БИОЛОГИЧЕСКИЙ
ФАКУЛЬТЕТ
МГУ ИМЕНИ
М.В. ЛОМОНОСОВА

teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

ГЕНЕТИКА

КИМ
АЛЕКСАНДР ИННОКЕНТИЕВИЧ

БИОФАК МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ ПРОФ. РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ. СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ НА VK.COM/TEACHINMSU.

ЕСЛИ ВЫ ОБНАРУЖИЛИ ОШИБКИ ИЛИ ОПЕЧАТКИ, ТО СООБЩИТЕ ОБ ЭТОМ, НАПИСАВ СООБЩЕСТВУ VK.COM/TEACHINMSU.

Оглавление

ЛЕКЦИЯ 1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ГЕНЕТИКИ. ИСТОРИЯ ГЕНЕТИКИ 7
Генетические портреты 7
Наследственность и изменчивость 7
Интеллект и восприятие 8
Определение генетики 9
История генетики 9
Развитие генетики после Менделя 10
ЛЕКЦИЯ 2. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ 12
Теории биологии 12
Открытие свойств ДНК 12
ДНК, РНК, Генетический код 13
Определение гена 15
История генетики 15
Генетика оплодотворения 15
Мутации и экспрессии генов 17
Эра геномики 17
Происхождение и эволюция человека 18
ЛЕКЦИЯ 3. ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ОРГАНИЗМОВ. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ. 20
Горизонтальный перенос 20
Трансгенез 21
Трансгенез и человек 21
Клонирование 22
Термины генетики 23
Классификация признаков 24
Методы генетики 25
ЛЕКЦИЯ 4. ОВАРИАЛЬНЫЙ ЦИКЛ И ОПЛОДОТВОРЕНИЕ У ЧЕЛОВЕКА. 28
Чередование гапло- и диплофаз в жизненных циклах. 28
Клеточный цикл 29
Человеческий ооцит и сперматозоид 30
Оплодотворение и эмбриональное развитие человека 30
Наследование простых признаков 33

Модельные объекты в генетике 33
Определение чистых линий. Первый закон Менделя 34
Второй закон Менделя 35
Взаимодействие аллелей 35
ЛЕКЦИЯ 5. ПРИМЕРЫ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОТКЛОНЕНИЙ. НЕКОТОРЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ПРИЗНАКИ ЧЕЛОВЕКА. 37
Кариотип человека 37
Наследование признаков, сцепленных с полом 37
Голандрическое наследование 39
Гемофилия в королевской и царской семьях 39
Примеры генетических отклонений 40
Некоторые наследственные признаки у человека 41
ЛЕКЦИЯ 6. ГЕНЕАЛОГИЯ. 43
Генеалогический метод 43
Применение генеалогического метода 44
Родословная Птолемеев 45
Родословная Габсбургов 46
Клинико-генетические базы данных 47
Аутосомно-доминантное наследование 48
ЛЕКЦИЯ 7. АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЕ И АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ. 50
Аутосомно-доминантное наследование 50
Аутосомно-рецессивное наследование 50
Андростенон 51
Наследование, сцепленное с полом 52
Множественный аллелизм 53
Возникновение множественных аллелей 55
ЛЕКЦИЯ 8. ГРУППЫ КРОВИ. ТРЕТИЙ ЗАКОН МЕНДЕЛЯ 57
Группы крови 57
Определение групп крови 58
Третий закон Менделя. Анализ признаков 60
Полигенное наследование 62
Условия выполнения менделевских закономерностей 63
Нарушение выполнения условий наследования 64

Репродуктивная биология 65
ЛЕКЦИЯ 9. СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ. НАСЛЕДОВАНИЕ ГЛУХОНЕМОТЫ..... 67
Серповидноклеточная анемия..... 67
Наследование глухонемоты 69
Генетический анализ..... 70
Адаптация к инсоляции 72
Наследование цвета кожи..... 72
Наследование цвета волос 75
ЛЕКЦИЯ 10. НАСЛЕДОВАНИЕ ЦВЕТА ГЛАЗ. ГЕНЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В БИОСИНТЕЗЕ ПИГМЕНТОВ. 77
Наследование цвета глаз..... 77
Биосинтез пигментов 78
Окрашивание оперения птиц 78
Природа неотении у аксолотля 80
Механизмы регуляции работы ферментов 80
Рецессивный эпистаз..... 83
Бомбейский феномен 83
Доминантный эпистаз..... 84
Полимерия..... 85
ЛЕКЦИЯ 11. ДЕТЕРМИНАЦИЯ ПОЛА. ПАТОЛОГИИ ДЕТЕРМИНАЦИИ ПОЛА. ... 86
Детерминация пола 86
Последовательность событий при детерминации пола..... 90
Детерминация мужского пола..... 91
Отклонения, связанные с проявлениями пола..... 91
Частота патологий детерминации пола..... 92
Многоплодность 92
ЛЕКЦИЯ 12. БЕСПЛОДИЕ И ЕГО ПРИЧИНЫ. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВЕДЕНИЯ. 94
Причины бесплодия 94
Экстракорпоральное оплодотворение..... 94
Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ) 97
Криоконсервация эмбрионов 98
Генетические аспекты поведения 98

Примеры поведения, обусловленного генами 99
ЛЕКЦИЯ 13. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВЕДЕНИЯ 102
Аспекты поведения моллюсков 102
Аспекты поведения насекомых 102
Геотаксис Drosophila melanogaster 103
Гигиеническое поведение пчёл 103
Циркадный (суточный) ритм 104
Социальная амнезия 106
Влияние гормонов на поведение рабочих пчёл 106
Влияние гормонов на модификацию пола 107
Родительское поведение 107
Экспрессивность генов 108
Плейотропия 108
Области генетики 108

ЛЕКЦИЯ 1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ГЕНЕТИКИ. ИСТОРИЯ ГЕНЕТИКИ

Генетические портреты

Давно было замечено, что дети похожи на родителей. Сходство характерно и для растений, и для животных, и для человека тоже. Родственники больше похожи друг на друга, нежели люди, происходящие из других популяций, этнических групп.

