

Глава 4. Изменчивость наследственного материала	
4.1 Мутационная теория и классификация мутаций	2
4.1.1. Закон гомологических рядов наследственной изменчивости Н.И. Вавилова	4
4.1.2. Классификация мутаций Г. Меллера	5
4.1.3. Генеративные и соматические мутации	6
4.1.4. Прямые и обратные мутации	6
4.1.5. Плейотропный эффект мутаций	7
4.1.6. Экспрессивность и пенетрантность мутаций	7
4.1.7. Множественные аллели	8
4.1.8. Условные мутации	11
4.2. Спонтанные и индуцированные мутации	11
4.2.1. Методы учета мутаций	11
4.2.2. Спонтанные мутации	15
4.2.3. Индуцированные мутации	15
4.3. Хромосомные перестройки	21
4.3.1. Делеции	21
4.3.2. Дупликации	22
4.3.3. Инверсии	23
4.3.4. Транслокации	25
4.4. Полиплоидия	26
4.4.1. Автополиплоидия	27
4.4.2. Аллополиплоидия (амфиполиплоидия)	29
4.4.3. Искусственное получение полиплоидов	31
4.4.4. Анеуплоидия	31
4.4.5. Сегментальная анеуплоидия у дрозофилы	32
4.4.6. Гаплоидия	32
4.5. Системные мутации	33
4.6. Ненаследственная изменчивость	34
4.7. Близнецы	38

4. Изменчивость наследственного материала

Различают два вида изменчивости: наследственную и ненаследственную. Первая имеет отношение к изменениям в наследственном материале, вторая - является результатом реагирования организма на условия окружающей среды.

Наследственную изменчивость подразделяют на мутационную и комбинативную. Первопричиной мутационной изменчивости являются мутации. Их можно определить как наследуемые изменения генетического материала. Изменчивость, вызываемая расщеплением и рекомбинацией мутаций, и обусловленная тем, что гены существуют в разных аллельных состояниях, называется комбинативной.

4.1 Мутационная теория и классификация мутаций

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

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

Мутационные изменения чрезвычайно разнообразны. Они могут затрагивать буквально все морфологические, физиологические и биохимические признаки организма, могут вызывать резкие или, наоборот, едва заметные фенотипические отклонения от нормы (Рис. 4.1.).

Известно много принципов классификации мутаций. Фактически все авторы отмечают, что очень трудно создать хорошую классификацию мутаций, и что все существующие классификации очень схематичны (см. детали у М.Е. Лобашева, 1967, стр. 285-315, и у С.Г. Инге-Вечтомова, 1989, стр. 290-369).

I. По характеру воздействия на генотип:

1. Генные мутации или точечные.
2. Изменения хромосом или хромосомные перестройки.
3. Изменения числа наборов хромосом.

II. По характеру изменения фенотипа:

1. Летальные.
2. Морфологические.
3. Физиологические.
4. Биохимические.
5. Поведенческие.
6. Мутации, выявляемые только в электрофорезе.

III. По проявлению в гетерозиготе:

1. Доминантные.
2. Рецессивные.

IV. По способу индукции:

1. Спонтанные, т.е. возникающие без видимых причин или усилий со стороны экспериментатора. Обычно спонтанными называют мутации, причина возникновения которых неизвестна.



1

Рис. 4.1. Мутации у различных организмов

А. Мутация у кукурузы - “ленивая кукуруза”

Б. Рецессивная, сцепленная с полом мутация отсутствия оперения у курицы

В. Рецессивная мутация коротконогости у овцы. Справа и в центре гомозиготы, слева - гетерозигота. (А - В - из: Лобашев, 1967, стр. 291)

Г. Нормальная (слева), четырехкрылая форма (мутация гена *BX-C*) дрозофилы (в центре) (Из работы Э. Льюиса), муха с расставленными крыльями (доминантная мутация *Dichaete*) (справа)

2. Индуцированные, т.е. возникшие в результате какого-то воздействия.

V. По степени отклонения от нормального фенотипа:

В 1932 году Г. Меллер предложил классифицировать мутации по следующим категориям: гипоморфные, аморфные, антиморфные, неоморфные и гиперморфные.

VI. По локализации в клетке:

1. Ядерные.

2. Цитоплазматические (мутации внеядерных генов).

VII. По возможности наследования:

1. Генеративные, т.е. индуцированные в половых клетках.

2. Соматические, индуцированные в соматических клетках

Различают также мутации прямые и обратные.

4.1.1. Закон гомологических рядов наследственной изменчивости Н.И. Вавилова

Первым наиболее серьезным исследованием мутаций была работа Н.И. Вавилова по установлению параллелизма в наследственной изменчивости у видов растений, принадлежащих близким таксонам.

На базе обширных исследований морфологии различных рас растительного мира, Вавилов в 1920 году

пришел к выводу, что несмотря на резко выраженное разнообразие (полиморфизм) многих видов, можно заметить ряд закономерностей в изменчивости этих видов. Если взять для примера семейство злаков и рассмотреть варьирование некоторых признаков, оказывается, что одинаковые отклонения присущи всем видам (см. табл. 4.1.) В данной таблице представлена очень незначительная часть данных Н.И. Вавилова, легших в основу формулирования закона гомологических рядов в наследственной изменчивости, однако и эти данные позволяют увидеть,

Табл. 4.1. Изменчивость у видов семейства *Graminidae* (фрагмент из работы Н.И. Вавилова, 1922)

Наследственно варьирующие признаки	Наличие (+) или отсутствие (-) признака у видов						
	<i>Secale cereale</i>	<i>Triticum sativum</i>	<i>Hordeum sativum</i>	<i>Panicum miliaceum</i>	<i>Zea mays</i>	<i>Oriza sativa</i>	<i>Agropyron repens</i>
колоски осыпающиеся	+	+	+	+	+	+	
колоски неосыпающиеся	+	+	+	+	+	+	+
зерно пленчатое	+	+	+	+	+	+	+
зерно голое	+	+	+	+	+	+	-
однополые растения	+	-	-	-	+	-	-
обоеполые растения	+	+	+	+	+	+	+
колоски остистые	+	+	+	-	-	+	+
колоски безостые	+	+	+	+	+	+	+
цветки одноцветковые	+	+	+	+	+	+	-
зерно белое	+	+	+	+	+	+	-
зерно красное	+	+	+	-	+	+	+
зерно фиолетовое	+	+	+	-	+	+	+
зерно стекловидное	+	+	+	+	+	+	+
зерно восковидное	-	(+)	+	+	+	+	-

что варьирование морфологии идет параллельно у разных видов. Чем ближе таксономически рассматриваемые организмы, тем большее сходство наблюдается в спектре их изменчивости.

Закон Вавилова гласит: “Виды и роды, генетически близкие, характеризуются сходными рядами наследственной изменчивости с такой правильностью, что, зная ряд форм в пределах одного вида, можно предвидеть нахождение параллельных форм у других видов и родов. Чем ближе генетически расположены в общей системе роды и линейные (т.е. виды), тем полнее сходство в рядах их изменчивости.” Свой закон Н.И. Вавилов выразил формулой:

$G_1 (a+b+c\dots\dots)$

$G_2 (a+b+c\dots\dots)$

$G_3 (a+b+c\dots\dots),$

$G_1, G_2, G_3,$ - обозначение видов, а a, b, c - различные варьирующие признаки.

Закон Вавилова имеет большое теоретическое значение, поскольку из гомологии наследственных изменений у близких видов выводит и гомологию их генов. Для селекционной практики этот закон важен потому, что прогнозирует возможность нахождения неизвестных форм растений у данного вида, если они уже известны у других видов.

4.1.2. Классификация мутаций Г. Меллера

По степени отклонения мутаций от нормального фенотипа Меллер предложил выделить, как уже отмечалось выше, гипоморфные, аморфные, антиморфные, неоморфные и гиперморфные мутации. Рассмотрим эту классификацию.

Гипоморфные мутации действуют в том же направлении, что и ген дикого типа, но дают ослабленный эффект. Например две летали в гомозиготе выживают, но одна леталь в гемизиготе гибнет. Увеличение дозы гипоморфной мутации ведет к восстановлению признака дикого типа. Мутации w^e (*white eozine*) в одной или двух дозах имеют мутантный фенотип, в трех - почти нормальный.

w^e	$<$	$w^e w^e$	$<$	$w^e w^e w^e$
мутант- ный				почти дикий тип

Аморфные мутации не влияют на изменение мутантного фенотипа в зависимости от дозы. Такие мутации выглядят как потеря гена. Характерным примером является мутация w у дрозофилы. Мутанты демонстрируют четкий фенотип, независимо от дозы мутантного аллеля и внешних условий, гомозиготы демонстрируют полное отсутствие функции.

Антиморфные мутации оказывают действие, противоположное дикому типу. Например, у кукурузы - ген A (дикий тип) обеспечивает пурпурный цвет растений и семян из-за наличия антоциана. Его слабый аллель A^{br} - (слабая пурпурная окраска), действует как гипоморф в направлении дикого типа. Аллель a^P - действует в направлении противоположном из-за формирования бурой окраски и блокирования образования антоцианов. Аморфный аллель a контролирует только формирование бурой окраски.

Неоморфные мутации - такие мутации, действие которых совершенно отлично от дикого типа. Например, мутация *Hw* у дрозофилы приводит к значительному увеличению числа волосков на жилках крыльев.

Гиперморфные мутации - у этих мутантов количество биохимического продукта под влиянием мутации резко увеличивается.

w^+	w^e	w^{re}
красный глаз	глаз цвета эозина	темно красный глаз

4.1.3. Генеративные и соматические мутации

Мутации могут возникать в любой клетке многоклеточного организма. Те из них, которые возникают в клетках зародышевого пути, называются генеративными. Мутации, возникающие в других клетках, называют соматическими.

Генеративная мутация может возникнуть на любом этапе развития половых клеток. Если такая мутация возникает на ранних стадиях развития клеток зародышевого пути, она размножится во многих клетках, число которых будет пропорционально числу клеточных делений после возникновения мутации. В результате эта мутация будет представлена многими копиями, которые в совокупности называют пучком мутаций. Мутации, возникшие на последних этапах развития половых клеток, в сперматозоидах и яйцеклетках, только в этих клетках и представлены. Проявление мутантного фенотипа соматических

мутаций также сильно зависит от стадии, на которой произошла мутация. Чем раньше мутация возникает, тем больший эффект она вызывает.

Соматические и генеративные мутации различаются главным образом возможностью наследования: генеративные передаются по наследству. Две судьбы у соматических мутаций:

а) если организм размножается исключительно половым путем, и клетки зародышевого пути уже на ранних этапах развития обособляются от соматических, соматические мутации не играют никакой роли в наследственности. Другое дело, если организм может размножаться бесполом путем, например, картофель. В этом случае мутации оказывают существенное влияние на потомство, размножающееся вегетативным путем

б) У растений, у которых из соматических клеток впоследствии развивается почка, дающая цветок, соматические мутации могут иметь огромное значение. Соматические мутации могут вызывать злокачественные опухоли у человека и животных.

Не исключено, что соматические мутации имеют отношение к процессам старения человеческого организма, т.к. с возрастом может происходить накопление физиологических мутаций.

4.1.4. Прямые и обратные мутации

Обычно мутации от состояния дикого типа к новому состоянию называют прямыми, а от мутантного к дикому - обратными.

Прямые и обратные мутации возникают с разной частотой. Например аморфные мутации не дают реверсий к

норме. Такие мутации, возможно, связаны с потерей гена. Наличие же обратных мутаций свидетельствует о том, что при прямом мутировании ген не потерян, а произошло лишь изменение гена.

4.1.5. Плейотропный эффект мутаций

Любая мутация затрагивает в той или иной степени развитие многих признаков. Такое множественное проявление мутации носит название плейотропии. Плейотропное проявление характерно для огромного большинства генов. Это легко объяснимо, т.к. продукт фактически каждого гена используется чаще всего в нескольких, а иногда в очень многих или даже во всех переплетающихся друг с другом процессах роста и развития.

Так, у людей, страдающих арахнодактилией, вызываемой доминантной мутацией, очень изменены пальцы рук и ног, и в то же время наблюдаются вывихи хрусталика глаза и врожденные пороки сердца.

Такое заболевание как галактоземия ведет к слабоумию, циррозу печени и слепоте. Эти симптомы вызваны рецессивной мутацией гена, кодирующего галактозо-1-фосфатуридилтрансферазу - один из ферментов, необходимых для усвоения клетками молочного сахара. Предупредить развитие патологических признаков можно, если больного галактоземией младенца сразу же перевести на искусственную диету, не содержащую молочного сахара, накопление которого в крови действует отравляюще.

У крыс описано плейотропное проявление летальной мутации, приводящей к различным патологическим

изменениям у крысят (рис. 4.2.) Среди них: сужение просвета трахей, утолщение ребер, хроническое кислородное голодание, затруднение кровообращения в легких, ненормальное положение зубов, невозможность сосания молока, смерть. На первый взгляд, большинство этих изменений не имеют ничего общего друг с другом. Однако, как выяснилось, все эти изменения являются следствием одной и той же причины - произошедшая мутация нарушила развитие хрящей.

4.1.6. Экспрессивность и пенетрантность мутаций

Оба понятия были введены в 1925 году Н.В. Тимофеевым-Ресовским для описания варьирования мутантных фенотипов.

