вектор с помощью фермента ДНК-лигазы.

Далее вектор ДНК может быть встроен в организм-хозяин – обычно в популяцию кишечной палочки (*E. coli*) или дрожжей, где в каждой клетке сохранятся копии вектора с одной, уникальной вставкой.

Генотерапия – совокупность генноинженерных (биотехнологических) и медицинских методов, направленных на внесение изменений в генетический аппарат соматических клеток человека в целях лечения заболеваний.

В настоящее время существуют 2 принципиальных пути генотерапии:

- *in vivo*-вектор со «здоровой» ДНК инъецируется в кровотоки;
- *in vitro* (*ex vivo*) - клетки извлекаются из организма, подвергаются лечению, а затем возвращаются в организм.

Технология *in vitro* впервые была успешно применена в 1993 году для лечения пациента с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (ТКИН, наследственное генное заболевание, вызванное дефектом гена аденозиндезаминазы). В настоящее время каждый четвертый пациент с ТКИН проходит лечение посредством генотерапии.

Технология *in vivo* впервые была успешно применена в 2007 году для лечения наследственного заболевания (Амавроз Лебера). Для этого использовался рекомбинантный аденоассоциированный вирус, несущий ген RPE65.

Контрольные вопросы

1. Перечислите основные центры происхождения культурных растений.
2. Перечислите виды отбора в селекции.
3. Каковы основные этапы генетической модификации организма?
4. В чем суть технологии ПЦР?
5. Какие объекты могут использоваться в качестве векторов в генной инженерии?
6. Какие существуют принципиальных пути генотерапии?

ПРАКТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

МОДУЛЬ 1

Лабораторная работа № 1 Строение нуклеиновых кислот

Первое основание	Второе основание				Третье основание
	У	Ц	А	Г	
У	Фен	Сер	Тир	Цис	У
	Фен	Сер	Тир	Цис	Ц
	Лей	Сер	—	—	А
	Лей	Сер	—	Три	Г
Ц	Лей	Про	Гис	Арг	У
	Лей	Про	Гис	Арг	Ц
	Лей	Про	Глн	Арг	А
	Лей	Про	Глн	Арг	Г
А	Иле	Тре	Асн	Сер	У
	Иле	Тре	Асн	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

Рис. 1. Таблица генетического кода

Сокращенные обозначения аминокислот: Ала – аланин, Арг – аргинин, Асп – аспарагиновая кислота, Асн – аспарагин, Вал – валин, Гис – гистидин, Гли – глицин, Глн – глутамин, Глу – глутаминовая кислота, Иле – изолейцин, Лей – лейцин, Лиз – лизин, Мет – метионин, Про – пролин, Сер – серин, Тир – тирозин, Тре – треонин, Три – триптофан, Фен – фенилаланин, Цис – цистеин.

Задача 1. Каково минимальное число нуклеотидов гена (ДНК) прокариот, кодирующего белок следующего состава (не забывайте, что ДНК двухцепочечная): аланин-пролин-метионин-лейцин?

Задача 2. Каково минимальное число нуклеотидов гена (ДНК), кодирующего белок следующего состава (не забывайте, что ДНК двухцепочечная): метионин-лейцин-аланин-пролин?

Задача 3. Фрагмент молекулы ДНК (двойная спираль) имеет длину 102 нм и содержит 120 гуаниловых нуклеотидов. Рассчитайте процентное содержание тимидиловых нуклеотидов, входящих в состав данного фрагмента ДНК.

Задача 4. Молекулярная масса белка X равна 50 тыс. дальтонов (50 кДа). Определите длину соответствующего гена.

Задача 5. Две цепи ДНК удерживаются водородными связями. Определите число: двойных и тройных водородных связей в этой цепи ДНК, если известно, что нуклеотидов с аденином 12, с гуанином 20 в обеих цепях.

Задача 6. Число нуклеотидов в молекуле ДНК равно 100. Определите длину этого участка. Число нуклеотидов в цепи РНК равно 100. Определите длину этого участка.

Задача 7. В составе участка одной цепи ДНК обнаружено 720 нуклеотидов, 120 из которых входят в состав интронов. Определите длину первоначальной пре-иРНК, длину мРНК и число аминокислот, входящих в состав синтезированного полипептида.

Задача 8. Одноцепочечная ДНК фага имеет молекулярную массу 106 000 (106 кДа). Сколько белков может быть в ней закодировано, если принять, что типичный белок состоит из 50 аминокислот. Определите, что имеет большую молекулярную массу – ген или белок.

Задача 9. Кодирующая цепь гена ДНК состоит из 3 одинаковых смысловых (экзоны) и 4 одинаковых несмысловых (интроны) участков, причем интроны состоят из 120 нуклеотидов каждый, а весь ген имеет 1470 нуклеотидов. Сколько кодонов будет иметь про-мРНК, каждый экзон, мРНК и белок, закодированный в этом гене?

Задача 10. Какую длину имеет участок молекулы ДНК, в котором закодирована первичная структура инсулина, если молекула инсулина содержит 51 аминокислоту, а один нуклеотид занимает 0,34 нм в цепи ДНК? Какое число молекул тРНК необходимо для переноса этого количества аминокислот к месту синтеза при условии их однократного использования?

**Примечание. Один шаг – это полный виток спирали ДНК – поворот на 360° . Один шаг составляют 10 пар нуклеотидов. Длина одного шага – 3,4 нм. Расстояние между двумя нуклеотидами – 0,34 нм. Средняя молярная масса одного нуклеотида – 345 г/моль, а средняя молярная масса одной аминокислоты – 120 г/моль.*

Лабораторная работа № 2

Репликация ДНК

Задача 1. С какой последовательности аминокислот начинается белок, если он закодирован такой последовательностью нуклеотидов: ЦЦАТГГЦЦГГТ... А каким станет начало цепочки аминокислот синтезируемого белка, если под влиянием облучения четвертый нуклеотид окажется выбитым из молекулы ДНК?

Задача 2. Участок цепи белка вируса табачной мозаики состоит из следующих аминокислот: – серин – глицин – серин – изолейцин – треонин – пролин – серин–. В результате воздействия на и-РНК азотистой кислотой цитозин РНК превращается в гуанин. Определите изменения в строении белка вируса после воздействия на и-РНК азотистой кислотой.

Задача 3. В систему для искусственного синтеза белка ввели тРНК, имеющие антикодоны: ЦГА, УУА, АЦА, ЦЦА. Определите, какие аминокислоты смогут участвовать в биосинтезе белка.

Задача 4. Фрагмент молекулы адренокортикотропного гормона (АКТГ) человека, вырабатываемого передней долей гипофиза, имеет структуру: – серин – тирозин – серин – метионин –. Определите перечень антикодонов тРНК, участвующих в биосинтезе фрагмента АКТГ.

Задача 5. В молекуле ДНК на долю цитидиловых нуклеотидов приходится 18%. Определите процентное содержание других нуклеотидов, входящих в молекулу ДНК.

Задача 6. Сколько молекул рибозы и фосфорной кислоты содержится в молекуле иРНК, если количество цитозина составляет 1000, урацила – 500, гуанина – 600, аденина – 400?

Задача 7. Сколько содержится адениловых, тимидиловых и гуаниловых нуклеотидов во фрагменте молекулы ДНК, если в нем обнаружено 950 цитидиловых нуклеотидов, составляющих 20% от общего количества нуклеотидов в этом фрагменте ДНК?

Задача 8. Исследования показали, что 34% от общего числа нуклеотидов иРНК приходится на гуанин, 18% – на урацил, 28% – на цитозин, 20% – на аденин. Определите процентный состав азотистых оснований двухцепочечной ДНК, слепком с которой является указанная иРНК.

Задача 9. Состав одной из молекул иРНК включает А-100 У- 200 Г- 400 Ц-50. Вычислите нуклеотидный состав комплементарной ей двуцепочечной молекулы ДНК.

Задача 10. Используя таблицу генетического кода, определите, что опаснее с точки зрения возможного влияния на наследственность: а) замена в кодовой тройке первого нуклеотида, б) последнего нуклеотида.

Лабораторная работа № 3

Наследование при моно-, ди- и полигибридных скрещиваниях

Задача 1. Ген жёлтого цвета у гороха доминирует над геном зелёного цвета. Какое потомство F_1 получится от скрещивания жёлтого сортового гороха с зелёным? Какое потомство F_2 получится от скрещивания гибридов между собой?

Задача 2. У человека ген длинных ресниц доминирует над геном коротких ресниц. Женщина с длинными ресницами, у отца которой ресницы

были короткими, вышла замуж за мужчину с короткими ресницами. Сколько типов гамет образуется у женщины? А у мужчины? Какова вероятность рождения в данной семье ребенка с длинными ресницами? Сколько разных генотипов может быть у детей в этой семье? А фенотипов?