Квинтэссенцией этих наблюдений является создание генетических портретов канадским фотографом Ульриком Коллетом. Смысл его работ заключается в совмещении половин лица разных людей, при этом, если это родственники, то портрет больше похож на единое целое, причём это касается и людей разного пола, и разных возрастов. Чем ближе люди по степени родства, тем более цельное изображение.

Эти же закономерности наблюдались ещё раньше, когда придворные художники, специализировавшиеся на фамильных портретах, должны были передавать портретное сходство, делая лица узнаваемыми. Например, серия портретов Габсбургской династии, где отображены особенности, передающиеся через поколения: Габсбургская челюсть (доминирующий прогнатизм), толстая нижняя губа, неправильный прикус и т. д. Все это является демонстрацией такого свойства как наследственность.

Наследственность и изменчивость

Наследственность – это способность живых организмов передавать свои признаки и особенности развития потомству. Наследственность сохраняет проявление признаков в поколениях в неизменном виде. Благодаря ей все живые существа сохраняют характерные черты вида.

Проявления признаков могут быть самыми разнообразными. Например:

1. Картина «Подсолнухи» Ван Гога (1888), на которой подсолнечник изображен с разными типами соцветий.
2. Хохлатка (Cirydalis fabacea) – растение, относящееся к эфемерам (живущее очень непродолжительный промежуток времени, жизненный цикл 2–3 недели), имеет экземпляры с околоцветником фиолетового, светло-голубого, синего, красного или жёлтого цветов, или же околоцветник может быть альбинотическим, с отсутствующим пигментом.
3. Разные сорта моркови окрашены в жёлтый, темно-фиолетовый, оранжевый цвета. Изначально морковь имеет именно темно-фиолетовый цвет, но в процессе одомашнивания и работы селекционеров она приобрела традиционный оранжевый цвет.
4. Животное тигр имеет разнообразные вариации окраски, которые существуют в разных популяциях и географических регионах: белый, нормальный (чёрно-рыжий), золотистый, голубой (мальтийский), стальной, меланист (преобладает чёрный пигмент). При этом они являются представителями одного вида: они имеют одинаковое поведение, воспринимают друг друга как половых партнеров, имеют общее и плодовитое потомство, хотя выглядят неодинаково. Распределение пигмента в коже тигра передаётся по наследству.

5. Проявления признаков у домашней собаки могут быть самым разнообразным: в размерах, продолжительности жизни, предрасположенности к заболеваниям. Породы разнообразны, но все эти отличия имеют совсем маленькие генетические детерминанты. Представители крупных и мелких пород могут отличаться всего по одному — трем генам. Таких явлений нет практически ни у одного другого вида, в частности у кошек.

Все эти особенности показывают, что явление изменчивости существуют.

Помимо *фенотипического* проявления, такие же явления мы можем наблюдать и в несколько ином ракурсе – *морфологическом*. Например, явление бисексуальности – существование двух полов: мужского и женского, «+» и «-», альфа и А – отличающихся друг от друга функционально. Для того, чтобы не было ошибок и биологические ресурсы не расходовались впустую, существует половой диморфизм – наличие различных признаков у представителей различных полов.

Есть еще несколько проявлений данного явления: покровительственная окраска, мимикрия (подражание), демонстративная окраска, сезонность окраски (индивидуальная изменчивость), различия в вынашивании потомства (самки – у млекопитающих, самцы – у определённых видов жаб), явление обесцвечивания (*альбинизм*) – потеря пигмента, которое есть у разных позвоночных и беспозвоночных, но имеет общие механизмы проявления, *лейцизм* – обесцвеченный вариант окраса: окрас есть, но блеклый. Также существует явление гипертрихоза – третичный волосяной покров гиперразвит. Признак, который дает большое разнообразие в проявлении – цвет кожи. По шкале Лушана выделяют 36 типов цвета кожи, от угольно-черного до белого.

Разные проявления признаков формируют целые комплексы, которые сложились исторически, а именно – расы. Антропологи выделяют 3, 5 или 6 рас. Затем их можно разделить и на более мелкие этнические группы. К основам расам относятся: европеоидная, азиатская, африканская, южноамериканская, австралийская.

Интеллект и восприятие

Помимо морфологических признаков есть еще поведенческие признаки и признаки, влияющие на поведение в той или иной степени – например, интеллект. Понятие сложное, поэтому были придуманы показатели для измерения проявления интеллектуальной деятельности человека – показатель IQ.

Показатель IQ был придуман так, чтобы основная доля людей укладывалась в нормальное распределение, популяция людей должна была укладываться в границы от 85 до 115 пунктов. IQ – это *показатель невербального интеллекта*, т.е. не зависящего от воспитания, окружающей среды, обучения, уровня образования и возраста.

Проявление интеллекта Джорджа Буша было 85, Уильям Джеймс Сандис имел IQ 250–300 – самый высокий показатель из зафиксированных. Человек, который имеет самый высокий IQ в настоящее время, – это Ким Ун Ён, уровень его IQ равен 210. Такое разнообразие – это отражение генетической изменчивости на уровне интеллектуальной деятельности.

Помимо интеллектуальной деятельности, есть также *восприятие*. Одинаковые цвета, т. е. один и тот же признак, могут восприниматься разными людьми по-разному. Различие в восприятии есть результат работы генетических детерминант.

Все живые организмы могут быть и должны быть разными, что укладывается в такое понятие как генетическая изменчивость – разнообразие представления признаков у одного вида.

Наследственность и изменчивость – две диалектические противоположности. Если наследственность стремится сохранить проявление признаков в неизменном виде, то изменчивость вносит новые варианты или новые сочетания старых вариантов в рассмотрение со стороны естественного отбора, эволюционного процесса.