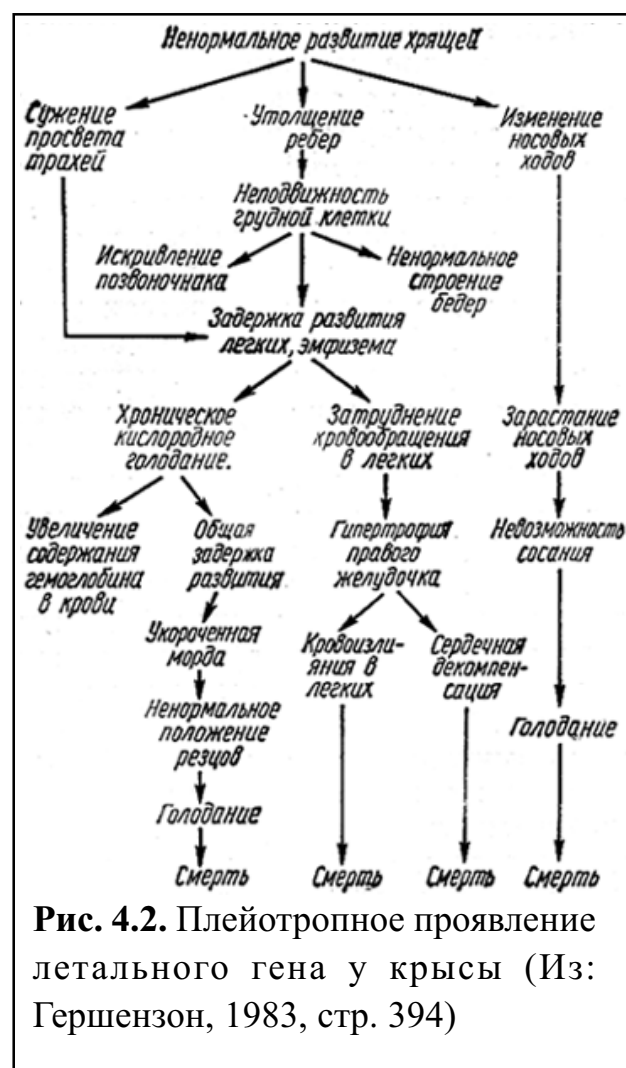


Рис. 4.2. Плейотропное проявление летального гена у крысы (Из: Гершензон, 1983, стр. 394)

Способность мутации проявляться в фенотипе называют пенетрантностью. Мерилом пенетрантности служит доля особей, гетерозиготных или гомозиготных по определенной доминантной или, соответственно, рецессивной мутации, у которых эта мутация проявилась. Например, 100% пенетрантность рецессивной мутации **a** означает, что все особи **a/a** имеют фенотипическое проявление этой мутации. Если же фенотипическое проявление мутации **a** обнаруживается только у половины особей **a/a**, а у второй половины фенотип соответствует нормальному, наблюдаемому у гетерозигот **Aa** или гомозигот **AA**, можно считать, что мутация характеризуется 50% пенетрантностью.

Степень проявления варьирующего мутантного признака называется экспрессивностью мутации. Например, мутация *eyeless* у дрозофилы имеет различные проявления (рис. 4.3.).

4.1.7. Множественные аллели

До сих пор мы рассматривали только два состояния гена: доминантное **A** и мутантное рецессивное **a**. На самом же деле один и тот же ген может изменяться во множество состояний, их

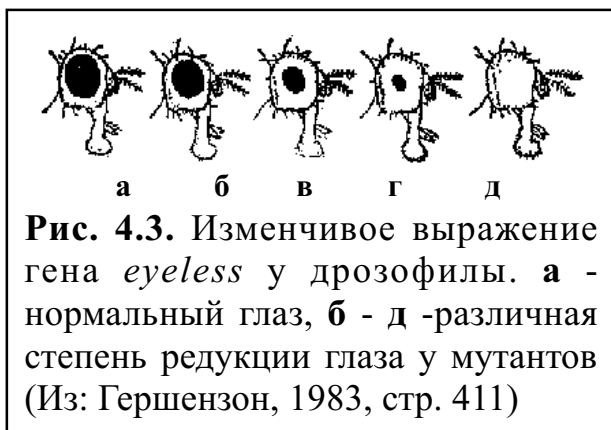


Рис. 4.3. Изменчивое выражение гена *eyeless* у дрозофилы. **а** - нормальный глаз, **б** - д -различная степень редукции глаза у мутантов (Из: Гершензон, 1983, стр. 411)

может быть несколько десятков и более. Например, у дрозофилы известно около 150 мутаций гена *vermilion*, или около 350 мутаций гена *white*. При этом все мутации *v* имеют одинаковый фенотип. Фенотипы мутантов гена *white* варьируют в очень широких пределах от нормального цвета глаз до полного отсутствия пигмента, т.е. полностью мутантных (табл. 4.2.).

Мутации одного и того же локуса называют серией множественных аллелей, а само явление - множественным аллелизмом. Генотип, гетерозиготный по двум мутантным аллелям (**a¹/a²**) одного и того же локуса называют *компаундом*.

Члены серии множественных аллелей не только по-разному определяют развитие признаков, но и вступают в разные доминантно-рецессивные отношения друг с другом, например, в случае контроля групп крови у человека.

У человека известны четыре группы крови: **A**, **B**, **AB**, и **0**. Если взять кровь от человека группы **AB**, **A** или **B** и перелить другому человеку, имеющему кровь группы **0**, то последний может погибнуть. Причина этого заключается в том, что эритроциты группы **AB** содержат два антигена: группа **A** - антиген **A**, группа **B** - антиген **B**, группа **0** не содержит антигенов **A** и **B**. Сыворотка крови этих четырех групп содержит специфические антитела: группа **0** имеет два антитела - альфа и бета, группа **A** - антитело бета, группа **B** - антитело альфа, сыворотка группы **AB** не имеет антител альфа и бета.

Табл. 4.2. Варьирование цвета глаз у мутантов по гену *white* дрозофилы

Аллель	Цвет глаз
w^+	красные глаза (дикий тип)
w^{Rr}	цвет как у дикого типа - красный
w^{co}	коралловый
w^{bl}	цвет крови
w^{ch}	цвет вишни
w^{bf}	темно-желтый
w^h	цвет меда
w^a	абрикосовый
w^p	пурпурный
w^e	эозиновый
w^i	цвет слоновой кости
w^z	лимонно-желтый
w^{sp}	мозаичный, цвет варьирует
w^l	белый

Данные таблицы 4.3. показывают, что в ряде случаев группы крови оказываются несовместимыми. Происходит это потому, что антитело альфа агглютинирует эритроциты группы крови **A** и **AB**, а антитело бета - эритроциты группы крови **B** и **AB**. Если в крови реципиента с группой **A** окажется антиген **B**, то наступает слипание эритроцитов донора; то же происходит, если в кровь реципиента группы **B** попадают антигены донора **A** или **AB** (Из: Лобашев, 1967, стр. 301-302). Аллели *A* и *B* кодоминируют и доминируют над *O*.

Группы крови не изменяются в течение жизни человека, поэтому знания о характере их наследования используют в судебной медицине для исключения отцовства. Ниже приведены ожидаемые и невозможные группы крови у потомков при различном сочетании групп крови родителей (Табл. 4.4.).

Установлены биохимические основы аллелизма при детерминации групп крови. Оказалось, что у всех индивидуумов образуется антиген **O** (или **H**), который

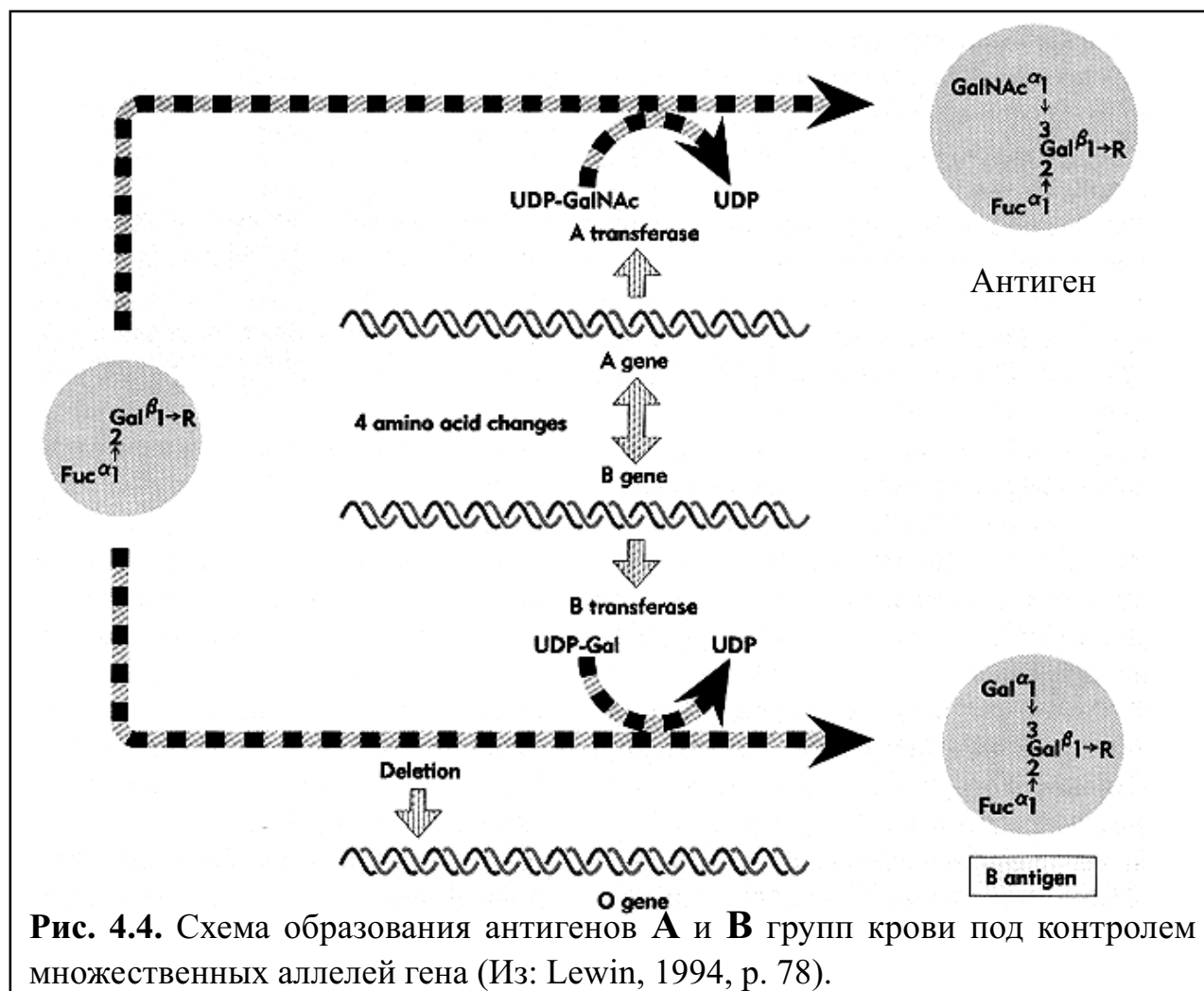
Табл. 4.3. Реакция агглютинации эритроцитов между различными группами крови (Из: Лобашев, 1967, стр. 301)

Группа крови реципиента	Антигены эритроцитов	Антитела сыворотки	Реакция агглютинации сыворотки реципиента с эритроцитами четырех групп крови доноров			
			0	A	B	AB
0	0	альфа и бета	-	+	+	+
A	A	бета	-	-	+	+
B	B	альфа	-	+	-	+
AB	AB	-	-	-	-	-

Табл. 4.4. Группы крови потомков от браков людей с разными группами крови (Из: Лобашев, 1967, стр. 302)

Варианты	Группы крови родителей	Возможные группы крови потомков	Группы крови, невозможные у потомков в данном браке
1	0×0	0	A, B, AB
2	0×A	0, A	B, AB
3	A×A	0, A	B, AB
4	B×B	0, B	A, AB
5	A×B	0, A, B, AB	-
6	0×AB	A, B	0, AB
7	A×AB	A, B, AB	0
8	B×AB	A, B, AB	0
9	AB×AB	A, B, AB	0
10	0×B	0, B	A, AB

состоит из особой углеводной группы, которая добавляется к молекуле белка (Рис. 4.4.). Ген *ABO* кодирует фермент галактозилтрансферазу, который добавляет еще одну сахарную группу к антигену **0**. Специфичность этого фермента определяет группу крови. Аллель *A* продуцирует фермент, использующий кофактор УДФ-N-ацетилгалактозу, что дает в итоге антиген **A**. Аллель *B* продуцирует фермент, использующий кофактор УДФ-галактозу, формируя антиген **B**. **A** и **B** варианты белка трансферазы различаются на 4 аминокислоты, которые по-видимому и влияют на опознание типа кофактора. *0*-аллель представляет собой делецию части гена *ABO*, в результате чего



активность гена не проявляется и **0**-антиген не модифицируется. Это обстоятельство объясняет почему *A* и *B* аллели доминируют у *AO* и *BO* гетерозигот: соответствующая трансферазная активность (**A** или **B**) создает **A** или **B** антиген. *A* и *B* аллели кодоминируют в гетерозиготе *AB*, поскольку экспрессируются активности обеих трансфераз. Гомозигота *OO* является нуль-аллелем, и поэтому не имеет ни одного антигена. Таким образом, на базе одного гена получается три аллеля (Из: Lewin, 1994, p. 77).

4.1.8. Условные мутации

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

Температурно-чувствительные мутации (см. Suzuki et al., 1976, p. 208). Мутанты этого типа живут и развиваются нормально при одной (пермиссивной) температуре и проявляют отклонения при другой (рестриктивной). Например, мутация *shi* у дрозофилы. При 25°C мутанты не проявляют каких-либо отклонений, при 29°C - у них наступает полный паралич. Полагают, что в результате мутации происходит замена аминокислоты в молекуле белка, однако при одной температуре влияние этой мутации на конформацию молекулы не сказывается. При другой температуре конформация меняется, и тут оказывается, что в белке произошло нарушение структуры. Выделяют холодо-

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

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

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

4.2. Спонтанные и индуцированные мутации

4.2.1. Методы учета мутаций

Для учета частот возникновения или выявления мутаций используют различные методические приемы. Первые методы были предложены Г. Меллером