Задача 3. Ген диабета рецессивен по отношению к гену нормального состояния. У здоровых супругов родился ребенок, больной диабетом. Сколько типов гамет может образоваться у отца? А у матери? Какова вероятность рождения здорового ребенка в данной семье? Сколько разных генотипов может быть у детей в этой семье? Какова вероятность того, что второй ребенок родится больным?

Задача 4. У человека ген полидактилии (многопалости) доминирует над нормальным строением кисти. У жены кисть нормальная, муж гетерозиготен по гену полидактилии. Определите вероятность рождения в этой семье многопалого ребенка.

Задача 5. У норки коричневая окраска меха доминирует над голубой. Скрестили коричневую самку с самцом голубой окраски. Среди потомства два щенка коричневых и один голубой. Чистопородна ли самка?

Задача 6. При скрещивании черной самки кролика с белым самцом в первом поколении получили потомство черного цвета. Какая окраска шерсти у кроликов доминирует? Каковы генотипы родителей и гибридов первого поколения по признаку окраски шерсти? Какие генетические закономерности проявляются при такой гибридизации?

Задача 8. У Саши и Паши глаза серые, а у их сестры Маши глаза зелёные. Мать этих детей сероглазая, хотя оба её родителя имели зелёные глаза. Ген, ответственный за цвет глаз расположен в неполовой хромосоме (аутосоме). Определить генотипы родителей и детей. Составить схему скрещивания.

Задача 9. Черные морские свинки с курчавой шерстью при скрещивании друг с другом дали двух потомков – курчавого белого и гладкого черного. Какое потомство можно ожидать в дальнейшем от этих свинок?

Задача 10. Темноволосая курчавая голубоглазая мать и темноволосый кареглазый отец с гладкими волосами имеют светловолосого голубоглазого ребенка с гладкими волосами. Каковы генотипы родителей?

Задача 11. Скрещивая два растения томатов с рассеченными листьями, одно из которых имело красные многогнездные плоды, а другое желтые двугнездные плоды, получили все потомство с рассеченными листьями с красными и желтыми двугнездными плодами. Каковы генотипы родительских растений?

Задача 12. Гетерозиготный рыжеволосый (доминантный признак) и без веснушек мужчина женился на русоволосой женщине с веснушками (доминантный признак). Определите вероятность рождения у таких родителей детей с рыжими волосами и веснушками.

Задача 13. У дурмана пурпурная окраска цветков (P) доминирует над белой (p), а колючие семенные коробочки (S) – над гладкими (s). Пурпур-

ноцветковое гладкое растение, скрещенное с белоцветковым колючим, дало 320 пурпурноцветковых колючих и 312 пурпурноцветковых гладких. Каковы фенотипы и генотипы потомков, полученных от скрещивания этих двух типов F_1 между собой?

Задача 14. Определите вероятность рождения здоровых светловолосых голубоглазых детей в семье, где мать гетерозиготная темноволосая кареглазая носительница диабета и отец светловолосый, гетерозиготный кареглазый и носитель диабета.

Лабораторная работа № 4 **Взаимодействие аллельных генов**

Задача 1. При скрещивании между собой растений красноплодной земляники всегда получаются растения с красными ягодами, а белоплодной – с белыми. В результате скрещивания обоих сортов получаются розовые ягоды. Какое потомство получится при опылении красноплодной земляники пылью растения с розовыми ягодами?

Задача 2. От брака женщины с прямыми волосами и мужчины, имеющего волнистые волосы, рождается ребенок с прямыми, как у матери, волосами. Может ли появиться в этой семье ребенок с волнистыми волосами? С курчавыми волосами? Известно, что у гетерозигот волосы волнистые.

Задача 3. Потомство лошадей белой и гнедой мастей всегда имеет золотисто-желтую окраску. У двух золотисто-желтых лошадей появляются жеребята: белый и гнедой. Рассчитайте, какова была вероятность появления таких жеребят, если известно, что белая масть определяется доминантным геном неполного доминирования, а гнедая – рецессивным геном. Будут ли среди потомства этих лошадей золотисто-желтые жеребята? Какова вероятность появления таких жеребят?

Задача 4. Андалузские (голубые) куры – это гетерозиготы, появляющиеся обычно при скрещивании белых и черных кур. Какое оперение будет иметь потомство, полученное от скрещивания белых и голубых кур, если известно, что ген, обуславливающий черное оперение у кур, – это ген неполного доминирования (по отношению к рецессивному гену, ответственному за формирование белого цвета оперения)?

Задача 5. Гетерозиготная женщина со II группой крови вышла замуж за гетерозиготного мужчину с III группой крови. Какие группы крови могут иметь их дети?

Задача 6. У родителей, имеющих третью и первую группы крови, родился ребенок с первой группой крови. Какова вероятность того, что их следующий ребенок будет иметь первую группу крови?

Задача 7. У мальчика группа крови АВ, резус положительный, а у его брата – О, резус отрицательный. Каковы группы крови у родителей?

Задача 8. В роддоме перепутали двух детей. Группа крови одного ребенка – А и резус положительный, а другого – О и резус отрицательный. В одной семье у обоих родителей группа крови АВ, причем у отца резус положительный, а у матери – отрицательный. В другой семье у обоих родителей резус положительный, причем у отца группа крови А, а у матери – В. Можно ли определить, кто чей ребенок?

Задача 9. На одного резус-отрицательного и имеющего группу крови АВ ребенка претендуют две родительские пары:

а) мать резус-отрицательная с группой крови А и отец резус-положительный с группой крови А;

б) мать резус-положительная с группой крови В и отец резус-положительный с группой крови А. Какой паре принадлежит ребенок?

Задача 10. Светловолосая женщина с веснушками (доминантный признак) со второй группой крови, чей отец не имел веснушек и имел первую группу крови, вышла замуж за темноволосого мужчину с веснушками и 4 группой крови чья мать была светловолосой и без веснушек. Вычислите вероятность рождения у них темноволосого ребенка без веснушек с 4 группой крови.

Лабораторная работа № 5 **Плеотропия. Летальное действие гена.** **Пенетрантность и экспрессивность**

Задача 1. Подагра определяется доминантным аутосомным геном. Пенетрантность гена в гетерозиготном состоянии у мужчин составляет 20%, а, у женщин практически равна нулю. Какова вероятность заболевания подагрой у детей в семье гетерозиготных родителей? Какова вероятность заболевания подагрой для детей в семье, где один из родителей гетерозиготен, другой нормален по анализируемому признаку?

Задача 2. Синдром неравномерной пигментации кожи встречается только у женщин. У них рождаются только здоровые сыновья, дочери же бывают или абсолютно здоровы, или с неравномерной пигментацией кожи. Кроме того, у таких женщин частые выкидыши мужского пола. Какова возможная генетическая природа этого заболевания?

Задача 3. Ген брахидактилии (короткие и толстые пальцы) *B* в гомозиготном состоянии приводит к гибели особи. Гетерозиготы жизнеспособны. Определите процент жизнеспособных детей у гетерозиготных родителей.

Задача 4. У мышей ген доминантной желтой пигментации шерсти *A* обладает летальным действием (мыши с генотипом *AA* погибают в эмбриогенезе). Его аллель *a* вызывает черную рецессивную пигментацию и обеспечивает нормальную жизнедеятельность. Скрещены две желтые особи. Какое расщепление по окраске шерсти ожидается в F_1 ?

Задача 5. 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 одновременного проявления обеих аномалий у детей в семье, где оба родителя гетерозиготны по двум признакам.

Задача 6. Какие пары наиболее выгодно скрещивать для получения платиновых лисиц, если платиновость доминирует над серебристостью, но в гомозиготном состоянии ген платиновости вызывает гибель зародыша?

Задача 7. Ген C^m , детерминирующий у человека светлую окраску волос, является рецессивным по отношению к гену темных волос C^D , но в свою очередь, доминирует над геном, обуславливающим рыжий цвет волос C^I . Какой цвет волос может быть у детей, если мужчина блондин, женщина темноволосая, а матери мужчины и женщины рыжеволосые?

Задача 8. Ретинобластома (опухоль сетчатки глаза) обусловлена доминантным геном, пенетрантность которого равна 70%. В медико-генетическую консультацию обратилась беременная женщина. В анамнезе известно, что она и ее муж здоровы, но имеют больного старшего сына. Также установлено, что в родословной женщины случаев ретинобластомы не встречалось, а отец мужа в детстве был оперирован по поводу ретинобластомы. Какова вероятность рождения больного ребенка в данной семье?

Задача 9. Черепно-лицевой дизостоз (преждевременное зарастание 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 10. У овец серая окраска (A) шерсти доминирует над чёрной, а рогатость (B) – над комолостью (безрогостью). Гены не сцеплены. В гомозиготном состоянии ген серой окраски вызывает гибель эмбрионов. Какое жизнеспособное потомство (по фенотипу и генотипу) и в каком соотношении можно ожидать от скрещивания дигетерозиготной овцы с гетерозиготным серым комолым самцом? Составьте схему решения задачи. Объясните полученные результаты.