Определение генетики

Генетика (греч. γενητως – происходящий от кого-то) – наука о закономерностях и механизмах наследственности и изменчивости и способах управления ими.

Генетика – очень широкое понятие, лежащее в основе всей биологии.

Если интеллектуальная деятельность, восприятие, поведение – это проявление признаков, контролируемое генетически, то психология тоже тесным образом связана с генетикой. Также с точки зрения медицины, инфекционные заболевания поражают разных людей по-разному, помимо этого существует разнообразие различных наследственных заболеваний. Знания генетики необходимы для работы психологов и медиков.

История генетики

История наук зачастую не может определить точную дату создания конкретных наук, например, отделение биологии и физики от натурфилософии, однако для генетики это не так. Генетика начала зарождаться в 1865 году благодаря Грегору Менделю. Грегор Мендель прошел от послушника до настоятеля монастыря в Чешском городе Брно, на тот момент это была Австро-Венгрия. Он учился в Венском университете, но не закончил его, т. к. был отчислен с 4-го курса по причине высокой своей загруженности, но прослушал курсы биологии, математики. Работал учителем, преподавал математику, природоведение.

То, что он изучил за это время, позволило ему взглянуть по-новому на многие научные результаты, полученные к тому времени в биологии. Мендель внедрил математику в биологию, применял статистический анализ. Кроме того, Мендель применял только внутривидовые скрещивания. До Менделя люди тоже занимались скрещиванием, но межвидовым, так, например, получали мулов или лошаков.

В 1865 году Грегор Иоганн Мендель (1822–1884) сделал доклад на заседании общества естествоиспытателей Брна. В 1866 году доклад издан отдельный изданием в виде книги «Опыты над растительными гибридами».

Мендель анализировал наследование нескольких признаков у гороха. Почему горох? Горох является основным источником белка для жителей монастыря во время

поста, а так как он проживал в монастыре, то это было для него естественно. Каждый признак он рассматривал по отдельности, а затем на той же самой выборке, анализировал их вместе, сопоставляя.

Так в результате его исследований были сформулированы законы Менделя, законы наследования:

1. Закон чистоты гамет.
2. Закон расщепления в моногибридном скрещивании.
3. Закон независимого наследования.

В самих трудах Менделя слов «закон», «закономерность» нет этого и в научных статьях, публикуемых в настоящее время. Там, где это встречается – это работы его последователей, толкователей.

Мендель показал, что всё разнообразие живого и их признаки контролируют гены.

Разумеется, есть окружающая среда, и доля влияния генов и среды в развитие того и иного признака определяется самим признаком.

Развитие генетики после Менделя

1869 г.: Фридрих Мишер открыл нуклеиновые кислоты (ДНК) в белых кровяных клетках.

1880–1890 гг.: Уолтер Флемминг, Эдуард Страсбурге, Эдуард Ван-Бенеден заметили, что хромосомы по-особенному распределяются во время клеточного деления.

1900 г.: Эрих фон Чермак-Зейзенегг, Карл Эрих Корренс, Хуго де Фриз независимо друг от друга переоткрыли законы Менделя.

После переоткрытия законов Менделя начался золотой век генетики, эра классической генетики. Развитие было очень быстрым, т. к. область была новая, были новые выводы, новые парадигмы, кроме того, пришло много ученых из других областей это и ботаники, и зоологи, физики, химики.

1905 г.: Уильям Бэтсон ввел термин «Генетика».

1908 г.: Открыт закон Харди-Вайнберга, закон, описывающий изменение частот генов в популяциях.

1910 г.: Томас Хант Могрган доказал, что гены располагаются в хромосомах.

1913 г.: Алфред Стертевант сделал первую карту хромосом у дрозофил. Показал, что генетическая карта хромосомы линейна.

1925 г.: Г. А. Хадсон и Г. С. Филиппов. Обнаружение мутаций под действием рентгеновских лучей у грибов семейства Mucoraceae

1927 г.: Герман Меллер обнаружил, что Мутагенный эффект Х-лучей зависит от дозы.

1931 г.: Харриет Клейтон и Барбара Макклинток показали, что Генетическая рекомбинация - следствие физического обмена участками хромосом.

1910–1930 гг.: Школа Томаса Ханта Моргана сформулировала *хромосомную теорию наследственности*. Кроссинговер-причина генетической рекомбинации.

Сформулировать хромосомную теорию наследственности можно в одном предложении следующим образом: признаки организма определяются генами, расположенными в хромосомах в линейном порядке.

Изменения в генах называются *мутациями*. Они делают уникальным набор генов для каждого организма. Такой набор генов называется *генотип*. Генотип несёт в себе информацию обо всей совокупности признаков данного организма.

ЛЕКЦИЯ 2. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Теории биологии

Теории – это крупные обобщения понятий, законы, которые описывают события. Происходящие в живой природе. Среди теорий биологии известны:

1. Клеточная теория. Она утверждает, что каждая клетка является наименьшей функциональной единицей всего живого. Клетка – это принципиально новый уровень объедения всех входящих в неё химических элементов и молекул, именно от клетки отсчитывается «биологический» уровень. Клетка может родиться только от клетки. Генетический материал, который получают дочерние клетки тождественен материнским клеткам.
2. Теория биологической эволюции. Это теория всей жизни, которая описывает происхождение всех живых форм, их изменение во времени, факторы, влияющие на это процессы, среди этих факторов мы выявлением наследственность, изменчивость, естественный отбор и др.
3. Хромосомная теория наследственности. См. лекцию 1.
4. Теория генетического кодирования. Будет обсуждаться в данной лекции.

Генетика – это сердцевина биологической науки; лишь в рамках генетики разнообразие жизненных форм и процессов может быть осмыслено как единое целое.