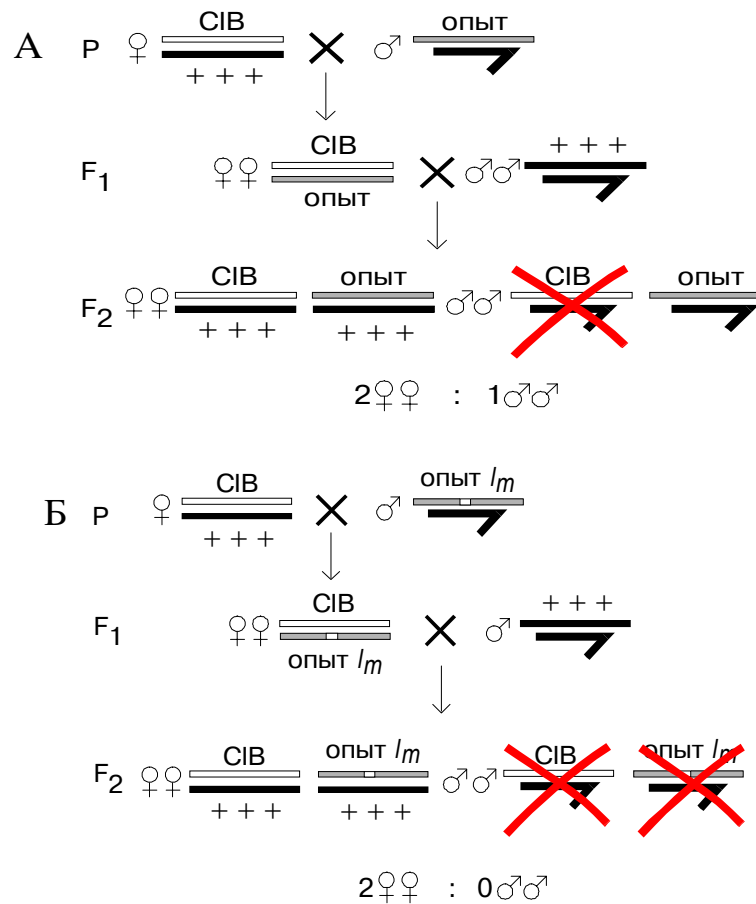


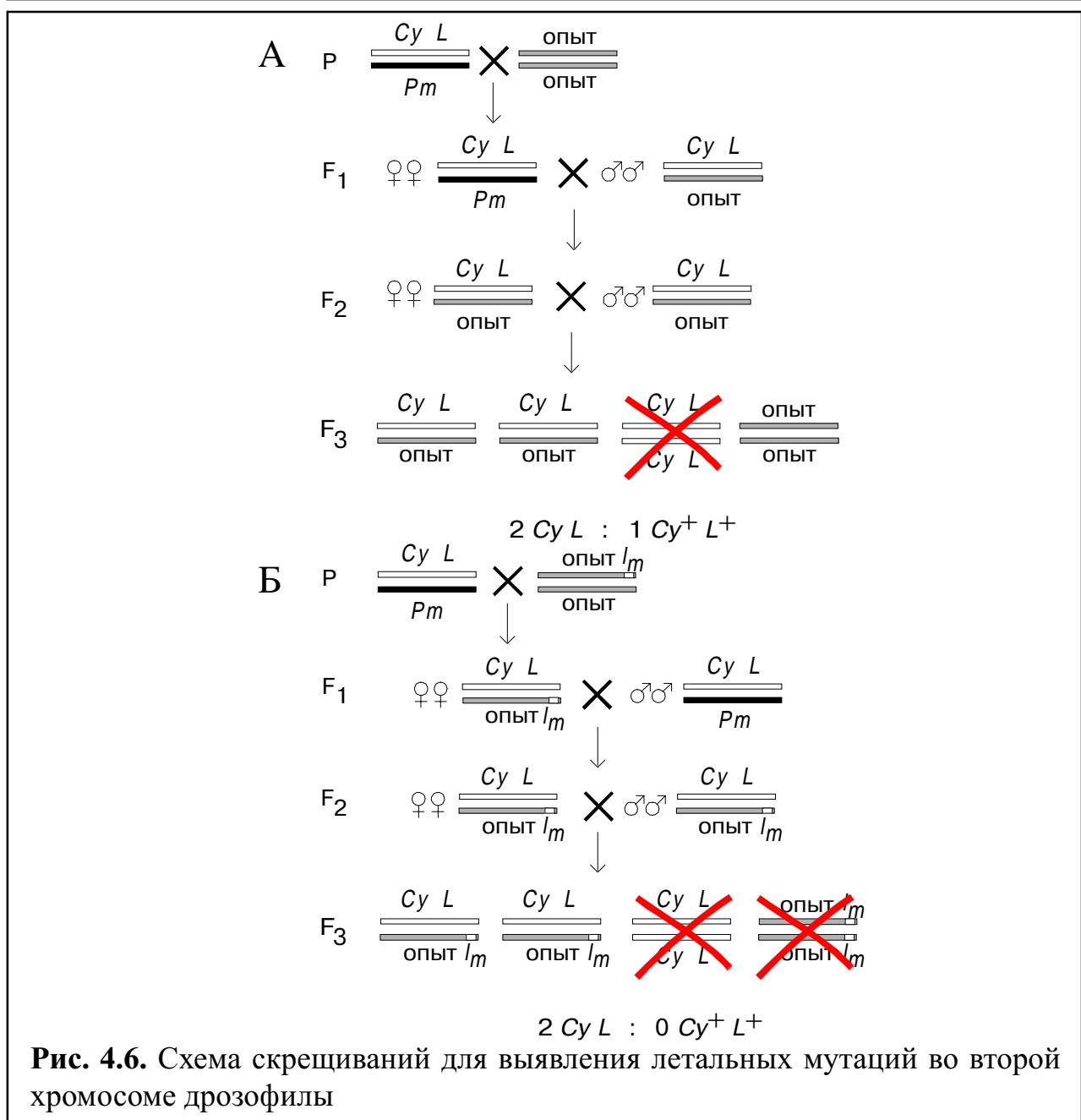
Рис. 4.5. Схема скрещиваний для выявления летальных мутаций в X-хромосоме дрозофилы

для определения частот образования мутаций у дрозофилы.

Метод CIB. Наиболее объективно можно учитывать частоту возникновения рецессивных летальных мутаций, приводящих в гомозиготном состоянии к смерти несущих их особей. Генетическая структура CIB характеризуется тем, что одна из X-хромосом маркирована доминантным геном *Bar* (*B*) и инверсией, названной *C*. Эта инверсия препятствует кроссинговеру и обладает рецессивным летальным эффектом - *l*. По этому линия и названа - CIB. Самок из этой линии-анализатора скрещивают с самцами из анализируемой выборки. Эти самцы могут быть взяты из природной популяции и тогда можно оценить

частоту леталей данной популяции. Или же самцов обрабатывали мутагеном. В этом случае оценивается частота летальных мутаций, вызванных этим мутагеном. В F₁ отбирают самок CIB/+, гетерозиготных по мутации *Bar*, и скрещивают индивидуально (в отдельной пробирке) с самцом. Если в опытной хромосоме нет мутации, то в потомстве будет два класса самок и один класс самцов (*B*⁺), поскольку самцы CIB гибнут из-за наличия летали *l*, т.е. общее расщепление по полу будет 2:1 (Рис. 4.5. А).

Если же в опытной хромосоме есть летальная мутация *l_m*, то после скрещиваний аналогичных выше описанным, произойдет изменение в



расщеплении по полу в F₂. В F₂ гибнут самцы обоих классов в одном случае из-за наличия летали в X-хромосоме C1B, в другом из-за наличия летали l_m в опытной X-хромосоме (Рис. 4.5. Б). Определяя отношение числа X-хромосом (или пробирок с индивидуальными скрещиваниями), в которых возникла леталь, к общему числу изученных X-хромосом (пробирок), подсчитывают частоты нахождения леталей в

определенной группе или выборке дрозофилы.

Меллер неоднократно модифицировал свой метод выявления леталей в X-хромосоме дрозофилы, в результате чего появились такие линии-анализаторы, как *Mu-5*, *Basc*, *Binsn*.

Для учета летальных мутаций в аутосомах дрозофилы используют линии сбалансированных леталей. Рассмотрим метод обнаружения леталей во второй хромосоме: метод *Cy L/Pm*.

В этой линии в одной хромосоме расположены доминантные мутации *Cy* (*Curly* - загнутые крылья) и *L* (*Lobe* - маленькие дольковидные глаза), каждый из которых в гомозиготном состоянии вызывает летальный эффект. Мутации сопряжены с инверсией. Во второй хромосоме, также несущей инверсию, расположена доминантная мутация *Pm* (*Plum* - коричневые глаза). Испытываемого самца скрещивают с самкой из линии *Cy L/Pm* (на схеме показаны не все классы потомков).

В F_1 отбирают самцов *Cy L/+*. У них подавлен кроссинговер. Самцов индивидуально скрещивают с самками исходной линии *Cy L/Pm*. В F_2 отбирают самцов и самок *Cy L*, у которых вторая хромосома является испытываемой. В результате скрещивания их между собой получается 4 класса потомков. Один из них погибает из-за гомозиготности по мутациям *Cy* и *L*, еще два класса потомков это гетерозиготы *Cy L/+* и один класс - это гомозиготы по испытываемой хромосоме. В итоге получается 2 класса мух *Cy L* и один класс *Cy⁺ L⁺* (Рис. 4.6. А). Если в испытываемой хромосоме произошла летальная мутация, в потомстве от последнего скрещивания будут только мухи *Cy L* (Рис. 4.6. Б). С помощью такого метода можно учитывать частоту рецессивных летальных мутаций во второй хромосоме дрозофилы.

Учет мутаций у микроорганизмов (см. Инге-Вечтомов, 1989, стр. 298). Использование микроорганизмов очень удобно из-за того, что они имеют гаплоидный набор, и мутации проявляются уже в первом поколении.

Кроме того, каждая клетка на плотной среде может образовать отдельную колонию, представляющую собой клон идентичных клеток.

Если получают мутации, дающие селективное преимущество, то мутантов легко выявить методом отпечатков или реплик, предложенным Э. и Дж. Ледербергами (рис. 4.7.).

При изучении мутаций устойчивости *E. coli* к бактериофагу T1 клетки бактерий (мутанты *TonS*) высевают на агаризованную среду в чашки Петри таким образом, чтобы на них образовались отдельные колонии. Затем при помощи бархатной печатки эти колонии перепечатывают на чашки с нанесенной суспензией частиц фага T1. Большая часть клеток исходной чувствительной (*TonS*) культуры не будет образовывать колоний, поскольку их лизирует бактериофаг. Вырастут лишь отдельные мутантные колонии (*Ton^r*), устойчивые к фагу. Подсчитывая число колоний в контрольном и опытном

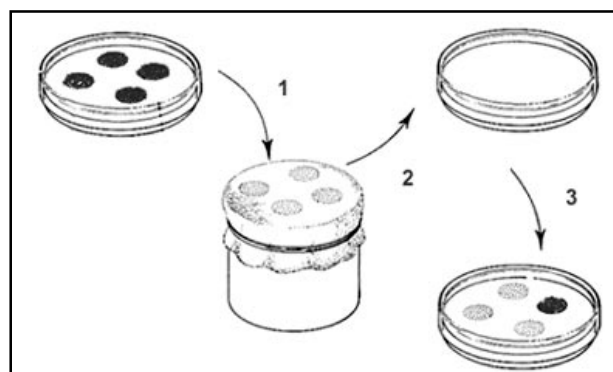


Рис. 4.7. Метод отпечатков для обнаружения мутантов у бактерий устойчивых к фагу T1: 1 - получение отпечатка колоний на бархате, 2 - перепечатка на среду, 3 - инкубация отпечатка. Растущие колонии - черные

(например, после облучения ультрафиолетовым светом) вариантах, легко определить частоту индуцированных мутаций.

4.2.2. Спонтанные мутации

В любой популяции живых организмов, живущих на Земле, всегда есть особи, несущие мутации. Многие годы до открытия возможности искусственной индукции мутаций селекционеры и исследователи наследственности, включая Менделя и Моргана, использовали мутации этого типа. Их называют спонтанными.

Начиная с 1925 года С.С. Четвериков и его молодые коллеги Б.Л. Астауров, Н.К. Беляев, С.М. Гершензон, П.Ф. Рокицкий, Д.Д. Ромашов в результате экспериментальной проверки природных популяций дрозофилы нашли в них большое число различных мутаций. Каждый ген с той или иной частотой спонтанно переходит в мутантное состояние (табл. 4.5.).

[Есть данные о частотах спонтанных мутаций в учебнике Инге-Вечтомова, 1989, с. 302-303].

Причины индукции спонтанных мутаций не ясны. Долгое время полагали, что к числу индуцирующих факторов относится естественный фон ионизирующих облучений, образуемый доходящими до поверхности земли космическими лучами, гаммаизлучениями Земли и радиоактивными веществами (^{40}K , ^{14}C , Rn), поступающими в малых количествах в организм из окружающей среды. Однако, как показали расчеты, у дрозофилы естественный радиационный

фон может быть ответствен только приблизительно за 0,1% спонтанных мутаций. Хотя, по мере увеличения продолжительности жизни организма воздействие естественного фона может накапливаться, и у человека от 1/4 до 1/10 спонтанных мутаций может быть отнесено за счет естественного фона радиации (из: Гершензон, 1983, с. 237).

Второй причиной спонтанных мутаций являются случайные повреждения хромосом и генов в ходе нормальных метаболических процессов, происходящих в клетке. По многочисленным данным спонтанные мутации возникают во время деления хромосом и репликации ДНК. Считают вероятным, что спонтанные мутации представляют чаще всего следствие случайных ошибок в функционировании молекулярных механизмов.

Третьей причиной спонтанных мутаций является перемещение по геному мобильных элементов, (см. раздел 6.6.), которые могут внедриться в любой ген и вызвать в нем мутацию. По расчетам американского генетика Мелвина Грина около 80% спонтанных мутаций приходится на счет перемещений мобильных элементов.

4.2.3. Индуцированные мутации

История попыток индукции мутаций знает много примеров. Тут и неудачная попытка Т.Х. Моргана и весьма удачная попытка Надсона и Филиппова, в СССР, которые, облучая рентгеновскими лучами культуры плесневых грибов, *Mucor genevensis*, в 1925 году получили расщепление облучаемой культуры “на

Табл. 4.5. Частота спонтанных мутаций некоторых генов (из: Гершензон, 1983, с. 222)

Тип, класс	Вид	Мутационное изменение	Направление мутирования	Частота мутаций
Млекопитающие	Человек	Альбинизм	$+ \rightarrow a$	$2,8 - 3,3 \times 10^{-5}$
		Фенилкетонурия	$+ \rightarrow ph$	$2,5 - 8 \times 10^{-5}$
		Микроцефалия	$+ \rightarrow mc$	$2,7 \times 10^{-5}$
		Гемофилия	$+ \rightarrow h$	$2 - 3,2 \times 10^{-5}$
		Аниридия	$+ \rightarrow Anir$	$0,5 \times 10^{-5}$
	Мышь	Ослабленная окраска	$+ \rightarrow d$	3×10^{-5}
		Альбинизм	$+ \rightarrow c$	3×10^{-5}
		Пегость	$+ \rightarrow s$	3×10^{-5}
Насекомое	Дрозофила	Желтое тело	$+ \rightarrow y$	1×10^{-5} (у самок)
		То же	$+ \rightarrow y$	1×10^{-4} (у самцов)
		Белые глаза	$+ \rightarrow w$	$2-4 \times 10^{-5}$
		Вильчатые щетинки	$+ \rightarrow f$	$2,9 \times 10^{-5}$
		То же	$f \rightarrow +$	$1,5 \times 10^{-5}$
		Вырезки на крыльях	$+ \rightarrow ct$	$1,5 \times 10^{-4}$
		Коричневые глаза	$+ \rightarrow bw$	3×10^{-5}
Цветковое растение	Кукуруза	Пурпурный эндосперм	$+ \rightarrow pr$	$1,1 \times 10^{-5}$
		Сахарный эндосперм	$+ \rightarrow su$	$2,4 \times 10^{-6}$
		Морщинистый эндосперм	$+ \rightarrow sh$	$1,2 \times 10^{-6}$
Водоросль	Хламидомонада	Устойчивость к стрептомицину	$+ \rightarrow str^r$	1×10^{-6}
Грибы	Нейроспора	Потребность в аденине	$ade^- \rightarrow ade^+$	4×10^{-8}
		Потребность в инозитоле	$ino^- \rightarrow ino^+$	$2-8 \times 10^{-8}$
	Пекарские дрожжи	Потребность в метионине	$met^- \rightarrow met^+$	$3,4 - 6,5 \times 10^{-8}$
Бактерии	Кишечная палочка	Потребность в гистидине	$his^+ \rightarrow his^-$	2×10^{-8}
		То же	$his^- \rightarrow his^+$	2×10^{-6}
		Устойчивость к стрептомицину	$str-s \rightarrow str-d$	2×10^{-8}
		Потребность в лактозе	$lac^- \rightarrow lac^+$	2×10^{-7}
	Устойчивость к фагу T5	$T5s \rightarrow T5r$	$7 \times 10^{-8}; 1$	
	Золотистый стафилококк	Устойчивость к сульфамиду	$sul^- \rightarrow sul^+$	1×10^{-9}
Вирусы	Фаг T2	Изменение круга хозяев	$h^+ \rightarrow h^-$	3×10^{-9}
	Фаг T4	То же	$+ \rightarrow rIII$	2×10^{-5} 1×10^{-7}
	Вирус мозаичности табака	Мозаичность типа аукуба	$+ \rightarrow auc$	$1,6 \times 10^{-8}$

Примечание. Частота мутаций указанных в таблице генов приведена для вирусов на один цикл размножения, для бактерий и дрожжей - на одно клеточное деление, для прочих организмов - на одно поколение.