Задача 11. У кошек полосатый хвост доминирует над однотонным, а длинные усы – над короткими. Скрестили двух гетерозигот по этим двум признакам. Все неполные гетерозиготы оказались нежизнеспособными. Получили 16 котят.

Определите, сколько котят будут иметь указанные ниже признаки.

Признак	Ответ
Полосатые хвосты и длинные усы	
Однотонные хвосты и короткие усы	
Полосатые хвосты и короткие усы	
Однотонные хвосты и длинные усы	
Сколько разных генотипов будут иметь все выжившие котята?	

Лабораторная работа № 6
Взаимодействие неаллельных генов:
комплементарность, эпистаз, полимерия

Задача 1. При скрещивании двух растений кукурузы с белыми зёрнами получены растения с пурпурными зёрнами. Во втором поколении получено 87 растений с пурпурными и 70 с белыми зёрнами. Как объяснить результаты скрещивания?

Задача 2. Наследование масти у лошадей обуславливается взаимодействием двух неаллельных генов по типу эпистаза. При скрещивании серой и вороной лошадей получен рыжий жеребёнок. Каковы генотипы родителей?

Задача 3. При скрещивании двух растений тыквы с дисковидными и удлинёнными плодами получены растения, имеющие дисковидные, круглые и удлинённые плоды. Какая часть потомства должна иметь круглую форму плодов?

Задача 4. Рост человека контролируется тремя парами несцепленных генов, которые взаимодействуют по типу полимерии. Самые низкорослые люди имеют все рецессивные гены и рост 150 см, самые высокие – все доминантные и рост 180 см. Определите рост людей, гетерозиготных по трем парам генов: $A_1a_1A_2a_2A_3a_3$.

Задача 5. У попугайчиков-неразлучников цвет перьев определяется двумя парами несцепленных неаллельных генов. Сочетание двух доминантных генов (хотя бы по одному из каждого аллеля) определяет зеленый цвет. Сочетание доминантного гена из одной пары и рецессивных генов из другой определяет желтый или голубой цвет. Рецессивные особи по обоим парам аллелей имеют белый цвет. При скрещивании зеленых попугайчиков-неразлучников между собой получено потомство их 55 зеленых, 18 желтых, 17 голубых и 6 белых. Определите генотипы родителей и потомства.

Задача 6. Скрестили два растения разных сортов кукурузы, имеющих белую окраску зёрен. У растений F_1 были обнаружены окрашенные зёрна. В F_2 получили 148 растений с окрашенными и 115 с белыми зёрнами. Объясните результаты скрещивания. Напишите формулу расщепления.

Задача 7. У кур встречается четыре формы гребня, обусловленные взаимодействием двух пар генов (R,r и P,p). Ген R – детерминирует розовидный гребень; ген P – гороховидный гребень. При сочетании генов R и P развивается ореховидный гребень. Птицы рецессивные по обоим генам ($rrpp$) имеют простой листовидный гребень.

1) гомозиготная особь с розовидным гребнем скрещена с особью гомозиготной по гороховидному гребню. Какой фенотип будет иметь их потомство в первом и во втором поколениях?

2) скрещены две особи с ореховидным гребнем гетерозиготные по генам R и P . Определите расщепление в первом поколении.

3) скрещены особи: $RrPp$ с $rrpp$. Установите расщепление в первом поколении.

Задача 8. Глухота у человека может быть обусловлена рецессивными генами d и e , лежащими в разных парах хромосом. Для нормального слуха необходимо наличие обоих доминантных генов. Глухая женщина ($DDee$) вступает в брак с глухим мужчиной ($ddEE$). Будут ли глухими их дети?

Задача 9. Масса плода у одного сорта тыквы определяется тремя парами генов, причем, сочетание $AABBCC$ дает плоды массой 3 кг, а сочетание $aabbcc$ – плоды массой 1,5 кг. Каждый доминантный ген добавляет к массе плода 250 г. При скрещивании 3-килограммовых тыкв с 1,5-килограммовыми все потомки дают плоды массой 2,25 кг. Какой была бы масса плодов у F_2 при скрещивании двух таких растений F_1 ?

Задача 10. У ячменя два фермента со следующими свойствами: при отсутствии одного из них растение оказывается белым, другого - жёлтым, обоих - белым. Образование каждого фермента определяется своими генами, находящимися в разных хромосомах. Какое расщепление по цвету следует ожидать среди потомства самоопыляемого ячменя, гетерозиготного по обоим генам?

Лабораторная работа № 7

Закономерности наследования признаков, сцепленных с полом

Задача 1. Классическая гемофилия передается как рецессивный, сцепленный с X-хромосомой, признак.

а). Мужчина, больной гемофилией, женится на женщине, не имеющей этого заболевания. У них рождаются нормальные дочери и сыновья, которые вступают в брак с не страдающими гемофилией лицами. Может ли обнаружиться у внуков гемофилия, и какова вероятность появления больных в семьях дочерей и сыновей?

б) Мужчина, больной гемофилией, вступает в брак с нормальной женщиной, отец которой страдал гемофилией. Определите вероятность рождения в этой семье здоровых детей.

Задача 2. Каким будет ожидаемое отношение генотипов у детей женщины, отец которой страдал гемофилией, если ее муж здоров?

Задача 3. У бронзовых индеек встречается своеобразное дрожание тела (вибрирование), которое оказалось наследственным. Жизнеспособность больных птиц была нормальной, а при их разведении в себе получалось аномальное потомство. Однако, когда вибрирующих индюков скрещивали с нормальными индейками, то все потомство женского пола получалось аномальным, а потомки мужского пола – нормальными. Как объяснить это явление?

Задача 4. У одного двудомного цветкового растения встречается иногда рецессивный признак – узкие листья. Ген, определяющий этот признак,

локализован в X-хромосоме. Гомозиготное широколистное растение было оплодотворено пыльцой узколистного. Выращенное из полученных семян женское растение было скрещено с широколистным мужским. Какими будут мужские и женские потомки от этого скрещивания? Система определения пола у этого растения такая же, как у дрозофилы и человека.

Задача 5. Отсутствие потовых желез у человека передается по наследству как рецессивный признак, сцепленный с полом. Здоровый юноша женился на девушке, отец которой лишен потовых желез, а мать и ее предки здоровы. Какова вероятность, что дети от этого брака будут страдать отсутствием потовых желез?

Задача 6. Гипертрихоз (рост волос по краю ушной раковины) наследуется как признак, сцепленный с X-хромосомой. Какова вероятность рождения детей с этой аномалией в семье, где отец обладает гипертрихозом?

Задача 7. Какие дети могут родиться от брака гемофилика с женщиной, страдающей дальтонизмом, а в остальном имеющей благополучный генотип?

Задача 8. У здоровой женщины родились сын – гемофилик и дочь – дальтоник. Определите возможные генотипы родителей этих детей. Оцените вероятность рождения следующего ребенка здоровым.

Задача 9. Женщина-альбинос (рецессивный аутосомный ген) вышла замуж за больного гемофилией мужчину. В остальном у мужчины и женщины благополучные генотипы. Какие фенотипы и генотипы будут у их детей?

Задача 10. У канареек сцепленный с полом ген *B* определяет зеленую окраску оперенья, *b* – коричневую. Наличие хохолка зависит от аутосомного гена *C*, его отсутствие – *c*. Зеленого самца без хохолка скрестили с коричневой хохлатой самкой. Получено следующее потомство: 1 самец коричневый хохлатый, 1 коричневый без хохолка и 2 зеленые хохлатые самки. Каковы генотипы родителей?

Задача 11. У родителей, имеющих нормальное зрение, две дочери с нормальным зрением, а сын – дальтоник. Каковы генотипы родителей?

МОДУЛЬ 2

Лабораторная работа № 8 Сцепление генов и кроссинговер

Задача 1. Определите различия в численном соотношении образующихся гамет у двух организмов, имеющих следующую структуру генотипов: $AB||ab$; $A||a B||b$.

Задача 2. Какие различия в численном соотношении гамет будут наблюдаться у двух организмов с генотипами $D||d E||e$ и $DE||de$ (расстояние между генами D и e в группе сцепления 4,6 морганиды)?

Задача 3. Сколько и какие типы гамет образуются у дрозофил с генотипами: а) ♂ $A||aB||b$; б) ♂ $CD||cd$; в) ♀ $A||aB||b$; г) ♀ $CD||cd$?

Задача 4. Гены A и C расположены в одной группе сцепления, расстояние между ними 5,8 морганид. Определите, какие типы гамет, и в каком процентном соотношении образуют особи генотипа $AC||ac$.