Открытие свойств ДНК

1928 г.: Фридрих Гриффитс показал, что наследственный материал может передаваться от мёртвых бактерий живым. Для бактерий это возможно благодаря тому, что бактерии – представители прокариот, без чётко выраженного ядра, у которой единственная хромосома кольцевой формы лежит в цитоплазме клетки. Фридрих использовал два штамма бактерии пневмококка: вирулентный (гладкий) и невирулентный (шероховатый). Он проводил эксперимент над лабораторными животными. Он инъецировал суспензированные клетки штаммов мышам: в случае шероховатого штамма мышь оставалась живой, в случае гладкого – умирала от быстро развившейся пневмонии. Если суспензию с вирулентным штаммом нагреть, то бактерии погибали, и патогенные бактерии не вызывали болезни. В конечном счёте он смешивал непатогенные бактерии с «убитыми» патогенными, и данная инъекция также приводила к смерти лабораторного животного. Это говорит о том, что было какое-то наследственное свойство вызывать развитие болезни, и это свойство перешло из мёртвых клеток в живые. Таким образом, было открыто явление обмена генетическим материалом между клетками.

1941 г.: Джордж Бидл и Эвдарт Тейтум выдыинули концепцию «один ген – один белок».

1944 г.: Освальд Эвери, Колин Маклеод, Маклин Маккарти показали, что хтем самым биохимическим началом, которое несёт генетическую информацию, является ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота).

С 40-х годов прошлого века начинается «Эра ДНК».

1950 г.: Эрвин Чаргафф сформулировал правило Чаргаффа: А=Т, Г=Ц.

1953 г.: Джеймс Уотсон, Френсис Крик открыли, что ДНК имеет структуру двойной спирали.

1958 г.: М. Меселсон, Ф. Сталь осуществили полуконсервативный синтез ДНК.

1961–1967 гг.: Маршалл Ниренберг, Хейр Корана, Роберт Холли, Синди Бреннер, Френсис Крик осуществили расшифровку генетического кода.

ДНК, РНК, Генетический код

Структура ДНК следующая: это двойная спираль, имеющая регулярную структуру; расстояние между двумя нитями постоянно, что определяет её биологическую и химическую стабильность, и это расстояние строго определено; сами спирали представляют собой сахаро-фосфатный остов, он определяется чередованием сахара – дезоксирибозой (5 атомов углерода) и остатком фосфорной кислоты; все атомы углерода нумеруются, и присоединение других компонентов происходит именно к конкретным атомам углерода. В положении углерода 1 к дезоксирибозе присоединяются азотистые основания, построенные на базе гетероциклических колец: два пуриновых (крупные) – аденин и гуанин, два пиримидиновых (узкие) – цитозин и тимин. Остов и основания вместе дают мономер – нуклеотид. ДНК состоит из нуклеотидов. Вид азотистого основания определяет свойства и специфичность отдельных участков ДНК. Для соблюдения одинакового расстояния между спиралями необходимо, чтобы пуриновые основания соединялись с пиримидиновыми, и не происходило соединения одноимённых остатков, чтобы не возникало нерегулярные участки, которые будут нестабильны. Аденин может соединяться только тимином, гуанин – с цитозином.

Азотистые основания кодируют информацию, которая реализуется в биосинтезе белка. Белки являются основными молекулами в живой клетке. Чтобы информацию из последовательности оснований нуклеотидов (кодона) можно было перевести на «язык» аминокислот, из которых состоят белки, необходим генетический код – чёткое (или не очень) соответствие аминокислот основаниям (см. табл. 2. 1).

Три нуклеотида позволяют закодировать 20 аминокислот. Например, три нуклеотида урацила кодируют аминокислоту фенилаланин.

Первое основание	Таблица генетического кода				
	Второе основание				Третье основание
	У(А)	Ц(Г)	А(Т)	Г(Ц)	
У(А)	Фен	Сер	Тир	Цис	У(А)
	Фен	Сер	Тир	Цис	Ц(Г)
	Лей	Сер	-	-	А(Т)
	Лей	Сер	-	Три	Г(Ц)
Ц(Г)	Лей	Про	Гис	Арг	У(А)
	Лей	Про	Гис	Арг	Ц(Г)
	Лей	Про	Глн	Арг	А(Т)
	Лей	Про	Глн	Арг	Г(Ц)

А(Т)	Иле Иле Иле Мет	Тре Тре Тре Тре	Асн Асн Лиз Лиз	Сер Сер Арг Арг	У(А) Ц(Г) А(Т) Г(Ц)
Г(Ц)	Вал Вал Вал Вал	Ала Ала Ала Ала	Асп Асп Глу Глу	Гли Гли Гли Гли	У(А) Ц(Г) А(Т) Г(Ц)

Таблица 2. 1. Таблица генетического кода

ДНК может претерпевать процесс репликации. Это происходит под воздействием определённых ферментов. Процесс репликации – автокаталитический. ДНК-зависимая ДНК-полимераза – фермент, осуществляющий этот процесс. Этот фермент полимеризует ДНК – создаёт новую копию, ДНК-зависимая – значит, что полимеризация происходит на матрице имеющейся молекулы ДНК. Синтез жизненно важных элементов в нашем организме осуществляется по матричному принципу, то есть, должно быть что-то, с чего снимается копия (см. рис. 2. 1).

Рис. 2 1. Схема процессов и действия ферментов в ДНК и РНК структурах.

В каждой молекуле ДНК имеется одна нить материнская, одна – дочерняя. Иными словами, репликация – это полуконсервативный процесс.

На матрице ДНК может осуществляться и гетерокатализ: транскрипция ДНК в РНК. Этот процесс осуществляется под действием фермента ДНК-зависимой РНК-полимеразы. РНК легко разрушается, особенно матричная, которая участвует затем в синтезе белка. В природе есть несколько способов стабилизации однонитевой структуры, в частности в молекуле может присутствовать несколько двухнитевых участков: одна и та же молекула изгибается, при этом её участки образуют двухнитевую структуру.