две формы или расы”. “Таким образом получились две формы, два мутанта, отличающиеся не только друг от друга, но и от исходной (нормальной) формы”. Мутанты оказались стабильными, т.к. “дальнейшие восемь поколений (восемь последовательных пересевов) уже не подвергались действию рентгеновских лучей и тем не менее сохраняли приобретенные свойства: они оказались стойко наследственно закрепленными” (см. статью Надсона и Филиппова, 1925, в сборнике “Классики советской генетики”, стр. 122). Эта статья была

Табл. 4.6. Индукция видимых мутаций экзогенной ДНК у *D. melanogaster* (Из: Gershenson, Alexandrov, 1997, p. 186).

	Эксперимент			Контроль		
	1939 г.	1940 г.	Всего	1939 г.	1940 г.	Всего
Число скрещиваний	228	422	650	208	413	621
Число мух F ₁	12684	20761	33445	14481	23401	37882
Число мутаций	13	25	38	0	0	0

опубликована на русском языке, к тому же в работе не использовались какие-либо методы количественной оценки действия рентгеновских лучей, и в целом она осталась малозамеченной.

В 1927 году Г.Дж. Меллер сообщил о действии рентгеновских лучей на мутационный процесс у дрозофилы и предложил ставший классическим количественный метод учета рецессивных летальных мутаций в X-хромосоме (см. Рис. 4.6.).

[Чуть позже, в 1928 году Л. Стадлер в США описал влияние рентгеновских лучей на мутационный процесс у ячменя (проверить)].

Сапегин - ? - кукуруза - 1929 г. (проверить)].

В 1930-х годах был открыт химический мутагенез у дрозофилы: В.В. Сахаров (1932), М.Е. Лобашев и Ф.А. Смирнов (1934) показали, что некоторые соединения, такие как йод, уксусная кислота, аммиак, способны

Дополнение 4.1.

В 1946 году за открытие радиационного мутагенеза Г.Дж.Меллеру была присуждена Нобелевская премия.

индуцировать рецессивные летали в X-хромосоме. В 1939 году С.М. Гершензон открыл сильный мутагенный эффект экзогенной ДНК у дрозофилы.

Под влиянием идей Н.К. Кольцова о том, что генная нить в хромосомах является цепью больших органических молекул или возможно одиночной гигантской молекулой, С.М. Гершензон решил проверить свое предположение, что именно ДНК является такой молекулой. Он изолировал ДНК из тимуса и добавил ее в корм личинкам дрозофилы. Среди 15 тысяч проанализированных контрольных мух (т.е. без ДНК в корме) не было получено ни одной мутации, в то время как в опыте среди примерно 13 тыс. мух были получены 13 видимых мутаций (Табл. 4.6.).

В 1941 году Ш. Ауэрбах и Дж.М. Робсон, используя метод СВ Меллера, показали, что горчичный газ (азотистый иприт) индуцирует мутации у дрозофилы. Из-за вполне понятной во время второй мировой войны секретности, результаты работы с этим отравляющим газом не были опубликованы до 1946 года. В том же 1946 году И.А. Рапопорт в СССР продемонстрировал мутагенную

активность формальдегида. С тех пор в арсенал мутагенных факторов вошли разнообразные химические соединения: аналоги оснований, включающиеся непосредственно в ДНК, такие соединения как азотистая кислота или гидроксилламин, соединения, алкилирующие ДНК (этилметансульфонат, метилметансульфонат и др.), соединения, интеркалирующие между основаниями ДНК (акридины и их производные). Все эти вещества стали называть супермутагенами, из-за их высокой эффективности в индукции мутаций. Так в работе И.А. Рапопорта 1946 года при действии сублетальной дозы водного раствора формалина на личинок дрозофилы было получено 47 летальных мутаций на 794 X-хромосомы, изученных по методу СВ (частота 5,9%), в контроле была найдена лишь одна летальная мутация на 833 хромосомы (частота 0,12%). В работах Ауэрбах и Робсона частота мутаций достигала 24% (в контроле - 0,2%). (см. также Лобашев, 1967, с. 382-).

В 1958 году С.И. Алиханьяном и Т.С. Ильиной был установлен факт индукции мутаций у актиномицетов действием фагов. После этого появились многочисленные публикации из многочисленных лабораторий, в которых установлено, что в результате вирусной инфекции живых организмов (или клеток в культуре) индуцируются хромосомные или хроматидные перестройки (транслокации, делеции, фрагментации хромосом или их пульверизация), реже анеуплоидия и полиплоидия.

В конце 1980х годов американские генетики А. Спрадлинг и Дж. Рубин предложили метод мутагенеза, заключающийся в активировании перемещений мобильного Р-элемента (см. раздел 6.6.), в результате чего он может встраиваться в любой ген дрозофилы. Встройка (инсерция) мобильного элемента приводит к мутации данного гена. Таким образом по морфологическим критериям можно отобрать мутантную линию дрозофил, в которой есть инсерция ДНК известного состава, что позволяет выделить ДНК мутировавшего гена (см. раздел ...). В результате исследователи дрозофилы получили возможность выделять и клонировать ДНК любого интересующего их гена. Это открытие сделало революцию в молекулярной биологии.

Изучение мутагенного действия ионизирующих излучений показало, что у всех исследованных организмов они вызывают многочисленные генные мутации и перестройки хромосом и что частота индуцированных мутаций зависит в основном от дозы радиации (рис. 4.8. а и б).

При этом не имеет большого значения, в один ли прием дана та или иная доза или она разбита на дробные порции, разделенные во времени - мутагенный эффект в целом соответствует общей дозе облучения. При облучении не существует нижнего порога мутагенного действия (детали см. Гершензон, 1983, стр. 226-240).

Первые работы по применению рентгеновских лучей в селекции были

Табл. 4.7. Результаты селекции с применением мутагенных факторов у микроорганизмов-продуцентов некоторых антибиотиков (Из: Гершензон, 1991, стр. 94).

Антибиотик	Мутагены*	Активность (усл. ед.)	
		Исходная	Полученная
Пенициллин	Р, УФ, АИ, ЭИ	220	5200
Стрептомицин	АИ, ЭИ	250	4200
Хлортетрациклин	Р, УФ, ЭИ	600	2200
Эритромицин	УФ, ЭИ	500	2000
Альбомицин	Р	2000	12000
Олеандомицин	ЭИ	150	1500

* АИ - азотистый иприт, Р - рентгеновские лучи, УФ - ультрафиолетовые лучи, ЭИ - этиленамин.

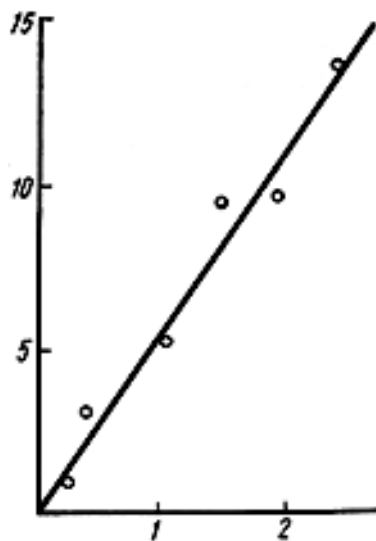


Рис. 4.8.а Прямолинейная зависимость частоты видимых мутаций у нейроспоры (по оси ординат $\times 10^{-2}$) от дозы рентгеновского облучения (по оси абсцисс $\times 10000Р$) (по данным Демерека, см. Гершензон, 1983, стр. 228)

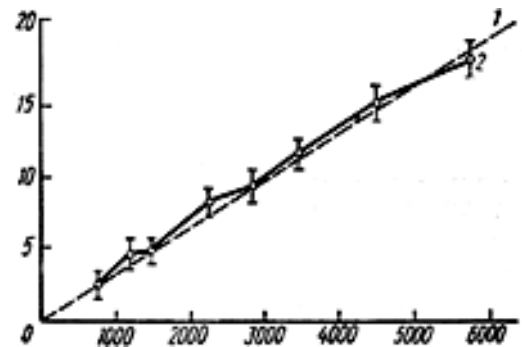


Рис. 4.8.б Зависимость частоты возникновения рецессивных сцепленных с полом мутаций у дрозофилы (по оси ординат в %) от дозы рентгеновского облучения (по оси абсцисс, Р). 1 - теоретически ожидаемые, 2 - экспериментальные данные. (По данным Тимофеева-Ресовского, см. Гершензон, 1983, стр. 227).

проведены А.А. Сапегиним и Л.Н. Делоне в конце 1920-х - начале 1930-х годов, т.е. сразу же после открытия возможности искусственной индукции мутаций. Затем такие работы развернулись и в других странах, и в настоящее время эффективность экспериментального мутагенеза общепризнана.

Наиболее заметны успехи в селекции бактерий и грибов. Здесь быстрота смены поколений и огромное число особей в каждой культуре очень ускоряет темп селекции (Табл. 4.7).

В ряде случаев удалось повысить активность продуцентов в 10-20 раз, что позволило значительно увеличить производство соответствующих антибиотиков и резко снизило их стоимость, причем это было достигнуто в очень короткие сроки.

Похожие результаты получены при использовании мутагенов в селекции микроорганизмов, продуцирующих другие биологически активные вещества. Так, активность лучистого гриба-продуцента витамина В₁₂ - повысилась в 6 раз, а активность бактерии-продуцента аминокислоты лизина - даже в 300-400 раз (Из: Гершензон, 1991, стр. 93-94).

Литература к разделам 4.1. - 4.2.

Алиханян С.И., Ильина Т.С. Мутагенное действие актинофагов. Докл. Акад. Наук СССР, 120, 423-428, 1958.

Бородин П.М. Этюды о мутациях. Москва, Знание, I-III, 1983.

Вавилов Н.И. Закон гомологических рядов в наследственной изменчивости. (В кн. Классики советской генетики,

Ленинград, Наука, 9-50, 1968.)

- Гершензон С.М. Основы современной генетики. Киев, Наукова Думка, 1-558, 1983.
- Гершензон С.М. Мутации. Киев, Наукова думка, I-III, 1991.
- Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. Москва, Высшая школа, 1-592, 1989.
- Лобашев М.Е. Генетика. Ленинград, Изд-во ЛГУ, 1-751, 1967.
- Надсон Г.А., Филиппов Г.С. О влиянии рентгеновских лучей на половой процесс и образование мутантов у низших грибов (Mucoraceae). (В кн. Классики советской генетики, Ленинград, Наука, 120-124, 1968).
- Gershenson S.M., Alexandrov Yu.N. Molecular mechanisms of mutagenicity of DNA and other natural and synthetic polynucleotides. Polymed Printing, Kiev, 1-263, 1997.
- Kilbey B.J. Charlotte Auerbach. Genetics 141, 1-5, 1995.
- Lewin B. Genes V. Oxford, New York, Tokyo, Oxford University Press. p. 75, 1994.
- Muller H.J. Artificial transmutation of the gene. Science 66, 84-87, 1927a.
- Muller H.J. The problem of genic modification. Zeitschr. ind. Abst. Vererb. Sup.-Bd. 1, 234-260, 1927b.
- Suzuki D.T., Kaufman T.C., Falk D and U.B.C. *Drosophila* Research Group. Conditionally expressed mutations in *Drosophila melanogaster*. In: The genetics and biology of *Drosophila*, vol. 1a (M. Ashburner, E. Novitski, eds.) London, New York, San Francisco, Academic Press, 208-263, 1976.

4.3. Хромосомные перестройки

4.3.1. Делеции

Делецией называют нехватку какого-то участка хромосомы. Так, если в нормальной хромосоме гены расположены в определенном порядке:

○ A B C D E F

при потере фрагмента хромосом возможны два принципиальных варианта:

○ A B E F

или

○ A B C

т.е. может быть потеряна средняя часть хромосомы (CD) или концевая (D-F).

Гетерозиготные делеции цитологически выявляются из-за наличия петли в нормальном гомологе.

○ A B D E F
○ A B C D E F
 C

Для делеций, полученных в хромосомах дрозофилы, существует определенная номенклатура, их называют: *Df(1)C-D* для первого случая, или *Df(1)D-F* для второго случая. В этой системе записи *Df* - значит делеция, (1) означает,

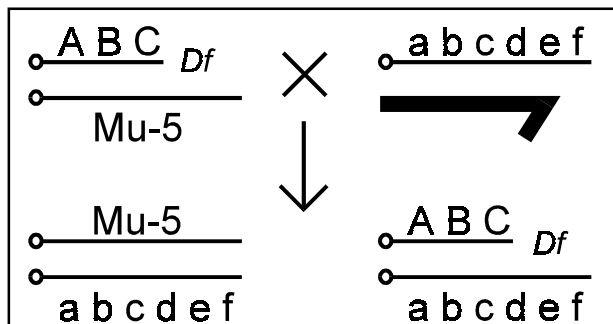


Рис. 4.9. Генетическое картирование протяженности делеции



Рис. 4.10. Картирование летальной мутации с помощью делеций

что делеция в первой хромосоме, и буквы (или цифры) после скобок - удаляемый сегмент, или фамилия автора или что-то еще.