Задача 5. У мышей неаллельные гены, обуславливающие серую окраску тела и нормальную длину шерсти доминируют над генами, контролирующими черную окраску тела и длинную шерсть. Эти неаллельные гены расположены в одной аутосоме и наследуются сцеплено. При скрещивании серых самок, имеющих нормальную длину шерсти с черным длинношерстным самцом в потомстве среди мышат получилось следующее расщепление: 50 – серых с шерстью нормальной длины, 12 – серых длинношерстных, 54 – черных длинношерстных и 14 – черных с шерстью нормальной длины. Определить расстояние между сцепленными генами и процент кроссоверных мышат.

Задача 6. Дигетерозиготная по генам C и D самка дрозофилы скрещена с рецессивным самцом. В потомстве было получено расщепление в соотношении: 43,5% $CcDd$; 6,5% $Ccdd$; 6,5% $ccDd$; 43,5% $ccdd$. Определите: 1) в цис- или транс-положении находятся гены C и D ; 2) расстояние между генами C и D в морганидах.

Задача 7. У дрозофилы во II хромосоме локализованы гены, обуславливающие длину крыльев и ног. Доминантный ген dp^+ обуславливает развитие нормальных крыльев, аллель dp^- – коротких, доминантный ген d^+ – нормальную длину ног, d^- – короткие ноги. От скрещивания дигетерозиготных мух, имеющих нормальные крылья и ноги, с мухами, имеющими оба признака в рецессивном состоянии, получили 840 мух, из которых 27 имели оба доминантных признака и 30 – оба рецессивных (рекомбинантные особи). Определите расстояние между генами dp^+ и d^+ в % кроссинговера.

Задача 8. Скрещивание между гомозиготным серым длиннокрылым самцом дрозофилы и гомозиготной черной самкой с зачаточными крыльями дало в F_1 гетерозиготных потомков с серым телом и длинными крыльями. При возвратном скрещивании самок дрозофилы из поколения F_1 с гомозиготными двойными рецессивными самцами были получены следующие результаты:

родительские фенотипы:	серое тело, длинные крылья	965
	черное тело зачаточные крылья	944
рекомбинантные фенотипы:	черное тело, длинные крылья	206
	серое тело, зачаточные крылья	185

Определите расстояние между генами.

Задача 9. Составьте карту хромосомы, содержащую гены A , B , C , D , E , если частота кроссинговера между генами C и E равна 10%, C и A – 1%, A и E – 9%, B и E – 6%, A и B – 3%, B и D – 2%, E и D – 4%.

Задача 10. Составьте карту хромосомы, содержащую гены A , B , C , D , E , если частота кроссинговера между генами B и C равна 2,5%, C и A – 3,7%, A и E – 6%, E и D – 2,8%, A и B – 6,2%, B и D – 15%, A и D – 8,8%.

Лабораторная работа № 9

Изменчивость генетического материала

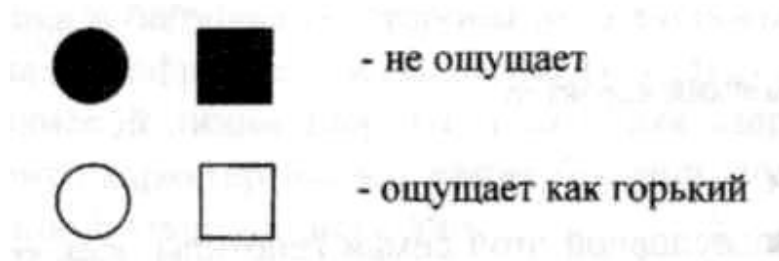
Темы для подготовки докладов и презентаций

1. Ненаследственная изменчивость как изменение действия генов при реализации генотипа в различных условиях среды.
2. Типы модификационных изменений.
3. Комбинативная изменчивость, механизмы возникновения и значение для селекции и эволюции.
4. Мутационная теория Г. де Фриза.
5. Принципы классификации мутаций.
6. Классификация генных мутаций. Причины возникновения генных мутаций (транзиции, трансверсии, вставки и выпадения отдельных нуклеотидов).
7. Значимость генных мутаций для жизнедеятельности организмов.
8. Внутрихромосомные перестройки: нехватки (дефишенции, делеции), дупликации, инверсии, инсерции.
9. Межхромосомные перестройки – транслокации (реципрокные и нереципрокные) и транспозиции.
10. Цитологические и генетические методы обнаружения хромосомных перестроек.
11. Полиплоидия, ее типы: автополиплоидия и аллополиплоидия.
12. Автополиплоидия. Фенотипические эффекты автополиплоидии. Искусственное получение автополиплоидов.
13. Анеуплоидия (гетероплоидия): нуллисомии, моносомии, полисомии. Особенности мейоза и образования гамет у анеуплоидов. Жизнеспособность и плодовитость анеуплоидных форм.
14. Роль бесполого размножения и нетипичных форм полового (партеногенез, апомиксис, самооплодотворение) в изменчивости популяции.
15. Роль мутаций в жизни популяции.
16. Ароморфозы и алломорфозы как результат изменчивости.

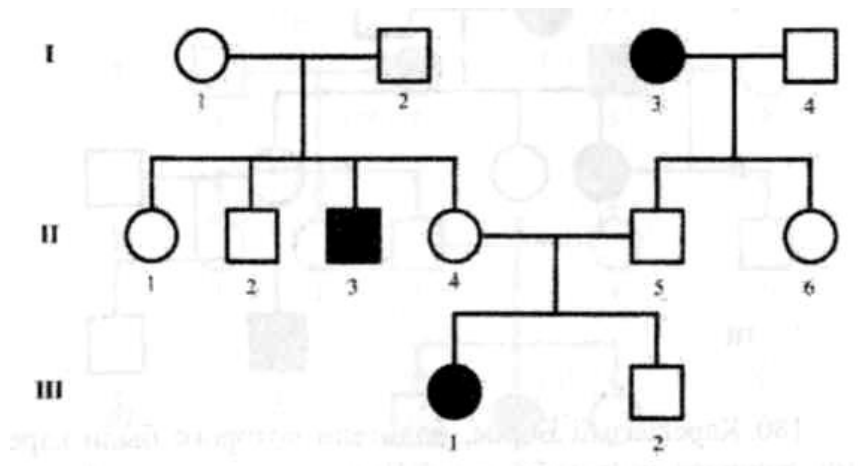
Лабораторная работа № 10

Генетика человека. Анализ родословных

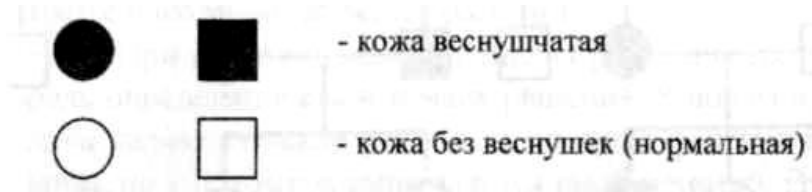
Задача 1. Родословная семей по способности ощущать вкус фенилтиомочевины:



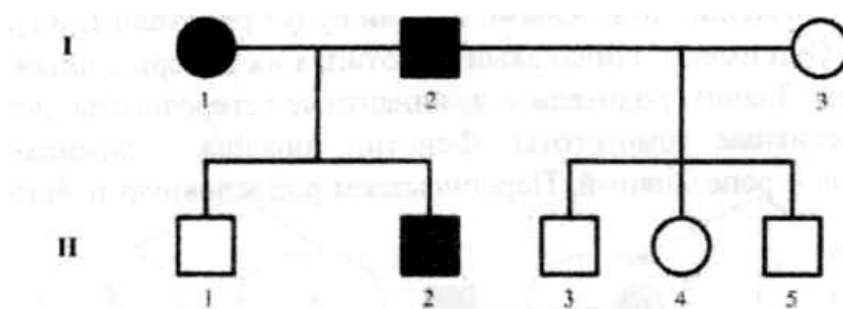
Определите наследование признака и генотипы членов родословной:



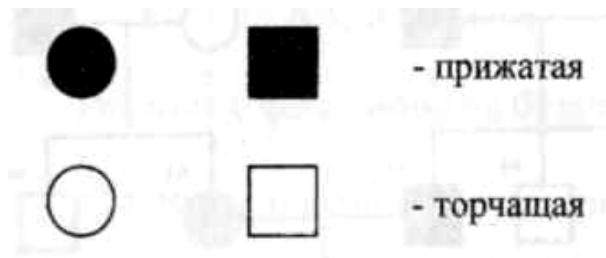
Задача 2. Наследование веснушчатости:



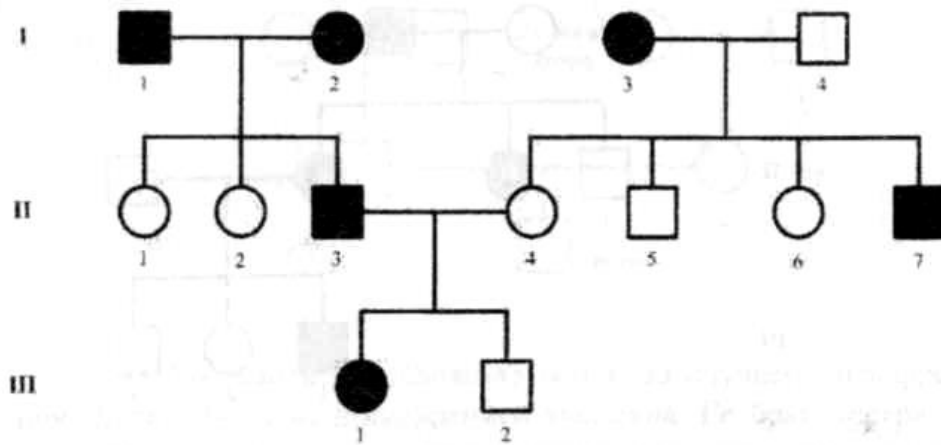
Определите характер наследственной передачи признака и генотипы всех лиц родословной:



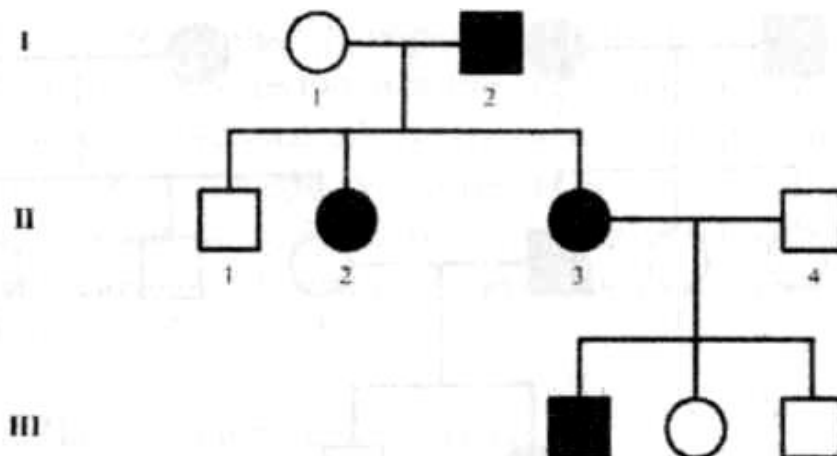
Задача 3. Наследование типа ушной раковины:



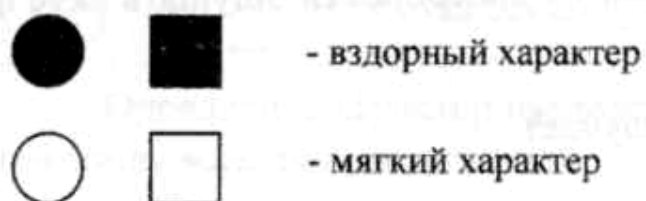
Определите характер наследственной передачи признака и генотипы членов семьи:



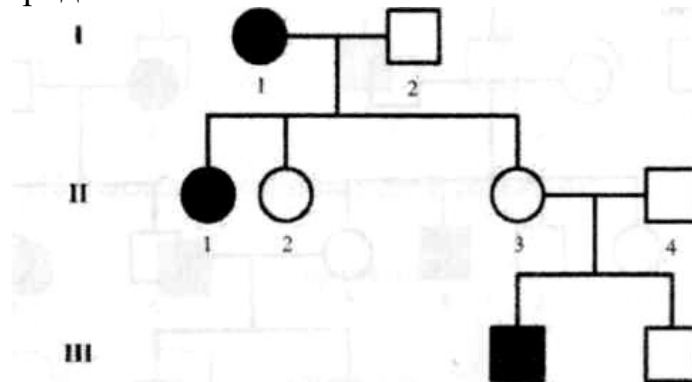
Задача 4. Шестипалый мужчина женился на женщине с нормальным количеством пальцев. Определите характер наследования признаков и генотипы всех лиц, показанных на родословной.



Задача 5. Наследование характера.



Укажите на родословной этой семьи генотипы всех ее членов.

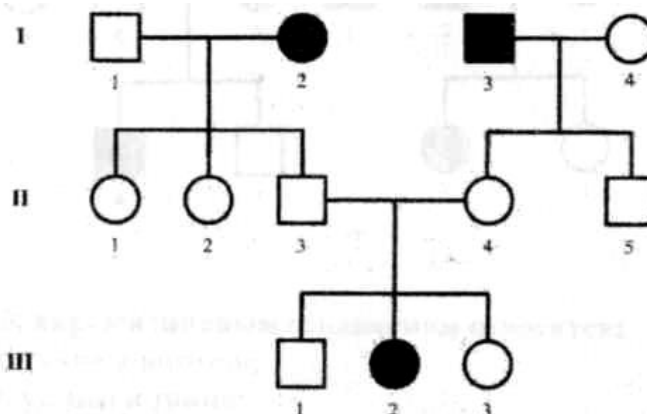


Задача 6. Кареглазый Борис, родители которого были кареглазыми, женился на голубоглазой Вере, также имевшей кареглазых родителей. У них родился голубоглазый мальчик Антон. Определите генотипы членов семьи.



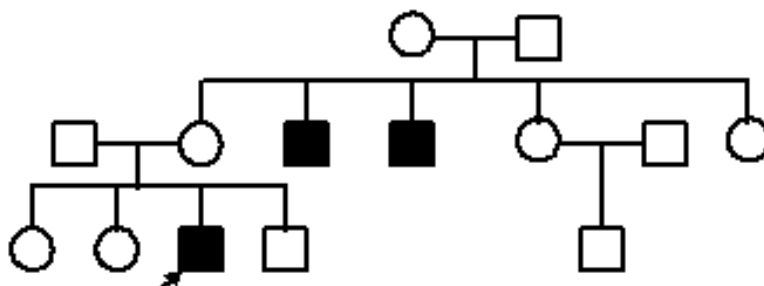
Задача 7. Составьте родословную семьи со случаем шизофрении. Лиза – больная шизофренией женщина. Ее брат, сестра и отец – здоровы. Со стороны отца имеются следующие родственники: дядя – больной шизофренией, а две тети – здоровы. Одна тетя имеет трех здоровых дочерей, вторая здорового сына. Дедушка и бабушка со стороны отца здоровы; сестра бабушки болела шизофренией. Мать Лизы, дядя, дедушка и бабушка по материнской линии здоровы; у дяди два здоровых ребенка. Определите характер наследования болезни и укажите генотипы возможно большего числа лиц.

Задача 8. Рассмотрите приведенную ниже родословную. Определите характер наследования голубоглазости и, по возможности, укажите генотип родителей и потомства.



Задача 9. Пробанд – мужчина, страдающий гемофилией (см. рис.). Две его старшие сестры, его младший брат и его родители имеют нормаль-

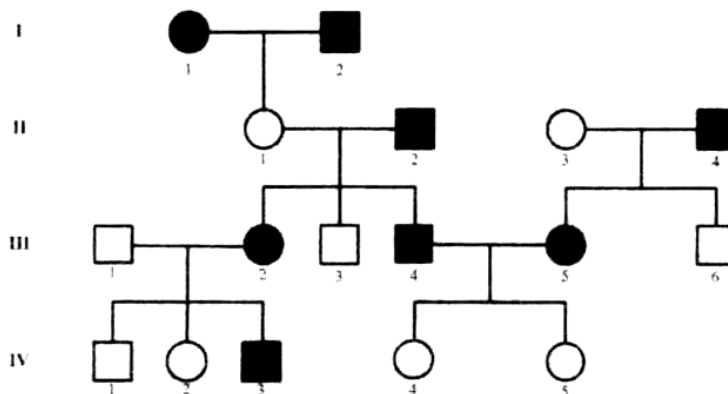
ную свертываемость крови. Два младших брата матери страдают гемофилией, а две ее младшие сестры здоровы. У ее первой сестры муж и сын здоровы. Бабушка и дедушка пробанда со стороны матери имели нормальную свертываемость крови.



Чему равна вероятность рождения у пробанда здорового ребенка в браке со здоровой женщиной, в генотипе которой нет патологических аллелей?

Задача 10. Пробанд болен врожденной катарактой. Он состоит в браке со здоровой женщиной и имеет больную дочь и здорового сына. Отец пробанда болен, а мать здорова и имеет здоровую сестру и здоровых родителей. Дедушка по линии отца болен, а бабушка здорова. Пробанд имеет по линии отца здоровых родных тетю и дядю. Дядя женат на здоровой женщине. У них три здоровых сына. Составьте родословную семьи, определите тип наследования признака и генотипы указанных в родословной лиц.

Задача 11. Определите характер наследования ретиномы (закрашенные фигуры) и генотипы членов семьи:



Лабораторная работа № 11 Генетика популяций

Задача 1. Доля особей aa в большой популяции равна 0,49. Какая часть популяции гетерозиготна по гену A ?