На базе молекулы РНК может синтезироваться ДНК. Это процесс обратной транскрипции, который осуществляется ферментом РНК-зависимой ДНК-полимеразы (обратная транскриптаза).

Транскриптальные РНК очень разнообразны и имеют регуляторные и защитные функции в клетке.

Матричные (информационные) РНК несут информацию о последовательности аминокислот, они запускаются в процесс трансляции, который осуществляется в особых органеллах клеток – рибосомах, в результате чего образуются полипептиды. Полипептид может превращаться в белок сразу или через несколько этапов трансформации. Реализация генетического кода осуществляется именно в рибосоме.

Именно так и формируются белки, а они в свою очередь определяют проявления фенотипических признаков.

Можно идти от имеющихся признаков к расшифровке ДНК, а можно в обратном направлении – по имеющейся молекуле ДНК моделировать признаки. Именно так поступают палеогенетики, которые по ископаемой ДНК (например, из найденных костных остатков) определяют цвет глаз, волос или кожи, состояние иммунной системы первобытных людей.

Определение гена

Ген – это последовательность дезоксирибонуклеотидов (фрагмент ДНК или РНК у некоторых вирусов), ответственная за определённую и специфическую функции и имеющая определённую структурную организацию. Функция – это та работа, которую должна выполнять белковая единица, получающая в результате экспрессии гена. Структурная организация – это значит, что у гена есть регуляторные участки, начало, конец и другие важные структурные особенности.

История генетики

1970 г.: Гамильтон Смит впервые выделил рестриктазу.

1972–1973 гг.: Стэнли Коэн и Роберт Бойер исследовали рекомбинантные ДНК.

1973 г.: Анни Чанг, Стэнли Коэн установили, что рекомбинантная молекула ДНК может сохраняться и реплицироваться в E.coli.

1977 г.: Фред Сэнгер осуществил ДНК-секвенирование.

1978 г.: Синтез соматостатина человека с использованием рекомбинантных ДНК.

1986 г.: Кари Маллис разработал методику ПЦР.

На методе ПЦР основано множество методов диагностики.

Проблемы генетики:

$$\left.\begin{array}{r}\text{Хранения}\\ \text{Передачи}\\ \text{Изменчивости}\\ \text{Реализации}\end{array}\right\}\text{наследственной информации}$$

Генетика оплодотворения

У человека яйцеклетка представляет собой клетку, находящуюся на стадии метафазы; яйцеклетка является «диплоидной» несмотря на то, что хроматиды повторяют друг друга. Ооцит второго порядка встречается со сперматозоидом, происходит оплодотворение, образуется триплоидная клетка, а затем происходит выделение редукционного тельца, в результате чего в зиготе сохраняется только диплоидный набор

хромосом. После этого начинается процесс онтогенеза, в ходе которого клетки делятся, дробятся, при сохранении прежнего объёма цитоплазмы. Кроме того, клетки вступают в деление не одновременно.

После этого наступает стадия бластулы. Из бластулы выделяются две группы клеток, после чего бластула называется бластоцистой: клетки основной массы бластулы – эмбриобласты, из которых и развивается эмбрион(ы), и клетки трофобласта – формируют плаценту. Все клетки внутри бластоцисты равноценные, и каждая клетка или группа клеток может дать жизнь различным организмам, что приведёт к появлению монозиготных близнецов. Также клетки бластоцисты формируют на дальнейших этапах развития целый организм. При этом, очевидно, что сами клетки не отличаются, а отличается именно их поведение, и именно это приводит к различным генетическим исходам. Клетки бластоцисты имеют все потенции – тотипотентные клетки. Следующий этап формирования клеток бластоцистов – эмбриобласты. Эти клетки уже плюрипотентные – обладают множеством потенций, но не их полным набором. На дальнейших этапах они становятся ещё более уникальными – унипотентными. Например, из стволовых клеток можно получить только нервные клетки, из кровеносных стволовых – только кровеносные и т. д.

Клетки начинают вести себя по-разному в ответ на внешний сигнал. Внешним сигналом является, анпример, градиент химических соединений, пространственные стимулы, а также сами контакты клеток друг с другом. Эти структурные варианты определяются запуском определённых генов, в результате чего запускаются различные программы.

По сути, описанные выше факты относятся к генетике развития.

Учёный Гилберт сформулировал следующие правила:

1. Гены должны включаться, где надо.
2. Гены должны включаться, когда надо.
3. -//- в том количестве, как надо.
4. -//- по тому типу как надо.

Недостаточно иметь правильный набор генов, необходимо выполнение и перечисленных правил. Для этого учёные использую понятие генетического адреса – направление, по которому гены должны определять свою работу. Для этого существуют мастер-гены, которые направляют работу других генов.

Многие открытия были совершены на объекте – муха дрозофила. У неё нет мозга, а есть определённые структуры в виде ганглиев, выполняющие роль мозга. Например, фасеточные глаза дрозофилы – всегда на одном и том же месте, а, значит, у не есть гены, кодирующие расположение их на теле. В ходе исследовательских манипуляций, например включения и выключения отдельных участков генов, можно получить глазные структуры и в других местах дрозофилы.

Это ещё рез подтверждает, что все ткани несут одинаковый набор генов, но, например, в клетках конечностей просто выключены гены, отвечающие за глаза.