Делеции очень удобны для картирования генов в определенных участках хромосом. Этот метод картирования генов был предложен в 1935 году, а уже в 1938 году Х. Слизинска, используя серию перекрывающихся делеций, прокартировала ген *white* в X-хромосоме дрозофилы с точностью до одного диска политенной хромосомы. Для картирования гена с помощью делеции используют следующую типовую схему скрещиваний:

Самок, гетерозиготных по делеции (*Df*) и по балансерной хромосоме *Mu-5*, скрещивают с самцом, несущим хромосому с рецессивными аллелями (**a-f**) картируемых генов. Уже в первом поколении проявляется фенотип

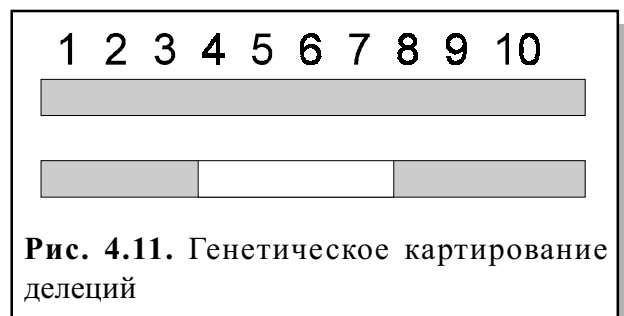


Рис. 4.11. Генетическое картирование делеций

рецессивных мутаций (**d-f**), если они локализованы в участке хромосомы, удаленном делецией (Рис. 4.9).

Как правило, делеции удаляют довольно протяженные участки хромосом, и если даже ген локализован в ее пределах, точность этого картирования невелика. Для более точного цитологического картирования гена, т. е. непосредственно в хромосоме, используют серию перекрывающихся делеций. Как это показано на ниже приведенной схеме (Рис. 4.10.).

Если ген *l*, расположенный в хромосоме без делеции, попадает в пределы делеции **1**, но не попадает в пределы делеций **2** и **3**, то он может быть картирован только между левой точкой разрыва делеции **2** и правой - делеции **3**.

Делеции можно картировать и генетически, с помощью кроссинговера. Для этого получают гетерозигот по серии мутаций в одной хромосоме и делеции в другой (Рис. 4.11.).

Если гены **1, 2, 3, 8, 9**, и **10** могут вступать в кроссинговер с хромосомой, несущей делецию, а гены **4, 5, 6**, и **7** - не могут, это означает, что последние расположены в пределах делеции. Точки разрыва делеции при этом находятся: левая - между генами **3** и **4**, правая - между генами **7** и **8**.

Аналогичным образом, с помощью кроссинговера, можно взаимно прокартировать серию перекрывающихся делеций и генов и выяснить порядок расположения тех и других.

Делеции не могут быть очень длинными, поскольку чем длиннее делеция, тем больше вероятность того, что в районе хромосомы, гомологичном

удаленному делецией, находится летальная мутация. Кроме того, отсутствие слишком протяженного фрагмента хромосомы может привести к нарушению баланса в различных генетических системах.

4.3.2. Дупликации

Дупликацией называют дополнительный наследственный материал, идентичный тому, который уже есть в геноме.

ABCDEF

(1) Нормальная хромосома

ABCDEFABC

(2) Дупликация участка **ABC** - транспозиция

ABCABCDEF

(3) Тандемная дупликация участка **ABC**

ABCDEF ABC GHI

(4) Дупликация (инсерционная транслокация)

В случае, если фрагмент дублируется (**ABC** в хромосоме 2 или 4) и переносится в пределах одной хромосомы, такие дупликации называют транспозициями. Они имеют следующую номенклатуру:

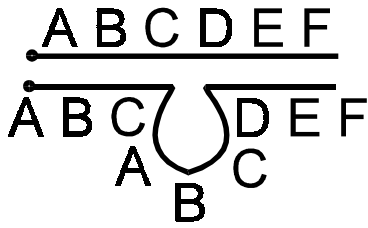
(2) $Dp(1;1) ABC$ или $Tr(1;1) ABC$
Дупликация (*Dp*) материала (**ABC**) первой хромосомы в первой же хромосоме (1;1).

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

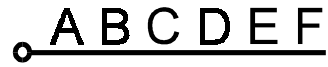
На цитологическом уровне у гетерозигот по дупликации в хромосоме, несущей дупликацию, образуется петля из дублированного материала.

4.3.3. Инверсии

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



Дупликации широко используются для “перекрытия” мутантного действия леталей или делеций. Так, возникновение летали или делеции в X-хромосоме дрозофилы будет приводить к гибели самцов, несущих эту хромосому в гемизиготном состоянии. Однако, наличие материала X-хромосомы, содержащего нормальный аллель летали, дублицированного и включенного в любую из хромосом (аутосому, X- или Y-хромосому) делает самца жизнеспособным. Он становится носителем летали в единственной X-хромосоме и нормального аллеля в дупликации, и его можно скрещивать с самками. Например, нужно посмотреть аллельны ли две летали, для чего нужно получить гетерозиготу по двум леталям. Одна X-хромосома у потомков может быть получена от самки, вторая - от самца, имеющего X-хромосому и дупликацию (Рис. 4.12.).

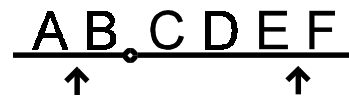


Нормальная хромосома



Парацентрическая инверсия

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



нормальная хромосома



перицентрическая инверсия

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

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

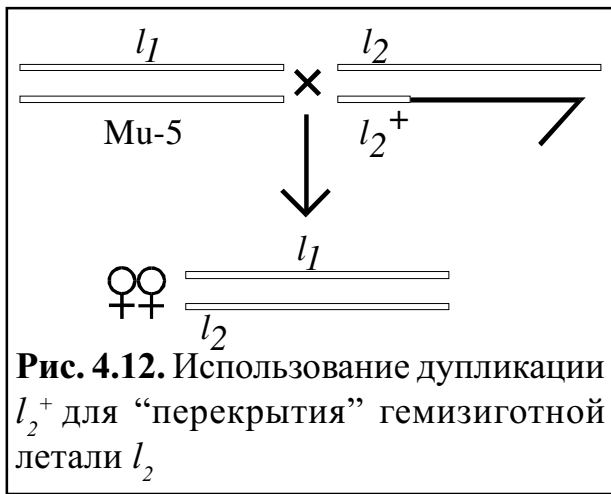
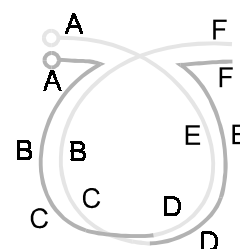


Рис. 4.12. Использование дупликации l_2^+ для “перекрытия” гемизиготной летали l_2



У гетерозигот по парацентрической инверсии (см. выше) происходит “запирание” кроссинговера следующим образом: в случае перекреста между генами **C** и **D** образуется два продукта: ацентрические и дицентрические хромосомы, т.е. без центромеры и с двумя центромерами, соответственно.



Обе комбинации летальны. Таким образом, в результате кроссинговера образуются нежизнеспособные гаметы и он не регистрируется в потомстве.

Двойной кроссинговер, произошедший в пределах инверсии восстанавливает образование гамет.

В случае перекреста между генами **D** и **E** в перичентрической инверсии получается два продукта

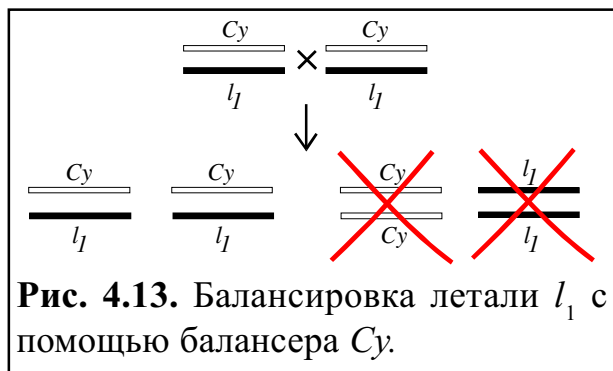
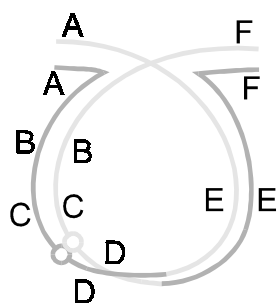


Рис. 4.13. Балансировка летали l_1 с помощью балансера Cy .

A B C D E A

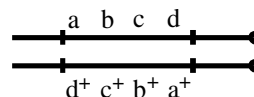
Дупликация **A** и делеция **F**

F B C D E F

Дупликация **F** и делеция **A**

Каждая из полученных хромосом несет по дупликации одного неинвертированного района хромосом и делеции другого. В результате такие гаметы нежизнеспособны и кроссоверы не выявляются. Также как в случае парацентрических, перичентрические инверсии “запирают” кроссинговер.

Поскольку кроссинговер в инвертированном участке хромосомы “заперт”, в нем могут формироваться блоки мутаций, отличные от тех, которые локализованы в гомологичном фрагменте хромосомы, но не инвертированном.



Инверсионный полиморфизм в популяциях способствует накоплению определенных мутаций под участками хромосом, перекрываемыми инверсиями (работы Ф. Добжанского - дописывать).

Хромосомы с множественными инверсиями используют при создании балансеров, т.е. линий, позволяющих поддерживать летальные мутации и мутации по плодовитости. Одним из них является уже упоминавшаяся линия **CIB**. Более надежные балансеры, т.е. с несколькими инверсиями: **Mu-5**, **Vasc**, **Vinsn** (Рис. 4.13.).

Доминантная мутация Cy (загнутые крылья, летальность) объединена с

длинной инверсией, захватывающей почти всю вторую хромосому. В потомстве от этого скрещивания выживают только мухи родительских классов, т.е. линия сбалансирована и исследуемая леталь l_1 постоянно в ней поддерживается в гетерозиготном состоянии.

Обнаружение инверсий генетическими методами. В результате скрещивания:

$y\ ct\ v\ f/+ + + + \times + + + +/Y$

гетерозигот по четырем генам, расположенным в X-хромосоме дрозофилы, в потомстве может получиться 16 классов самцов. Однако, в опыте получилось следующее:

Некроссоверы

1. $y\ ct\ v\ f$

2. + + + +

Кроссоверы

3. $y\ + + +$ 0

4. $+\ ct\ v\ f$ 0

5. $y\ ct\ + +$ +

6. $+ +\ v\ f$ +

7. $y\ ct\ v\ +$ +

8. $+ + +\ f$ +

Двойные кроссоверы

9. $y\ +\ v\ f$ 0

10. $+ \ ct\ + +$ 0

11. $y\ ct\ +\ f$ +

12. $+ +\ v\ +$ +

13. $y\ + +\ f$ 0

14. $+ \ ct\ v\ +$ 0

Тройные кроссоверы

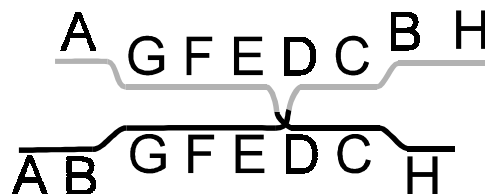
15. $+ \ ct\ +\ f$ 0

16. $y\ +\ v\ +$ 0

Совершенно очевидно, что отсутствуют кроссоверы на участке

между y и ct . Это свидетельствует о наличии инверсии в этом районе.

С.М. Гершензон предложил в 1940 году получение делеций и дупликаций в результате кроссинговера между двумя инверсиями, имеющими близко расположенные точки разрыва



Если взять гетерозиготы по двум инверсиям, то кроссинговер между ними приводит к образованию двух хромосом $A\ G\ F\ E\ D\ C\ H$ (1)

$A\ B\ G\ F\ E\ D\ C\ B\ H$ (2)

В первой из них образовалась делеция района B , во второй - дупликация этого же района.

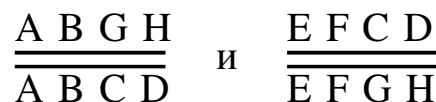
4.3.4. Транслокации

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

Две хромосомы, которые несут гены



в результате реципрокного обмена фрагментами могут образовать гетерозиготную транслокацию



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

на цитологических картах второй и третьей хромосом.

Транслокации выявляют в генетических экспериментах, если в результате скрещивания изменяется расщепление. Если скрестить самок, гомозиготных по мутациям dp (2-ая хромосома) и e (3 хромосома) с самцами, гетерозиготными по этим генам, в потомстве появляется 4 класса в соотношении 1:1:1:1

$$\frac{dp}{dp} \frac{e}{e} \times \frac{dp}{dp^+} \frac{e}{e^+}$$

↓

$$\frac{dp}{dp} \frac{e}{e} \quad \frac{dp}{dp^+} \frac{e}{e^+} \quad \frac{dp}{dp^+} \frac{e}{e} \quad \frac{dp}{dp} \frac{e}{e^+}$$

1 : 1 : 1 : 1

Если же в одном из сперматозоидов самца участок хромосомы с геном e перенесен в хромосому с геном dp , расщепление изменяется, поскольку dp и e попадают в одну гамету, а dp^+ и e^+ - в другую.

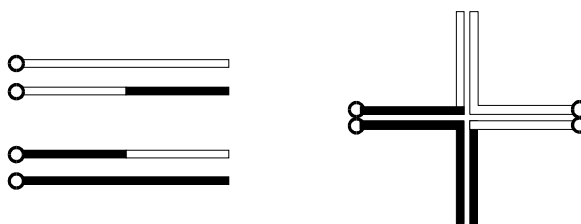
$$\frac{dp}{dp} \frac{e}{e} \times \frac{dp}{dp^+} \frac{e}{e^+}$$

↓

♀ \ ♂	$\frac{dp}{dp} \frac{e}{e}$	$\frac{dp^+}{dp^+} \frac{e^+}{e^+}$
$\frac{dp}{dp} \frac{e}{e}$	$\frac{dp}{dp} \frac{e}{e}$	$\frac{dp^+}{dp^+} \frac{e^+}{e^+}$
	1	1

1 : 1

Цитологически транслокации выглядят в виде креста.



Литература

Гершензон С.М. Мутации. Киев, Наукова думка, 1-11, 1991.

Инге-Вечтомов С.Т. Генетика с основами селекции. Москва, Высшая школа, 1-592, 1989.

Лобашев М.Е. Генетика. Ленинград, Изд-во ЛГУ, 1-751, 1967.

Roberts P.A. The genetics of chromosome aberration. In: The genetics and biology of *Drosophila*, vol. 1a, London, New York, San Francisco; Academic Press, pp. 67-184, 1976.