Задача 2. В популяции дрозофилы частота аллеля b (черная окраска тела) равна 0,1. Установите частоты серых и черных мух в популяции, а также гомозиготных и гетерозиготных особей.

Задача 3. В популяции лисиц на 1000 особей встречаются 10 белых особей, остальные рыжие. Определите процентное соотношение рыжих гомозиготных, рыжих гетерозиготных и белых лисиц в данной популяции.

Задача 4. В популяции, подчиняющейся закону Харди - Вайнберга, частоты аллелей *A* и *a* соответственно равны 0,8 и 0,2. Определите частоты гомозигот и гетерозигот по этим генам в первой генерации.

Задача 5. Сахарный диабет (рецессивный признак) встречается среди населения у мужчин с частотой 1 на 200. Вычислите частоту гетерозигот-носителей.

Задача 6. Серповидноклеточная анемия (рецессивный признак) встречается в популяции людей с частотой 1:700. Вычислите частоту гетерозигот.

Задача 7. Кистозный фиброз поджелудочной железы поражает индивидов с рецессивным гомозиготным генотипом и встречается среди населения с частотой 1 на 2000. Вычислите частоту носителей.

Задача 8. При обследовании населения города N (100 000 человек) обнаружено 5 альбиносов. Установите частоту встречаемости гетерозиготных носителей гена альбинизма.

Задача 9. В одной популяции 70% людей способны ощущать горький вкус фенилтиомочевины (ФТМ), а 30% не различают её вкуса. Способность ощущать вкус ФТМ детерминирована доминантным геном *T*. Определите частоту аллелей *T* и *t* и генотипов *TT*, *Tt* и *tt* в данной популяции.

Задача 10. В популяции лисиц на 1000 особей встречаются 10 белых особей, остальные рыжие. Определите процентное соотношение рыжих гомозиготных, рыжих гетерозиготных и белых лисиц в данной популяции.

Задача 11. Аллель кареглазости доминирует над голубоглазостью. В популяции оба аллеля встречаются с равной вероятностью. Отец и мать кареглазые. С какой вероятностью следует ожидать, что родившийся у них ребенок будет голубоглазым?

Задача 12. В государстве Свазиленд первую группу крови имеют 21% населения, вторую группу крови – 39%. Рассчитайте долю аллелей *A*, *B* и *O* в этом государстве.

Задача 13. В популяции индусов I группа крови встречается с частотой 0,314, II – 0,189, III – 0,410, IV – 0,087. Рассчитайте частоты аллелей *O*, *A* и *B* в данной популяции.

Задача 14. Частота рецессивного летального аллеля 0,01. Требуется установить, сколько потребуется поколений для ее уменьшения в 10 раз при условии отсутствия новых мутаций?

Лабораторная работа № 12

Генетика как теоретическая основа селекции

Темы для подготовки докладов и презентаций

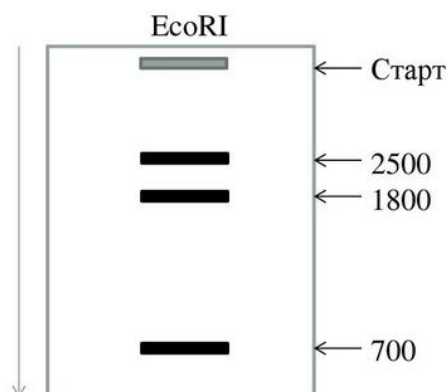
1. Краткая история селекции.
2. Отличия естественного и искусственного отбора.
3. Виды искусственного отбора.
4. Изменчивость как материал для искусственного отбора.

5. Селекция. Методы селекции.
6. Полиплоидия и ее роль в селекции.
7. Отдаленная гибридизация в селекции. Методы преодоления бесплодия гибридов.
8. Роль генной инженерии в селекции.
9. Методы культуры тканей в селекции.
10. Принципы селекции микроорганизмов.
11. Основные направления селекции растений.
12. Теория Н.И. Вавилова «Центры происхождения культурных растений».
13. Основные этапы одомашнивания животных.
14. Центры одомашнивания животных.
15. Основные направления селекции животных.
16. Краткая история одомашнивания животных
17. Теория о гомологических рядах Н.И. Вавилова.

Лабораторная работа № 13 Основы генной инженерии

Задача 1. На сколько частей в среднем разрежет ДНК человека (длина 3 миллиарда нуклеотидов) рестриктаза EcoRI?

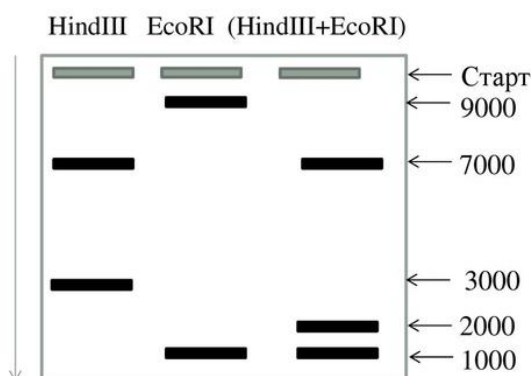
Задача 2. В лаборатории плазмиду обработали рестриктазой EcoRI которые были разделены электрофорезом (рисунок). Определите длину исходной плазмиды.



Задача 3. Препарат кольцевой плазмидной ДНК подвергли действию указанных в таблице, а затем с помощью электрофореза осуществили анализ полученных фрагментов. Используя представленную в таблице информацию, постройте рестрикционную карту этой плазмидной ДНК.

Фермент	Размеры фрагментов (в т. п. н.)
Xma I	20
Mbo I	10
Xma I и Mbo I	3, 7 и 10

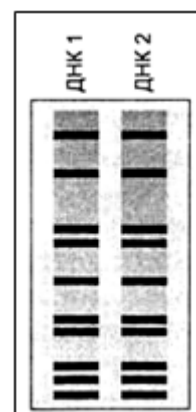
Задача 4. Линейный фрагмент ДНК обработали рестриктазами HindIII и EcoRI, а также их смесью. Продукты реакции разделили электрофорезом, результаты которого представлены на рисунке. Постройте рестрикционную карту этой линейной ДНК.



Задача 5. Линейный фрагмент ДНК обработали рестриктазой EcoRI, рестриктазой BamHI и их смесью. Продукты реакции разделили электрофорезом, результаты которого представлены в таблице. Постройте рестрикционную карту этой линейной ДНК.

Фермент	Размеры фрагментов (в т. п. н.)
EcoRI	350, 550, 850
BamHI	150, 650, 950
EcoRI и BamHI	150, 200, 350, 400, 650

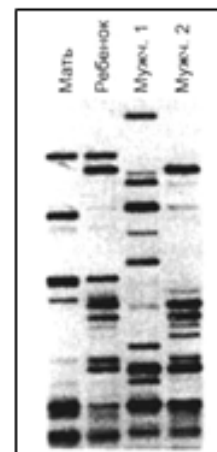
Задача 6. На рисунке представлено схематическое изображение радиогаммы образцов человеческой ДНК, проанализированных методом фингер-принта с использованием радиоактивно меченого зонда, комплементарного к звеньям минисателлитной ДНК. Исходя из характера спектра, укажите, у одного или двух человек была взята ДНК для анализа?



Задача 7. Если образцы человеческой ДНК, представленные на радиогамме в предыдущей задаче, были взяты у двух человек, то в какой степени родства по отношению друг к другу они находятся?

Задача 8. Радиограмма полученных спектров ДНК четырех человек представлена на рисунке.

Проанализируйте представленные спектры ДНК после фингер-принта и укажите, кто из двух мужчин является биологическим отцом данного ребенка?



Задача 9. В лаборатории студенты изучают температуру плавления ДНК (разделение комплементарных цепей при нагревании). В их распоряжении имеются 4 молекулы ДНК одинаковой длины, но с разным содержанием нуклеотидов (таблица):

№ образца	1	2	3	4
Содержание адениловых нуклеотидов (в % от общего числа)	42	6	14	28

Расположите номера образцов в порядке расплавления молекул ДНК, начиная с образца, в котором молекула ДНК расплавится первой.

Задача 10. Какая пара праймеров является подходящей для амплификации представленного участка ДНК с помощью ПЦР? 5'-GCGTTGACGGTATCAAAACGTTA...TACCTGGTGGGCTGTTCTAATC-3'

A. 5' – GCGTTGACGGTATCA-3' и 5'- TGGGCTGTTCTAATC - 3'

B. 5' – CGCAACTGCCATAGT-3' и 5'- TGGGCTGTTCTAATC - 3'

C. 5' – TGATACCGTCAACGC-3' и 5'- GATTAGAACAGCCCA - 3'

Задача 11. Пусть бактериальная колония, образовавшаяся из одной клетки, состоит из 1024 клеток. Среди них примерно 1,6% являются мутантными. Определите, на какой генерации возникла мутация.