У человека развитие вне зависимости от расы и других генетических факторов происходит одинаково и по времени, и по весу плода. Есть биогенетический закон,

который говорит, что индивидуальное развитие – онтогенез – это краткое повторение эволюционного процесса. Человек проходит стадии рыбы, земноводного и пресмыкающихся, а затем под действием других генов жабры и хвост превращается в нормального человека. Например, из тканей жаберных дуг возникают структуры челюсти, органов слуха, гортани и горла. Кости, мышцы нервы и сосуды всех этих структур развиваются из клеток, первоначально входивших в состав эмбриона. Неправильное включение генов может привести к микротии и атрезии наружного слухового прохода (синдром Конигсмарка), микрогнатия (синдром Пьера Робена), нарушения третичного волосяного покрова.

Мутации и экспрессии генов

Мутации являются необратимыми изменениями. Они могут приводить к тому, что облик или образ жизни человека заметно меняются. Яркий пример мутации – прогерия, или ускоренное старение. В результате этой мутации значительно меняется облик, ухудшается здоровье и зрение, люди с данной патологией редко доживают до 30 лет.

Не только мутации влияют на внешние признаки. Гены могут находиться в различных состояниях. Каждое конкретное состояние гена называется аллелью. Даже если аллельный состав одинаковый, не обязательно фенотип будет таким, как мы можем его прогнозировать, ведь, как мы уже говорили, важно, чтобы гены и функционировали правильно, в них включались определённые участки. Так, монозиготные близнецы могут быть почти неотличимыми, а могут быть разными, хотя и очень похожими. Явление гетерохромии также относится к примерам разной работы идентичных генов.

Кроме того, на проявление признаков влияет ещё и среда. Фенотип сформирован генотипом и средой.

Эпигенетическое наследование – наследование, при котором включение и модификация генов отличается, т. е. даже если имеется одинаковый генетический состав, рабочие состояния отдельных генов различаются.

Эра геномики

Под геномом подразумевается совокупность всех генов и генетических элементов, которые имеются у данного вида. Если генотип уникален для каждого организма, то геном у нас общий, например, геном homo sapiens.

В конце 20-го столетия были открыты большие проекты, направленные на анализ различных геномов. Причём, в данное время проект по изучению генома человека уже завершён.

После этого наступил этап, когда можно изучить геномы отдельно взятых людей, однако это всё ещё достаточно специфично.

Анализ генома человека позволил понять следующее: геном не единый, он состоит из отдельных частей. В нём есть стабильные части, подчиняющиеся геномной теории наследования, располагающиеся в определённых местах генома, а есть мобильная часть генома – гетерогенная группа, которая может менять местоположение

в геноме (вырезаться из одного места и интегрироваться в другое место) или же приводить к формированию новых копий, в которой будет новая хромосомная локализация.

1990-е: геномные проекты.

1990-е: Пэт Браун разработал микроэррей-анализ.

1990-е: ДНК-фингерпринтинг, генотерапия, ГМО.

1995 г.: автоматическое секвенирование.

1996–1997 гг.: клонирование организмов.

1999 г.: эпигеном человека.

2000 г.: расшифровка генома дрозефилы, арабидопсиса, человека.

2011 г.: варием человека.

Создание трансгенных животных и растений стало возможно благодаря всем этим исследованиям, что в свою очередь помогло решить многие проблемы, среди которых:

- Расщепление фитазой E.coli фитиновой кислоты зерновых, благодаря чему не нужна минеральная подкормка растений, в помёте на 30–70% меньше фосфора – охрана окружающей среды.
- Нематодиы C.elegans превращают омега-6 в омега-3 жирны кислоты.
- Гормон роста КРС.
- Глобин овцы.
- Инсулин человека.

Происхождение и эволюция человека

Исследование генома человека в свою очередь показало, что все люди являются потомками всего одной популяции, которая проживала в Восточной Африке. Затем человек расселялся, сначала на своём континенте, поэтому наиболее древние представители находились в Африке, затем следует Азия, Индия, Австралия, и только потом Европа, Сибирь и Америка.

Неодинаковые условия существования в разных местах привели к формированию различных внешних черт, в том числе и рас. В классическом представлении их 5, и все они отличаются от первоначального облика человека, и являются мутантными формами.

На внешний вид повлияли и более поздние переселения народов, обусловленные политикой и экономикой, например, большой процент африканцев в США или Европе. В Лондоне, например, проживает менее 40% коренных англичан. Это касается и нашей полиэтнической страны.

Пищевые привычки, традиции также влияют на гены людей. Например, существуют люди, которые не могут питаться пищей, приготовленной в другом регионе. В этом заключено понятие генетической диеты. Этим занимает отдельный раздел генетики – нутриативная генетика. Например, встречаемость среди населения диабета 2-го типа в Индии на уровне 3% для сельского и 10% - для городского населения. При этом в Великобритании, при том, что уровень распространения диабета 2-го типа среди всего населения около 6%, среди иммигрантов он достигает 20%. Т. е. намного выше, чем у

коренного населения Индии и коренного населения Великобритании. Соответственно, различия в питании приводят к значительным различиям в развитии болезней.

Кроме того, тропики – это область, в которой питание не предполагает высокого холестерина и соли в пище, поэтому среди африканцев в ходе формирования генома отобрались аллели, которые склонны запасать холестерин, соль и т. д. Поэтому при переселении в Америку, где в пище наблюдается совершенно другой баланс белков, жиров и углеродов. Поэтому, в Америке они часто страдают ожирением.

Фармакогенетика является областью генетики, занимающаяся влиянием на гены лекарственных препаратов. Одни и те же препараты для различных людей могут оказаться действенными или нет, иногда даже смертельными. Побочные эффекты, наряду с прочим, является результатом взаимодействия с генотипом.

Фармакологическая генетика позволяет сделать следующие выводы: генетические факторы определяют 50% неблагоприятных ответов человека на лекарства, которые регистрирую клиницисты.