4.4. Полиплоидия

Явление изменения числа хромосом в клетке называют полиплоидией. (см. более подробно - Лобашев, 1967, с. 349).

Некоторые определения: гаплоидным (n) набором хромосом называют такой набор, в котором из каждой пары гомологичных хромосом представлена только одна. Он несет в себе часть наследственной информации родителей. Совокупность генов в гаплоидном наборе называют геномом. Полиплоидия возникает в следующих случаях:

1. Неравное расхождение хромосом к полюсам в анафазе.
2. Деление ядра без деления клетки.
3. Удвоение хромосом без их разделения в силу того, что центромеры утрачивают свойство взаимного отталкивания.

Организмы, у которых произошло умножение целых гаплоидных наборов,

Табл. 4.8. Полиплоидные ряды у покрытосеменных растений (из: Гершензон, 1991, стр. 86)

Род	Основное гаплоидное число хромосом	Число хромосом у видов данного рода
Пшеница	7	14, 28, 42
Пырей	7	14, 28, 42, 56, 70
Овес	7	14, 28, 42
Роза	7	14, 21, 28, 35, 42, 56, 70
Земляника	7	14, 28, 42, 56, 70, 84, 98
Люцерна	8	16, 32, 48
Сахарный тростник	8	48, 56, 64, 72, 80, 96, 112, 120
Свекла	9	18, 36, 54, 72
Хризантема	9	18, 27, 36, 45, 54, 63, 72, 81, 90
Щавель	10	20, 40, 60, 80, 100, 120, 200
Хлопчатник	13	26, 52

называют собственно полиплоидами или эуплоидами. Полиплоиды, у которых число хромосом не является кратным гаплоидному, называют гетероплоидами или анеуплоидами. Если организм имел $n=4$ хромосомам, $2n=8$, то тетраплоид имеет 16 хромосом. Если диплоид был гомозиготным, тетраплоид тоже будет гомозиготой. Если диплоид был гетерозиготным, тетраплоид - тоже гетерозиготный.

Полиплоидизация может возникать в результате митоза - это соматическая полиплоидия.

Если удвоение геномов происходит в первом делении зиготы - такая полиплоидия называется мейотической,

все клетки зародыша будут полиплоидными.

Г. Винклер (1916) - впервые описал полиплоиды томатов и паслена. К настоящему времени установлено, что 1/3 всех покрытосеменных растений являются полиплоидами. Группа родственных видов, у которых наборы хромосом составляют ряд возрастающего кратного увеличения числа хромосом, называется полиплоидным рядом, например, род *Triticum*:

T. monococcum $2n = 14$

T. durum (твердая) $2n = 28$

T. aestivum (мягкая) $2n = 42$

Таким образом, основное число хромосом или наименьшее гаплоидное число в полиплоидном ряду, у пшениц составляет 7, а *T. monococcum* называют диплоидом, *T. durum* тетраплоидом и *T. aestivum* гексаплоидом.

Примеры полиплоидных рядов у некоторых растений представлены в табл. 4.8.

Соматическая полиплоидия распространена у всех видов, а зиготическая - главным образом у растений. У животных она встречается у червей (земляных и аскарид), а так же очень редко у некоторых амфибий.

4.4.1. Автополиплоидия

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

Особенности мейоза автополиплоидов. В норме, у диплоидов, в профазе мейоза образуются биваленты, у тетраплоида в профазе кроме бивалентов образуются

триваленты, униваленты и квадрилваленты. У диплоида **Aa** (2n) образуются гаметы **A** и **a** в соотношении 1:1. У тетраплоида **AAaa** (4n) расхождение гомологичных хромосом возможно в соотношениях 2:2, 3:1; 1:3, 4:0; 0:4.

Автотетраплоид, гетерозиготный по аллелям **AA/aa** образует три типа гамет в отношении **1AA:4Aa:1aa**.

	1AA	4Aa	1aa
1AA	1AAAA	4AAAAa	1AAaa
4Aa	4AAAAa	16AAaa	4Aaaa
1aa	1AAaa	4Aaaa	1aaaa

Расщепление вместо 3:1 в F_2 , будет 35:1, т.е. при моногибридном скрещивании вероятность появления гомозиготных рецессивных форм во много раз ниже, чем у диплоидов. Поэтому селекционеру отбор по признакам рациональнее вести на низком уровне пloidности. Кроме правильного расхождения хромосом в мейозе у автотетраплоида возможно также расхождение хромосом в соотношении 3:1 и 4:0. При этом возникнут гаметы **AAa** и **a**, **Aaa** и **A**, а также **AAaa** и **0**. Часть таких гамет



Рис 4.9. Диплоидный (а), триплоидный (б) и тетраплоидный (в) арбузы (Из: Гершензон, 1991, стр. 101)

нежизнеспособна. Тетраплоиды чаще всего имеют большую вегетативную массу (листья, пыльники, семена). Увеличены размеры клеток (рис. 4.9.).

Однако, может резко уменьшиться плодовитость (до 5% от нормы) из-за нарушения расхождения поливалентов в мейозе.

В результате скрещивания тетраплоида с диплоидом получается триплоид. Эти растения крупнее и мощнее, чем растения с кратными числами хромосом (например, сахарная свекла), но полностью стерильные. В лаборатории полиплоидии ИЦиГ СО АН под руководством А.Н. Луткова к середине 60-х годов было создано несколько сортов триплоидной сахарной свеклы: “Кубанский полигибрид 9”. Районирован в 1964 году по Краснодарскому краю. Сорт превысил стандартные диплоидные сорта по содержанию сахара на 8,8 - 10,6 ц/га (15% прибавки урожая). Ареал занимает до 250 тыс. га, что составляет около 80% посевных площадей.

“Первомайский полигибрид 10” получен от скрещивания Ялтушковской односеменной (4n) с Первомайской (2n). В 1969 году он занимал 200-250 тыс. га. Превышение по содержанию сахара на 2-12 ц/га, у растений большая устойчивость к болезням и вредителям, односемянность.

“Киргизский полигибрид 18”. Распространен в Киргизии, где занимает 40-50 тыс. га, превышение над стандартом по содержанию сахара - 6,6 ц/га (по данным из брошюры В.К. Шумного, 1983).

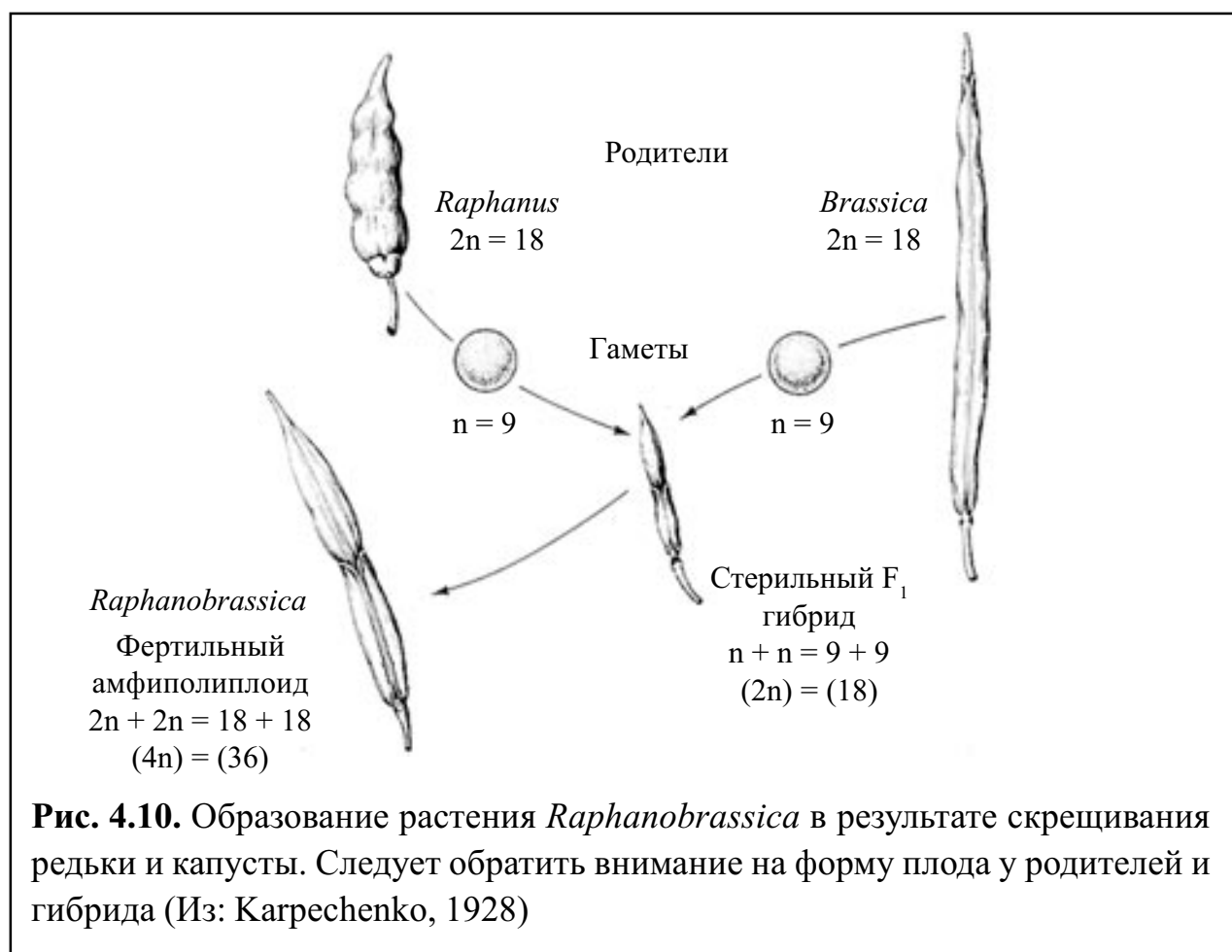


Рис. 4.10. Образование растения *Raphanobrassica* в результате скрещивания редьки и капусты. Следует обратить внимание на форму плода у родителей и гибрида (Из: Карпеченко, 1928)

Недостаток этих гибридов заключается в том, что в результате скрещивания тетра- и диплоидов в потомстве получается только около 55% триплоидов. Тем не менее, экономический эффект от их внедрения в производство перекрыл расходы, связанные со строительством Новосибирского Академгородка к началу 1970-х годов.

4.4.2. Аллополиплоидия (амфиполиплоидия)

Полиплоиды, возникающие на основе умножения разных геномов, называются аллополиплоидами геномов, протекание мейоза у аллополиплоидов имеет ряд особенностей. Например, совмещаются геномы S (рожь) и T (пшеница). У гибрида

будет два генома - T и S - по 7 хромосом в каждом. В мейозе образуются униваленты, поскольку в наборах хромосом одного вида нет гомологов с хромосомами другого вида, т.е. в мейозе будет 14 унивалентов. В анафазе они будут беспорядочно расходиться к полюсам. Гаметы могут иметь от 0 до 14 хромосом ($7T + 7S$). Гаметы, имеющие 14 хромосом, называются нередуцированными. При объединении нередуцированных гамет образуется зигота с удвоенным набором хромосом каждого вида - аллотетраплоид. Он оказывается фертильным.

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

Г.Д. Карпеченко использовал в скрещиваниях два вида из разных родов - *Brassica oleacea* (капуста) и *Raphanus sativus* (редька). У обоих видов диплоидное число хромосом $2n=18$ (рис. 4.10.). Гибрид имел 18 хромосом, был мощным, сильно цвел, но семян не образовывал. Отдельные гаметы были нередуцированными, т.е. имели по 9R и 9B хромосом. От них получились устойчивые растения, которым автор дал новое видовое название - Рафанобрассика (детали см. у Лобашева, 1967, стр. 360-363).

Аллополиплоидия широко распространена в природе. Известны многие полиплоидные виды пшеницы. *Triticum aestivum* (мягкая пшеница) является основным хлебным растением мира (90% мирового производства). Она имеет в составе $2n=42$ хромосомы. Другие пшеницы, например *T. durum* (твердая пшеница) имеет $2n=28$ хромосом. Пшеница однозернянка *T. monococtum* имеет 14 хромосом.

В 1913 году А. Schultz разделил виды, входящие в род *Triticum* на три группы: однозернянки, полбы и спельты. Т. Sakamura (1918) и N. Sax (1922) обнаружили, что однозернянки имеют в соматических клетках 14 хромосом, пшеницы группы полбы - 28, а спельты - 42 хромосомы. При исследовании как диких, так и культурных видов пшениц было найдено, что основное число хромосом в роде *Triticum*, $x=7$. В результате скрещивания *T. monococtum* (группа однозернянок) с *T. turgidum* (группа полбы) в мейозе у гибрида было найдено семь бивалентов и семь унивалентов. Таким образом, оказалось, что один геном *T. turgidum* имеет

гомологию с геномом *T. monococtum* (гомологичные хромосомы разных видов называют гомеологичными). Эти геномы назвали символом **A**. Вторым геном *T. turgidum* назван геном **B**. Пшеницы-однозернянки имеют два генома **A**, (т.е. **AA**), а пшеницы-полбы по два генома **A** и **B** (т.е. **AABB**).

Из каких компонентов состоят геномы 42-хромосомных мягких пшениц-спельты?