Задача 12. У человека ген, кодирующий компонент зубной эмали, амелогенин, расположен в половых хромосомах X и Y. Причем длина этого гена в хромосоме X составляет 106 п. н., тогда как в хромосоме Y она на 6 пар длиннее. Как будут выглядеть электрофоретические спектры образцов ДНК, гена амелогенина, взятые из костных останков мужчины и женщины и амплифицированные методом ПЦР, после электрофореза в агарозном геле?

Задача 13. Для генетической идентификации членов семьи египетского фараона XIX династии Сети I, забальзамированных еще в середине II тысячелетия до н. э., молекулярные генетики из костных останков мумий получили около 10 копий небольших фрагментов ДНК, содержащий нужный ген. Каково будет количество копий ДНК нужного гена, если исследователям удастся провести 20 успешных циклов амплификации фрагментов ДНК из костных останков, используя метод ПЦР?

Задания для управляемой самостоятельной работы

1 уровень

Подготовить реферат по теме:

1. Методы исследования и перспективы развития генетики как науки.
2. Вклад русских ученых в процесс формирования генетики как науки. Основные направления генетических исследований в Беларуси.
3. Развитие генетики в первой половине XXв. Работы Т.Моргана.
4. Репликация ДНК.
5. Генетический код.
6. Сцепленное наследование генов и кроссинговер.
7. Генные мутации.
8. Хромосомные мутации.
9. Геномные мутации.
10. Трансляция ДНК.
11. Моногибридное скрещивание.
12. Ди- и полигибридное скрещивание.

ЛИТЕРАТУРА

1. Осипова, Л. А. Генетика в 2 ч. Часть 1 : учебное пособие для вузов / Л. А. Осипова. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : Издательство Юрайт, 2023. – 243 с. – (Высшее образование). – ISBN 978-5-534-07721-6. – Текст : электронный // Образовательная платформа Юрайт [сайт]. – URL: <https://urait.ru/bcode/512862> (дата обращения: 19.01.2024).
2. Осипова, Л. А. Генетика. В 2 ч. Часть 2 : учебное пособие для вузов / Л. А. Осипова. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : Издательство Юрайт, 2023. – 251 с. – (Высшее образование). – ISBN 978-5-534-07722-3. – Текст : электронный // Образовательная платформа Юрайт [сайт]. – URL: <https://urait.ru/bcode/513818> (дата обращения: 19.01.2024).
3. Нахаева, В. И. Общая генетика. Практический курс : учебное пособие для вузов / В. И. Нахаева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Издательство Юрайт, 2023. – 276 с. – (Высшее образование). – ISBN 978-5-534-06631-9. – Текст : электронный // Образовательная платформа Юрайт [сайт]. – URL: <https://urait.ru/bcode/516004> (дата обращения: 19.01.2024).
4. Клаг, У. С. Основы генетики / У. С. Клаг, М. Р. Каммингс. - М. : Техносфера, 2007. - 919 с.
5. Максимова, Н. П. Сборник задач по генетике : для студентов биол. фак. / Н. П. Максимова [и др.]. - Минск : Белорус, гос. ун-т, 2008. - 167 с.
6. Максимова, Н. П. Генетика. Законы наследственности : курс лекций / Н. П. Максимова. - Минск : Белорус, гос. ун-т, 2008. - 125 с.
7. Максимова, Н. П. Генетика. Хромосомная теория наследственности : курс лекций / Н. П. Максимова. - Минск : Белорус, гос. ун-т, 2011. - 180 с.

2 уровень

Подготовить презентацию по теме:

1. Наследование признаков, сцепленных с полом.
2. Современные представления о гене про- и эукариот.
3. Нехромосомная наследственность, ее критерии, отличие от ядерной наследственности.
4. Методы генетики человека. Наследственные заболевания человека.
5. Репарация ДНК.
6. Генетическая структура популяций.
7. Рекомбинация ДНК.
8. Хромосомная теория наследственности: основные положения, доказательства, следствия.

Решение задач базового уровня сложности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Осипова, Л. А. Генетика в 2 ч. Часть 1 : учебное пособие для вузов / Л. А. Осипова. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : Издательство Юрайт, 2023. – 243 с. – (Высшее образование). – ISBN 978-5-534-07721-6. – Текст : электронный // Образовательная платформа Юрайт [сайт]. – URL: <https://urait.ru/bcode/512862> (дата обращения: 19.01.2024).
2. Осипова, Л. А. Генетика. В 2 ч. Часть 2 : учебное пособие для вузов / Л. А. Осипова. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : Издательство Юрайт, 2023. – 251 с. – (Высшее образование). – ISBN 978-5-534-07722-3. – Текст : электронный // Образовательная платформа Юрайт [сайт]. – URL: <https://urait.ru/bcode/513818> (дата обращения: 19.01.2024).
3. Нахаева, В. И. Общая генетика. Практический курс : учебное пособие для вузов / В. И. Нахаева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Издательство Юрайт, 2023. – 276 с. – (Высшее образование). – ISBN 978-5-534-06631-9. – Текст : электронный // Образовательная платформа Юрайт [сайт]. – URL: <https://urait.ru/bcode/516004> (дата обращения: 19.01.2024).
4. Инге-Вечтомов, С. Г. Генетика с основами селекции : учеб. для студентов вузов / С. Г. Инге-Вечтомов. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2015. – 720 с.
5. Клаг, У. С. Основы генетики / У. С. Клаг, М. Р. Каммингс. – М. : Техносфера, 2007. – 919 с.
6. Максимова, Н. П. Сборник задач по генетике : для студентов биол. фак. / Н. П. Максимова [и др.]. – Минск : Белорус, гос. ун-т, 2008. – 167 с.
7. Максимова, Н. П. Генетика. Законы наследственности : курс лекций / Н. П. Максимова. – Минск : Белорус, гос. ун-т, 2008. – 125 с.
8. Максимова, Н. П. Генетика. Хромосомная теория наследственности : курс лекций / Н. П. Максимова. – Минск : Белорус, гос. ун-т, 2011. – 180 с.
9. Сазонов, А. А. Генетика : учеб, пособие / А. А. Сазонов - СПб. : Ленингр. гос. ун-т, 2011. – 264 с.

3 уровень

Подготовить доклад по теме:

1. Полимеразная цепная реакция и области ее применения.
 2. Технология Саузерн-Блоттинга.
 3. Методы секвенирования ДНК.
 4. Генотерапия и ее методы.
 5. Стволовые клетки и их применение.
 6. Способы внедрения ДНК в клетку.
 7. Общие принципы создания генетически измененных организмов.
 8. Влияние среды на экспрессию генов. Принципы эпигенетики.
 9. Дрейф генов и генетический груз.
 10. Горизонтальный перенос генов и его роль в эволюции.
 11. Мобильные генетические элементы. Разновидности, происхождение, роль в эволюции.
 12. CRISPR-Cas система и ее функции в клетке и применение в генной инженерии.
- Решение задач повышенного уровня сложности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Осипова, Л. А. Генетика в 2 ч. Часть 1 : учебное пособие для вузов / Л. А. Осипова. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : Издательство Юрайт, 2023. – 243 с. – (Высшее образование). – ISBN 978-5-534-07721-6. – Текст : электронный // Образовательная платформа Юрайт [сайт]. – URL: <https://urait.ru/bcode/512862> (дата обращения: 19.01.2024).
2. Осипова, Л. А. Генетика. В 2 ч. Часть 2 : учебное пособие для вузов / Л. А. Осипова. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : Издательство Юрайт, 2023. – 251 с. – (Высшее образование). – ISBN 978-5-534-07722-3. – Текст : электронный // Образовательная платформа Юрайт [сайт]. – URL: <https://urait.ru/bcode/513818> (дата обращения: 19.01.2024).
3. Нахаева, В. И. Общая генетика. Практический курс : учебное пособие для вузов / В. И. Нахаева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Издательство Юрайт, 2023. – 276 с. – (Высшее образование). – ISBN 978-5-534-06631-9. – Текст : электронный // Образовательная платформа Юрайт [сайт]. – URL: <https://urait.ru/bcode/516004> (дата обращения: 19.01.2024).
4. Инге-Вечтомов, С. Г. Генетика с основами селекции : учеб. для студентов вузов / С. Г. Инге-Вечтомов. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2015. – 720 с.
5. Клаг, У. С. Основы генетики / У. С. Клаг, М. Р. Каммингс. – М. : Техносфера, 2007. – 919 с.
6. Максимова, Н. П. Сборник задач по генетике : для студентов биол. фак. / Н. П. Максимова [и др.]. – Минск : Белорус, гос. ун-т, 2008. – 167 с.
7. Максимова, Н. П. Генетика. Законы наследственности : курс лекций / Н. П. Максимова. – Минск : Белорус, гос. ун-т, 2008. – 125 с.
8. Максимова, Н. П. Генетика. Хромосомная теория наследственности : курс лекций / Н. П. Максимова. – Минск : Белорус, гос. ун-т, 2011. – 180 с.
9. Сазонов, А. А. Генетика : учеб, пособие / А. А. Сазонов - СПб. : Ленингр. гос. ун-т, 2011. – 264 с.
10. Писарчик, Г. А. Сборник задач по генетике / Г. А. Писарчик, А. В. Писарчик. – Минск : Аверсэв, 2008. – 240 с.