Сравнение геномов позволяет заметить много интересных фактов, например, что геном человека на 50% похож на геном банана. Например, у человека есть гены, ответственные за фотосинтез, однако они не функционируют. Эти гены достались нам от наших предков в ходе эволюции. Сходство с бананом, например, говорит о том, что нам достались эти гены ещё до времени разделения флоры и фауны. С мышью же 90% сходства. Шимпанзе и человек отличаются всего на 1%. Сравнение двух людей между собой обусловлены всего лишь 0,1% различий в генах. На долю расовых же отличий приходится 10% от тех 0,1%. Т. е. европейцы отличаются друг от друга в 10 раз больше, чем европеец и африканец. Т. е. расы, как таковые отсутствуют.

ЛЕКЦИЯ 3. ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ОРГАНИЗМОВ. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ.

Горизонтальный перенос

Чарльз Дарвин на примере вьюрков показал, каким образом могут возникать эволюционные изменения. Сейчас мы знаем, что в основе этих изменений лежат наследственные изменения – мутаций, в результате чего реализуется дивергентная революция, т. е. в результате мутаций из одного вида путём накопления мутаций образуются другие виды, причём одни могут вымирать, другие развиваться дальше.

Процесс *эволюции* позволяет обнаружить общих предков, а значит и общие гены. Растения, беспозвоночные, люди и т. д. – все имеют общее происхождение. Поэтому нет ничего удивительного, в том, у человека есть общие гены с другими организмами.

Однако изменения не появляются только в результате мутаций. На процесс эволюции влияет также *гибридизация* – появление потомства у двух разных видов. Из хозяйственной практики человека известен такой пример: терн и алыча – растения, имеющие разобщённые ареалы произрастания; но кое-где в районе областей на побережье Чёрного мора примерно 2000 лет назад (Свайные постройки) в раскопках встречаются косточки растения, которое не встречалось раньше на Земле. Этот вид – домашняя слива. Слива возникла в результате гибридизации между двумя видами, которая осуществлялась в зоне интрогрессии. Учёные в 60-70-х годах воспроизвели это процесс и искусственно получили вид домашней сливы.

Раффлезия – паразитическое растение, получившее один из митохондриальных генов от своего хозяина – лианы Tetrastigma. Произрастает в тропических районах Суматры и Явы. Раффлезия – растение с самыми крупными цветками на Земле. На этом примере можно увидеть, что клетки паразита проникают в клетки хозяина, и это проникновение настолько глубокое, что его можно пронаблюдать на генном уровне, т. е. один из хозяйских генов в итоге попал в гены паразита. И это не единичный случай.

Ambrobella – примитивное цветковое растение из Новой Каледонии, рекордсмен по числу митохондриальных генов, заимствованных у других растений (24 гена). На примере этого цветка можно отследить возникновение цветка из побега. Все части этого цветка – это видоизменённые листья. Но главное, что этот цветок позволяет видеть процесс перенос генов от одного вида к другому виду, который завершается включением заимствованных генов в собственный геном. Это явление носит название горизонтального переноса.

Горизонтальные перенос – процесс передачи генетического материала от одного организма к другому, не являющемуся его потомком. Вертикальный перенос – это перенос между последовательными поколениями. Горизонтальный перенос может осуществляться между представителями разных видов, даже разных таксонов.

Кофе – пример горизонтального переноса. Кофе – очень важная растительная культура в современной жизни и на мировом рынке. Растение кофе в природе – довольно ядовито, у него ало вредителей. Семена кофе содержат галактомалан – соединение, которое не может расщепляться в организмах насекомых, за исключением одно вида – кофейного жука Hypothenamus hampei (кофейный молоток). Это насекомое наносит

большой ущерб кофейным плантациям. Личинки этого жука развиваются внутри семян кофе. Это происходит потому, что этот жук приобрёл ген, расщепляющий галактоманан, от одной из бактерий, обитавших в кишечнике этого жука, путём горизонтального переноса. Бактерии – это прокариоты, совершенно другой типа организации материи, т. е. приобретение генов бактерии жуком показывает, что практически не существует границ для передачи генов. Можно сказать, что кофейный жук – это *трансгенный организм*, потому что заимствовал и доместицировал ген, приобретённый у других организмов.

Трансгенез

Трансгенные организмы, таким образом, возникают в природе сами по себе, задолго до появления понятия трансгенности в нашем мире. Трансгенные организм – то же самое, что ГМО.

Бактерия вольбахия (Wolbachia) может существовать и размножаться в различных группах членистоногих. Например, она может жить в яйце насекомого наездника, а бактерии вольбахии существует не только в цитоплазме, но и в кариоплазме клетки-яйца наездника. Т. е. бактерии заражают и ядра клеток, где находятся хромосомы, т. е. возникает теснейший контакт между генами хозяина и паразита. В результате происходит обмен генами, и в генах хозяина находят фрагменты и даже целые гены паразита.

Если бы трансгенеза не существовало, то и люди бы были совсем другими существами. Мы относимся к плацентарными млекопитающим. Плацента имеет гибридное происхождение, куда входят и эмбриональные, и материнские гены. Ген Peg 10, необходимый для развития плаценты, древние млекопитающие позаимствовали у ретротранспозона Suchi-ichu (ретровирус) семейства Ty3/gypsy. Эти гены были доместицированы, помещены в геном, и у них возникла новая функция.

В модели сетчатой эволюции проиллюстрировано, что все таксоны на самом деле никак не отграничены друг от друга на генетическом уровне (см. рис. 3. 1).

Например, хлоропласты и митохондрии проникли от бактерий в эукаритические клетки, которые впоследствии приобрели способность к фотосинтезу.

Вирусы – также яркий пример трансгенных организмов. Постоянная мутация – пример изменчивости. Заболевания, которые раньше не были присущи человеку, становятся, например, распространёнными и среди людей, например, птичий грипп.

Источники изменчивости – крайне разнообразны. Причём, это можно анализировать не только с исторической перспективы, но это будет происходить и в будущем.