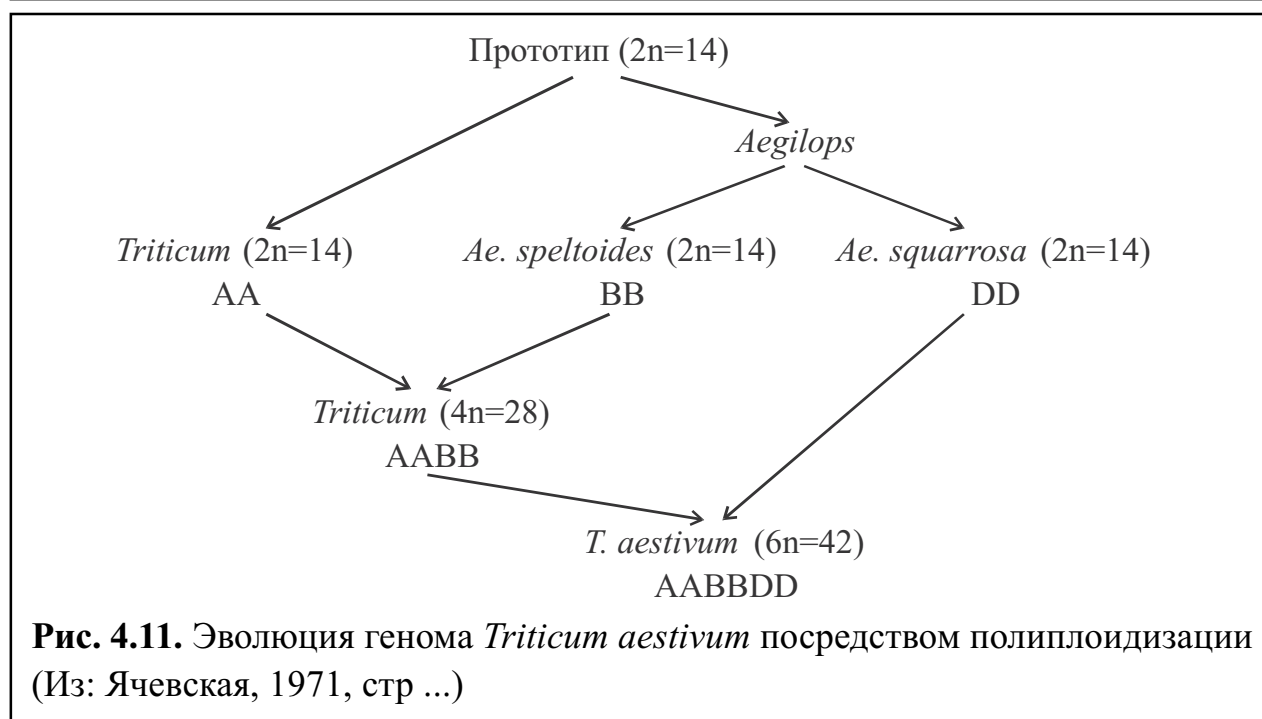
При анализе мейоза у гибридов *T. spelta* × *T. monococtum* (геном **AA**) обнаружили образование семи бивалентов, что означает наличие геномов **AA** в составе генома спельты.

Последующий анализ показал, что *T. monococtum* получила геном **A** от *T. thaoudar* - предковой формы однозернянок.

В скрещиваниях пшениц группы полбы (**AABB**) с видами группы спельты в мейозе найдено образование 14 бивалентов и 7 унивалентов. Таким образом было установлено, что *T. spelta* имеет два общих генома с пшеницами группы полбы (**A** и **B**) и еще один, отличный от них геном **D**. Значит, спельты имеют геномную формулу **AABBDD**. Очень похожим на пшеницы оказался род *Aegilops*. Путем анализа многочисленных скрещиваний выяснили, что источником генома **D** в *T. aestivum* является *Aegilops squarrosa*.

Геном **B** у видов пшеницы группы полбы был также получен от эгилопса, от *Ae. speltoides*.

Таким образом, эволюция генома *T. aestivum* посредством полиплоидизации может быть представлена на рис. 4.11.



Полиплоидия используется селекционерами с целью получения межвидовых гибридов и их закрепления (пшенично-пырейные гибриды?).

4.4.3. Искусственное получение полиплоидов

Все факторы, влияющие на митоз и мейоз могут вызвать полиплоидию: изменение температуры, влияние радиации, действие наркотиков, механические воздействия - пасынкование, декапитация. Особенно популярным является колхицин - алкалоид, выделяемый из растения безвременника осеннего - *Colchicum autumnale*. Колхицином обрабатывают точки роста растений, или инъектируют его животным в водном растворе.

Колхицин парализует механизм расхождения хромосом к полюсам, но не препятствует их репродукции.

4.4.4. Анеуплоидия

К. Бриджес (1916) открыл явление нерасхождения хромосом (см. раздел 2.7.), в результате чего обе X -хромосомы отходят либо в яйцеклетку (образуется гамета XX) или в направительное тело (гамета 0). При оплодотворении яйцеклеток XX и 0 спермиями, несущими X или Y хромосому, образуются самки XXX , XXY и самцы $X0$. Все они имеют нормальный диплоидный набор аутосом. В мейозе у этих особей наиболее вероятно образование анеуплоидов из-за нарушения расхождения хромосом.

Организм с набором $2n - 1$ называют моносомиком,

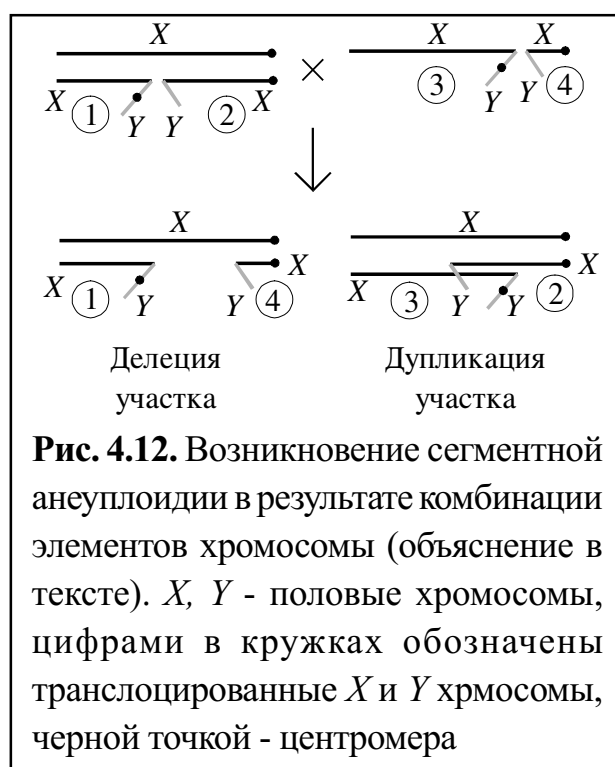
$2n + 1$ - трисомиком,

$2n + 2$ - тетрасомиком,

$2n + 3$ - пентасомиком,

$2n - 2$ - нуллисомиком.

Американский ученый Е. Сирс (E. R. Sears) в 1954 году после 15 лет работы создал на базе сорта пшеницы "Чайниз



Спринг” коллекцию нуллисомиков, моно-, три- и тетрасомиков.

У других организмов, у которых в составе генома нет дублирующих геномов, как у пшеницы, потеря целой хромосомы, т.е. образование нуллисомиков, почти всегда летальна. Летальны также потери больших кусков хромосом. У дурмана дополнение одной хромосомы ведет к изменению формы семенной коробочки (см. Лобашев, 1967, стр. 369-373).

У животных анеуплоиды жизнеспособны, как правило, только в том случае, если анеуплоидия затрагивает половые хромосомы. Например, у мышей и человека жизнеспособны женские особи $X0$ - моносомики, или особи мужского пола XXY - трисомики по половым хромосомам, пентасомики $XXXXX$ - женские особи. Животные-анеуплоиды по аутосомам, как правило,

нежизнеспособны. Среди исключений - трисомик по хромосоме 21 у человека. Он жизнеспособен, но отягощен синдромом Дауна (Из: Тихомирова, 1990, стр. 162).

4.4.5. Сегментальная анеуплоидия у дрозофилы

У дрозофилы получено около 300 транслокаций между X и Y, а также между аутосомами и Y-хромосомой. У этих особей в геноме можно выделить 3 элемента (Рис. 4.12.): неповрежденная X-хромосома, фрагмент дистальной части X-хромосомы и Y-хромосома (1 на Рис. 4.12.), фрагмент Y-хромосомы и проксимальная часть X-хромосомы (2 на Рис. 4.12.). В другой линии точка разрыва может быть дистальнее или проксимальнее (элементы 3 и 4 на Рис. 4.12.).

В результате скрещивания двух этих линий потомство представлено несколькими классами. При этом комбинация элементов 1 и 4 дает делецию, а комбинация 2 и 3 - дупликацию. Таким образом, в результате одного скрещивания в потомстве один и тот же сегмент хромосомы дважды представлен в анеуплоидном состоянии: в одной и трех дозах.

4.4.6. Гаплоидия

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

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

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

1. У гаплоидов проявляются рецессивные гены, т.к. их не прикрывают доминантные аллели.

2. Гаплоиды по внешнему виду, как правило, сходны с соответствующими диплоидными организмами, но мельче их.

3. Гаплоиды перекрестноопылителей маложизнеспособны в отличие от гаплоидов самоопылителей.

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

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

В гаплоидных тканях растений можно улавливать полезные и устранять летальные рецессивные соматические мутации. (см. Лобашев, 1967, стр. 374-375, Мюнтцинг, 1967, стр. 416).

4.5. Системные мутации

Иногда выделяют категорию системных мутаций. В 1940 г. Р. Гольдшмидт предложил называть так структурные перестройки хромосом, связанные с радикальными изменениями во всей системе клеточных реакций.

При системных мутациях не изменяется ни генный состав, ни линейная структура хромосом, ни число хромосом. Системные мутации возникают в результате пространственной реорганизации интерфазных хромосом в ядре за счет изменения хромосомно-мембранных взаимоотношений (см. Стегний, 1993, стр. 48; Л. Стегний, 1996).

Литература к разделу 4.4 - 4.5

- Гершензон С.М. Мутации. Киев, Наукова думка, 1-112, 1991.
- Жуковский П.М. и Хвостова В.В. (редакторы). Цитогенетика пшеницы и ее гибридов. Москва, Наука, стр. 1-243, 1971.
- Лобашев М.Е. Генетика (издание второе). Ленинград, Издво ЛГУ, 1-751, 1967.
- Мюнтцинг А. Генетика, общая и прикладная. Москва, Мир, стр. 1-610, 1967.
- Стегний В.Н. Архитектоника генома, системные мутации и эволюция. Новосибирск, Изд-во Новосибирского Университета, стр. 1-110, 1993.

Стегний В.Н. Проблема системных мутаций. Генетика. т. 32, N 1, 14-22, 1996.

Шумный В.К. (редактор). Генетика - селекции растений. Новосибирск, Ин-т цитологии и генетики, стр. 1-34, 1983.

Ячевская Г.Л. Геномный состав мягкой пшеницы. в кн. Цитогенетика пшеницы и ее гибридов, Москва, Наука, 7-29, 1971.

Karpechenko G.D. Z. Indukt. Abst. Vererb. V. 48, 27, 1928.

4.6. Ненаследственная изменчивость

Исследователи давно заметили, что многие различия между особями находятся в большой зависимости от условий окружающей среды. Даже при совершенно тождественном генотипе два организма могут быть фенотипически несхожими, если они в течение своего развития по-разному питались, находились при разной температуре или влажности, болели разными болезнями.

Такие фенотипические различия, вызываемые внешними факторами у одинаковых в наследственном отношении организмов, называются модификациями.

Сведения о модификациях требуются прежде всего для понимания того, как происходит реализация генетической информации, поскольку формирование организма определяется не только генами, но и разнообразными воздействиями внешней среды, в которой развивался организм.

Примеры модификаций широко известны и многочисленны.

У морского червя *Bonellia viridis*, у которого самка и самец имеют одинаковый генотип, развитие пола целиком зависит от условий существования (см. раздел 13).

Морфология листьев у водяного лютика и стрелолиста зависит в какой среде, воздушной или подводной, они развиваются (рис. 4.13.).

Если надземную часть стебля картофеля искусственно лишить доступа света, на ней развиваются клубни, висящие в воздухе (рис. 4.14.). У камбалы, ведущей донный образ жизни, верхняя поверхность тела темная, что делает ее незаметной для приближающейся к ней добычи, а нижняя поверхность тела светлая. Но если аквариум сделан со стеклянным дном и освещается не сверху,

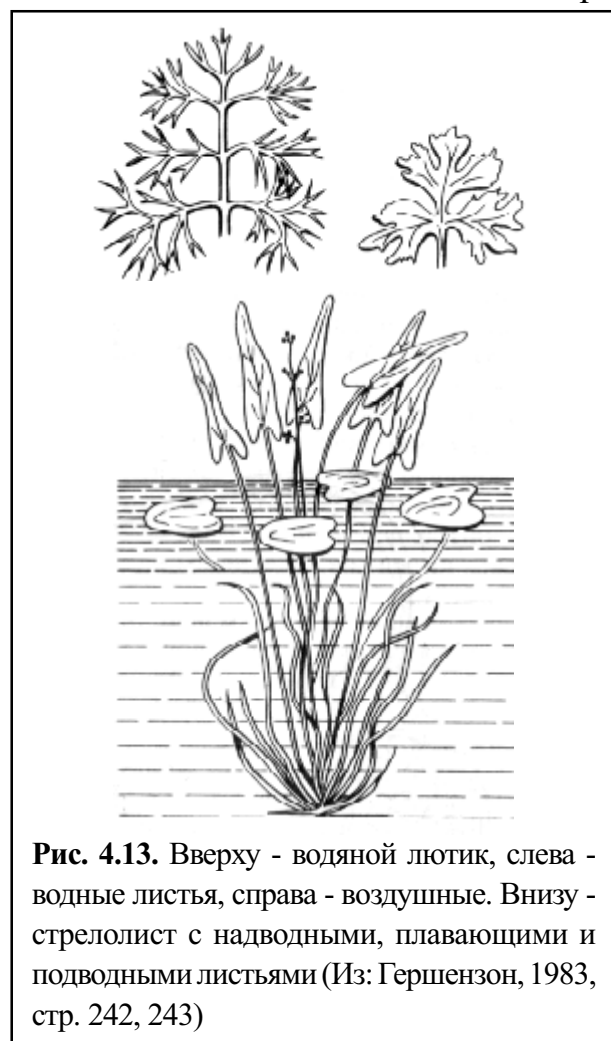


Рис. 4.13. Вверху - водяной лютик, слева - водные листья, справа - воздушные. Внизу - стрелолист с надводными, плавающими и подводными листьями (Из: Гершензон, 1983, стр. 242, 243)

а снизу, то темной становится нижняя сторона тела (Гершензон, 1983, стр. 248; Инге-Вечтомов, 1989, стр. 442).

Кролики горностаевой породы имеют белый цвет тела, кроме конца морды, лап, хвоста и ушей. Если выбрить участок белых волос, например, на спине и держать при пониженной температуре ($0-1^{\circ}\text{C}$), то на выбритом месте отрастает черная шерсть. Если выбрить часть черных волос и поместить кролика в условия повышенной температуры, то вновь отрастает белая шерсть.

Связано это с тем, что для каждого участка тела характерен свой уровень кровообращения и соответствующее варьирование температуры тела, в зависимости от чего формируется или деградирует черный пигмент - меланин (рис. 4.15.). Генотип при этом остается одинаковым. (Лобашев, 1967, стр. 569).