РАЗДЕЛ КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ

Вопросы к зачету/экзамену по дисциплине «Генетика»

1. Хромосомная теория наследственности Моргана. Основные положения.
2. Роль природных популяций для селекции. Центры происхождения культурных растений по Н. И. Вавилову. Банки генов растений и животных.
3. Эволюционная генетика. Гены ортологи и паралоги. Горизонтальный перенос генов.
4. Хромосомные мутации. Внутрихромосомные и межхромосомные перестройки. Заболевания, связанные с хромосомными мутациями. Цитологические и генетические методы обнаружения хромосомных перестроек.
5. Человек как объект генетических исследований. Условия и ограничения генетического анализа у человека. Методы изучения генетики человека.
6. Нехромосомное (цитоплазматическое) наследование. Структуры клетки, несущие нехромосомную наследственность. Примеры нехромосомного наследования у животных и растений. Прионы.
7. Типы и механизмы определения пола. Наследование признаков, сцепленных с полом.
8. Генная инженерия. Саузерн-блоттинг. Генетические библиотеки.
9. Сцепленное наследование. Кроссинговер. Митотический кроссинговер. Неравный кроссинговер.
10. Типы РНК. Строение РНК.
11. Строение метафазных хромосом. Методы окраски хромосом. Международные обозначения структурных элементов хромосом. Кариотип. Идиограмма.
12. Процессинг. Этапы и механизмы процессинга. Строение зрелой мРНК эукариот.
13. Мутационная изменчивость. Мутационная теория де Фриза. Принципы классификации мутаций.
14. Транскрипция. Транскрипционная единица у прокариот и эукариот. Организация промоторных участков транскрипции у прокариот и эукариот.
15. Генная инженерия. Способы внедрения ДНК в клетки. Векторы.
16. Полимеразная цепная реакция. Этапы процесса. Области применения.
17. Электрофорез фрагментов ДНК. ДНК-фингер-принтинг. Области применения.
18. Генетика онтогенеза. Гомеобоксные гены. Нох –гены.
19. Репликация. Этапы процесса. Основные ферменты репликации.
20. История развития генетики. Основные этапы развития генетики.

21. Нуклеиновые кислоты. Структурная модель ДНК Уотсона и Крика. Основные формы ДНК. Суперспирализация ДНК.
22. Геномные мутации. Классификация геномных мутаций. Примеры геномных мутаций человека.
23. Особенности наследственных структур у прокариот. Плазмиды и их разновидности и функции.
24. Трансляция. Этапы трансляции.
25. Генетический код. Свойства генетического кода.
26. Генные мутации. Механизм возникновения генных мутаций. Классификация генных мутаций. Примеры генных мутаций у человека.
27. Законы Менделя. Формы аллельного взаимодействия генов.
28. Нерегулярные типы полового размножения: партеногенез, апомиксис, гиногенез и андрогенез.
29. Методы секвенирования ДНК.
30. Обратная транскрипция. Функции обратной транскрипции.
31. Генотерапия. Методы генотерапии.
32. Генетика как теоретическая основа селекции. Предмет и методы селекционных исследований. Понятие о породе, сорте, штамме. Роль инбридинга и отдаленного скрещивания в получении нового сорта/породы.
33. Митоз как механизм бесполого размножения у эукариот. Типы и классификация митозов. Эндомитоз. Генетическое значение митоза.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ

Литература

Основная

1. Осипова, Л. А. Генетика в 2 ч. Часть 1 : учебное пособие для вузов / Л. А. Осипова. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : Издательство Юрайт, 2023. – 243 с. – (Высшее образование). – ISBN 978-5-534-07721-6. – Текст : электронный // Образовательная платформа Юрайт [сайт]. – URL: <https://urait.ru/bcode/512862> (дата обращения: 19.01.2024).
2. Осипова, Л. А. Генетика. В 2 ч. Часть 2 : учебное пособие для вузов / Л. А. Осипова. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : Издательство Юрайт, 2023. – 251 с. – (Высшее образование). – ISBN 978-5-534-07722-3. – Текст : электронный // Образовательная платформа Юрайт [сайт]. – URL: <https://urait.ru/bcode/513818> (дата обращения: 19.01.2024).
3. Нахаева, В. И. Общая генетика. Практический курс : учебное пособие для вузов / В. И. Нахаева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Издательство Юрайт, 2023. – 276 с. – (Высшее образование). – ISBN 978-5-534-06631-9. – Текст : электронный // Образовательная платформа Юрайт [сайт]. – URL: <https://urait.ru/bcode/516004> (дата обращения: 19.01.2024).

Дополнительная

1. Гончаренко, Г. Г. Основы генетической инженерии / Г. Г. Гончаренко. - Минск : Выш. шк., 2005. - 118 с.
2. Инге-Вечтомов, С. Г. Генетика с основами селекции : учеб, для студентов вузов / С. Г. Инге-Вечтомов. - 2-е изд., перераб. и доп. - СПб. : Изд-во Н-Л, 2015. - 720 с.
3. Максимова, Н. П. Генетика. Законы наследственности : курс лекций / Н. П. Максимова. - Минск : Белорус, гос. ун-т, 2008. - 125 с.
4. Максимова, Н. П. Генетика. Хромосомная теория наследственности : курс лекций / Н. П. Максимова. - Минск : Белорус, гос. ун-т, 2011. - 180 с.
5. Писарчик, Г. А. Сборник задач по генетике / Г. А. Писарчик, А. В. Писарчик. - Минск : Аверсэв, 2008. - 240 с.
6. Глазер, В.М. Задачи по современной генетике. Учебное пособие / Глазер В.М., Ким А.И., Орлова Н.Н., Удина И.Г., Алтухов Ю.П. М.: Университет. Книжный дом, 2005.
7. Давыденко, О.Г. Миры геномов органелл / Давыденко О.Г., Даниленко Н.Г. Мн.: Тэхналогія, 2003.
8. Ермишин, А.П. Биотехнология. Биобезопасность. Биоэтика / Ермишин А.П., Подлиских В.Е., Воронкова Е.В. Мн.: Тэхналогія, 2005.
9. Каминская, Э.А. Сборник задач по генетике / Каминская Э.А. Мн.: Вышэйшая школа, 1977.

10. Картель, Н.А. Генетика. Энциклопедический словарь / Картель Н.А., Макеева Е.Н., Мезенко А.М. – Мн.: Тэхналогія, 1999.
11. Картель, Н.А. Биотехнология в растениеводстве / Картель Н.А., Кильчевский А.В. – Мн.: Тэхналогія, 2005.
12. Клаг, У. С. Основы генетики / У. С. Клаг, М. Р. Каммингс. – М. : Техносфера, 2007. – 919 с.
13. Льюин Б. Гены : учебник / Б. Льюин ; пер. И. А. Кофиади [и др.]. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2022. – 896 с.
14. Максимова, Н. П. Сборник задач по генетике : для студентов биол. фак. / Н. П. Максимова [и др.]. – Минск : Белорус, гос. ун-т, 2008. - 167 с.
15. Сазонов, А. А. Генетика : учеб, пособие / А. А. Сазонов. – СПб. : Ленингр. гос. ун-т, 2011. – 264 с.

Учебное издание

ГЕНЕТИКА ДЛЯ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ
6-05-0113-03 ПРИРОДОВЕДЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ,
1-33 01 01 01 БИОЭКОЛОГИЯ,
6-05-0521-01 ЭКОЛОГИЯ, 6-05-0511-03 МИКРОБИОЛОГИЯ,
6-05-0511-01 БИОЛОГИЯ

Учебно-методический комплекс по учебной дисциплине

Составитель

КОЦУР Владимир Михайлович

Технический редактор

Г.В. Разбоева

Компьютерный дизайн

А.В. Табанюхова

Подписано в печать 30.12.2024. Формат 60х84 ¹/₁₆. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 5,81. Уч.-изд. л. 5,41. Тираж 45 экз. Заказ 201.

Издатель и полиграфическое исполнение – учреждение образования
«Витебский государственный университет имени П.М. Машерова».

Свидетельство о государственной регистрации в качестве издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№ 1/255 от 31.03.2014.

Отпечатано на ризографе учреждения образования
«Витебский государственный университет имени П.М. Машерова».
210038, г. Витебск, Московский проспект, 33.