Рис. 4.14. Клубни картофеля, образующиеся над землей при затенении стебля (Из: Гершензон, 1983, стр. 248)



Рис. 4.15. Карта температурных порогов пигментации у кролика (Из: Гершензон, 1983, стр. 257)

У модификаций описаны следующие свойства:

1. Степень выраженности модификации пропорциональна силе и продолжительности действия на организм вызывающего модификацию фактора. Эта закономерность коренным образом отличает модификации от мутаций, особенно от генных.
2. В подавляющем большинстве случаев модификация представляет собой полезную, приспособительную реакцию организма на тот или иной внешний фактор. Это можно видеть на примере почти всех перечисленных выше и многих других модификаций микробов и человека.
3. Адаптивными бывают только те модификации, которые вызываются обычными изменениями природных условий, множество раз встречавшимися особям данного вида на протяжении его прошлой эволюционной истории. Если же организм попадает в необычные обстоятельства, с которыми его предкам

сталкиваться не приходилось, то возникают модификации лишённые приспособительного значения.

4. Не имеют приспособительного значения (а нередко представляют даже настоящие уродства) модификации, вызываемые экстремальными экспериментальными воздействиями, особенно химическими и физическими факторами, с которыми организм не сталкивается в природе. Индуцированные таким образом модификации часто называют *морфозами*. Если действовать на личинок или куколок дрозофилы рентгеновскими или ультрафиолетовыми лучами, а также предельно переносимой температурой, то у развивающихся мух наблюдаются разнообразные морфозы, характер которых зависит от индуцирующего фактора и его интенсивности, а также от стадии развития организма в момент воздействия. Некоторые из этих морфозов очень похожи на изменения, вызываемые мутациями известных генов. Так, под влиянием теплового шока, которому подвергались предкуколки и куколки, были получены мухи с закрученными кверху крыльями, с вырезками на крыльях, с расставленными крыльями, с крыльями малых размеров, фенотипически неотличимые от мух нескольких мутантных линий дрозофилы (опыты Митчелла?). Такие модификации, напоминающие проявление известных генов, получили название *фенокопий*.

5. Варьирование степени стойкости модификаций. В отличие от высокой константности мутаций, модификации обладают разной степенью стойкости. Многие из них обратимы, т.е. возникшее

изменение постепенно исчезает, если устранено вызвавшее его воздействие. Так, загар у человека проходит, когда кожа перестаёт подвергаться инсоляции, объём мышц уменьшается после прекращения тренировки и т.д.

Лишь очень редко модификация затрагивает, тоже постепенно сходя на нет, ряд поколений, но поколений не половых, а получающихся при вегетативном или партеногенетическом размножении. Такие *длительные модификации* описаны например, у инфузорий-туфельек. Вначале они выдерживали концентрацию мышьяковистой кислоты не выше 1,1%. Однако, переводя их во все более крепкие растворы, удалось добиться, что они стали переносить даже 5% концентрацию яда. После прекращения воздействия, устойчивость туфельек к мышьяковистой кислоте медленно снижалась, но только через 10 с половиной месяцев она опустилась до исходного уровня, т.е. модификация исчезла лишь приблизительно за 600 вегетативных поколений.

6. Ненаследственный характер модификаций. В отличие от мутаций, модификации не передаются по наследству. Это положение наиболее остро обсуждалось на протяжении всей истории человечества. Полагали, что наследоваться могут любые изменения организма, как врожденные, так и приобретенные в течение жизни. Даже Дарвин признавал возможность наследования некоторых модификационных изменений (Из: Гершензон, 1983, стр. 246-251).

Первый серьёзный удар представлению о наследовании

приобретенных признаков нанес А. Вейсман.

Иллюстрируя положение о модификациях, А. Вейсман поставил следующий опыт, доказывающий ненаследование приобретенных признаков. На протяжении 22 поколений он отрубал белым мышам хвосты и скрещивал их между собой. В общей сложности было обследовано 1592 особи и ни разу не было обнаружено укорочения хвоста у новорожденных мышат. В подобном эксперименте, результаты которого были опубликованы в 1913 году, в сущности не было необходимости (Инге-Вечтомов, 1989, стр. 440), поскольку события, аналогичные экспериментам Вейсмана часто встречаются и в обычной жизни людей. “Результаты преднамеренных повреждений у человека, сделанные из ритуальных или “эстетических” соображений - обрезание, протыкание ушей, губ, носовой перегородки, удаление зубов, уродование ступней, черепа и т.д., как известно не наследуются” (Бляхер, 1971, стр.98).

В России в 1930-е - 1950-е годы получили широкое распространение ошибочные утверждения Лысенко и его последователей о наследовании “приобретенных признаков”, т.е. соматических изменений, возникающих в течение жизни особи под влиянием факторов среды, а затем способных адекватно передаваться ее потомкам, т.е. проявляться у них в таком же виде, как у родителя, даже без действия этих факторов.

Множество тщательных опытов, проведенных на разных организмах,

показало ненаследуемость модификаций, и исследования такого рода представляют теперь лишь исторический интерес (Из: Гершензон, 1983, стр. 251-256; см. также: Лобашев, 1967, стр. 570-574).

В наше время Ф. Криком сформулирована т.н. “центральная догма молекулярной биологии” (см. раздел...), согласно которой перенос информации возможен только от генетического материала к генным продуктам - белкам, но не в обратном направлении.

Норма реакции. Фенотип формируется за счет взаимодействия двух факторов: генотипа и внешней среды.

Свойство данного генотипа обеспечивать в определенных пределах изменчивость онтогенеза в зависимости от меняющихся условий среды, называют нормой реакции. Иначе говоря, амплитуда возможной изменчивости в реализации генотипа выражает норму реакции.

Норму реакции наблюдать лучше всего у организмов с одинаковым генотипом, например у вегетативно размножающихся растений и однояйцевых близнецов (см. раздел 4.7.). В этом случае можно выявить норму реакции генотипа в наиболее “чистом” виде (Лобашев, 1967, стр. 574-579).

Полностью охарактеризовать норму реакции, присущую тому или иному генотипу, практически невозможно, т.к. для этого пришлось бы изучить как изменяется фенотип особей данного генотипа во всех разнообразных условиях среды, в каких они могут оказаться. Но более частные проявления нормы реакции нередко необходимо знать. В селекции, направленной на создание новых или

совершенствование существующих форм полезных человеку организмов, постоянно возникает потребность установить различия в реакции тех или иных сортов возделываемого растения на качество почвы, сроки посева, наличие удобрений (Гершензон, 1983, стр. 256-258).

Какова генетическая обусловленность нормы реакции? Некоторые из факторов, способные обеспечить варьирование признаков в пределах нормы реакции, можно перечислить:

1. Полигенная детерминация признака и реакции организма.
2. Плейотропность действия гена.
3. Зависимость проявления мутации от условий среды.
4. Гетерозиготность организма, вследствие чего у некоторых генов могут изменяться отношения доминирования.
5. Взаимодействие генов, которое происходит на уровне генных продуктов - субъединиц белковых молекул.
6. Альтернативные пути развития в системе онтогенеза и биосинтезов в клетке. Блокирование одного пути компенсируется другим (Из: Лобашев, 1967, стр. 579).

Литература к разделу 4.6.

- Бляхер Л.Я. Проблема наследования приобретенных признаков. 1-98, 1971.
- Гершензон С.М. Основы современной генетики. Киев, Наукова Думка, стр. 1-558, 1983.
- Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. Москва, Высшая школа, 1-592, 1989.

Лобашев М.Е. Генетика. Ленинград, изд-во Ленинградского ун-та, 1-751, 1967.

4.7. Близнецы

В 1875 году Ф. Галтон предложил использовать метод анализа близнецов для разграничения роли наследственности и среды в развитии различных признаков у человека.

Существуют два типа близнецов. Близнецы одного типа ничем не отличаются от обычных детей, родившихся при разных беременностях. Такие дети называются неидентичными близнецами. Они появляются из двух разных яйцеклеток, оплодотворенных независимо двумя разными спермиями. Близнецы второго типа исключительно похожи друг на друга. Эти близнецы всегда одного пола. Такие дети получили название идентичных близнецов (Рис. 4.16).

Причина их поразительного сходства заключена в том, что идентичные близнецы имеют совершенно одинаковый генотип. Идентичные близнецы исходно развиваются из одной яйцеклетки, которая после ее оплодотворения одним спермием делится на два бластомера, эти два бластомера разъединяются, и каждый из них дает начало отдельному эмбриону. Генетическая информация, внесенная в оплодотворенное яйцо ядрами яйцеклетки и спермия, благодаря митозу переходит в оба бластомера, которые развиваются затем как два зеркально подобных изображения. В результате можно выяснить роль генотипа и среды,



Рис. 4.16. Идентичные близнецы (Лоис и Луиз). Две девочки были разделены родителями в возрасте 8 дней и воспитывались порознь. За исключением кратких встреч они не общались друг с другом до поступления в колледж в возрасте 18 лет (Из: Srb et al., 1965, стр. 518)

а также какова норма реакции у одинаковых генотипов (Дубинин, 1970, стр. 402-403).

Иногда идентичные близнецы не разделяются полностью, а рождаются соединенными друг с другом; это так называемые *сиамские близнецы*. Встречаются всевозможные степени соединения, от почти полного разделения до почти полного слияния, когда разделенными остаются только головы или ноги. Иногда два близнеца различаются по величине тела и по степени развития: один может быть вполне нормальным, а другой - лишь частично сформировавшимся паразитом, прикрепленным к первому (Вилли, 1966, стр. 477).

Внешнее сходство или различие близнецов не всегда является абсолютно надежным для решения вопроса о том являются они монозиготными или дизиготными. В качестве дополнительных методов используют исследования плаценты и метод трансплантации тканей.

Установлено, что каждый из дизиготных близнецов имеет свои собственные оболочки - амнион и хорион, хотя при очень близкой имплантации зигот две плаценты могут срастись. Значительная часть монозиготных близнецов также имеет два хориона, два амниона, а некоторые имеют и по две плаценты. Все монохорионные близнецы являются однойцевыми, а около 70% однойцевых близнецов имеют один хорион.

При определении типа зиготности используют также признаки, контролируемые одним геном, такие как группы крови и группы белков сыворотки.

Последней "инстанцией", куда можно апеллировать при решении вопроса о типе зиготности, является трансплантация кожи. У монозиготных близнецов реципрокные трансплантанты приживаются, а у дизиготных - отторгаются (Из: Маккьюсик, 1967, стр. 121-122).

Статистическое изучение большого материала показывает, что однойцевые близнецы встречаются примерно в 25% от

общего числа двоен. На 1000 родов в среднем приходится 2-4 однояйцевых пар близнецов.

В основе использования близнецов обоих типов для выяснения соотносительной роли генотипа и среды в реализации генетической информации лежат следующие соображения: 1. Поскольку однояйцевые близнецы имеют одинаковые генотипы, очевидно, что всякое несходство членов пары вызывается либо влиянием внутриутробной

жизни, либо условиями, при которых протекало развитие близнецов после рождения. 2. Разнояйцевые близнецы обладают тем достоинством для генетических исследований, что на обоих членов пары одинаково действуют такие факторы, как возраст матери и число предыдущих родов. Поэтому в генетических исследованиях на близнецах необходимо сравнительно изучать оба их типа - и однояйцевых, и разнояйцевых. Только так можно оценить как влияние разных условий

Табл. 4.9. Конкордантность некоторых признаков человека у однояйцевых близнецов (Из: Гершензон, 1983, стр. 511)

Признаки	% конкордантности	
	У однояйцевых близнецов	У разнояйцевых близнецов
Нормальное развитие		
Группы крови	100	64
Форма бровей	100	51
Цвет глаз	99,5	28
Цвет волос	97	23
Папиллярные линии кистей рук	92	40
Патология		
Косолапость	23	2
Грыжа спинного мозга	77	33
Синдром Дауна	89	7
Рахит	88	22
Паралитический полиомиелит	36	6
Корь	95	87
Скарлатина	84	47
Дифтерит	50	38
Рак	16	14
Эпилепсия	67	3
Слабоумие	91	53
Шизофрения	80	13
Маниакально-депрессивный психоз	77	19

среды на одинаковые генотипы, так и проявление разных генотипов в одинаковых условиях среды.

Особую ценность для генетики имеют случаи, когда пара однояйцевых близнецов по тем или иным причинам оказывается разлученной в раннем детстве и воспитывается в разных условиях.

Если изучаемый признак проявляется у обоих близнецов пары, это называется конкордантностью, если же только у одного из них - то дискордантностью (Табл. 4.9).

Сравнение данных, приведенных в таблице, позволяет составить представление о соотносительной роли наследственности и среды. Для оценок этих влияний предложен ряд формул, дающих однако лишь приблизительную оценку. Ниже приведена одна из них:

$$\frac{H}{C} = \frac{(100-b) - (100-a)}{100-a},$$

где **H** - значение наследственности, **C** - значение среды.

a - % конкордантности у однояйцевых близнецов,

b - % конкордантности у разнаяйцевых близнецов одинакового пола.

Эта формула дает следующие результаты обработки некоторых данных таблицы 4.9.

$$\text{Косолапость } \frac{H}{C} = \frac{98 - 77}{77} = 0,27$$

$$\text{Грыжа спинного мозга } \frac{H}{C} = \frac{67 - 23}{23} = 1,91$$

$$\text{Синдром Дауна } \frac{H}{C} = \frac{93 - 11}{11} = 7,45$$

$$\text{Дифтерит } \frac{H}{C} = \frac{62 - 50}{50} = 0,24$$

$$\text{Корь } \frac{H}{C} = \frac{13 - 5}{5} = 1,60$$

$$\text{Скарлатина } \frac{H}{C} = \frac{53 - 16}{16} = 2,31$$

На основании этих данных очевидно, что косолапость определяется, главным

образом, влиянием среды. В возникновении синдрома Дауна преобладающее значение имеет наследственность, а грыжа спинного мозга занимает промежуточное положение (Из: Гершензон, 1983, стр. 510-512).

[Дополнительные данные о близнецах см. в:

Srb et al., 1965, p. 518

Канаев, 1968, стр. 66-101

Дубинин, 1970, стр. 402-410

Фогель, Мотульски, 1989, стр. 275-292].

Литература к разделу 4.7.

Вилли К. Биология. Москва, Мир, 1-685, 1966.

Гершензон С.М. Основы современной генетики. Киев, Наукова думка, 1-558, 1983.

Дубинин Н.П. Горизонты генетики. Москва, Просвещение, 1-560, 1970.

Канаев И.И. Близнецы и генетика. Ленинград, Наука, 1-104, 1968.

Маккьюсик В. Генетика человека. Москва, Мир, 1-200, 1967.

Фогель Ф., Мотульский А. Генетика человека. т. 1. Москва, Мир, 1-308, 1989.

Фогель Ф., Мотульский А. Генетика человека. т. 2. Москва, Мир, 1-378, 1990а.

Фогель Ф., Мотульский А. Генетика человека. т. 3. Москва, Мир, 1-366, 1990б.

Srb A.M., Owen R.D., Edgar R.S. General genetics, second edition. Freeman and Co., San Francisco and London, 1-577, 1965.