Трансгенез и человек

В основном такие изменения спонтанны, они происходят без воздействия человека. Однако, человек может вести целенаправленную деятельность, использовать изобретённые природой инструменты. Например, таким образом были получены синие розы, благодаря генам, отвечающим за голубой пигмент, взятым у виолы и ириса.

Однако, роза, полученная таким образом, всё равно продуцируют красный пигмент, поэтому окраска больше лиловая, а не голубая. Чисто голубых роз пока ещё не получено.

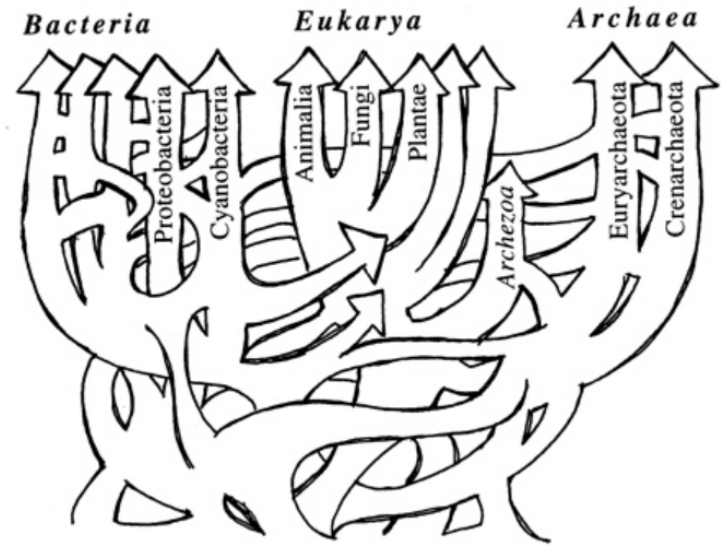

Рис. 3. 1. Схема эволюции жизни с учётом горизонтального переноса генов (один из возможных вариантов) похожа не на дерево, а на запутанную сеть (из статьи W.F. Doolittle "Phylogenetic Classification and the Universal Tree". Science, 1999. #5423. V. 284. P. 2124-2128).

Таким образом можно получить и трансгенных животных. Раньше на рынках продавались рыбки необычного цвета, стоили они очень дорого, их намеренно стерилизовали. Необычные цвета были получены именно в результате трансгенных манипуляций.

Можно создать светящих в темноте животных, обладающих флюоресцентными генами. Ген берётся от глубоководной медузы Aequorea Victoria, которая продуцирует зелёный флюоресцентный белок GFP. Этот ген методами генетической инженерии вырезается из генома медузы и вставляется в особую молекулу – вектор, и эта ДНК инъецируется в клетку или в ядро зиготы, а затем такую трансгенную зиготу подсаживают в организм суррогатной матери, подготовленной к данной зиготе. Таким образом, в потомстве, наряду с обычными, появляются особи, которые несут в своём геноме хотя бы одну копию гена медузы. Таким образом и получается искусственно трансгенный организм. Приобретённый таким путём ген, остаётся и в дальнейшем потомстве, он никуда не исчезает. *Трансгенный организм* – живой организм, в геном которого введён ген другого организма.

Клонирование

Клонирование (Cloning от греч. κλών – «веточка, побег, отпрыск») – точное воспроизведение какого-либо объекта любое требуемое количество раз. Объекты, полученные в результате клонирования, называются клонами.

Искусственное клонирование животных и растений – новый вид человеческой деятельности, состоящий в воспроизведении и создании новых биологических организмов, предполагающий вмешательство в его структуру, нацеленный на решение множества практических задач.

Вегетативное размножение у растений происходит таким образом, что материнское растение воспроизводит свой генотип, а, следовательно, и все свои свойства, в своих потомках – это очень похоже на клонирование. Современная биология позволяет проводить похожий процесс для видов, которые не способны к вегетативному размножению.

Клонированы различные организмы:

1986 – мышь,
1986 – овца (1996 – Долли),
1997 – КРС,
2000 – макак-резус,
2000 – свинья,
2001 – гаур,
2001 – кошка,
2001 – муфлон,
2003 – благородный олень,
2003 – кролик,
2003 – крыса,
2003 – лошадь.

Благодаря технологии клонирования можно восстановить вымирающие или даже уже вымершие виды. Например, некоторые виды птиц, испанский горный козёл.

Воскресить мамонтов или динозавров воскресит невозможно, так как нет неповреждённой ДНК, но можно извлечь отдельные гены или части генов из имеющих останков, и получить трансгенные организмы, такие исследования ведутся в наше время.

Клонированные организмы далеко не всегда воспроизводят в точности свойства исходных организмов. Это происходит потому, что для клонирования используются ядра соматических клеток, которые пересаживаются в иннуклеированные клетки или зиготы, т. е. ядро клетки замещается ядром соматической клетки. Это может привести к тому, что гены, хоть они и полностью повторяются, могут работать неправильно, их экспрессия может быть иной.

Ещё один процесс, похожий на клонирование, – реализация генотипа в человеческом организме. В каждом органе, в каждой ткани существуют *стволовые клетки* – недифференцированные клетки, которые возобновляются посредством митоза, дифференцируются в специализированные клетки. В результате этого и образуются ткани нашего организма.

Термины генетики

Генетический (наследственный) признак – это любое свойство организмов, по проявлениям которого есть различия.

Если различий не будет, даже хотя бы бинарных, то с генетической точки зрения генетики это не представляет особого интереса.

Существуют проявления признака – градация признака. Например, окраска – признак, отдельные цвета – его градация.

Фенотип – совокупность признаков организма.

Ген – это последовательность дезоксирибонуклеотидов (фрагмент ДНК или РНК у некоторых вирусов), которая отвечает за определённую функцию и имеет определённую организацию.

Аллель – это одно из конкретных состояний (форм) гена.

Аллели – это одна и та же последовательность нуклеотидов с некоторыми изменениями.

Генотип – совокупность генов и генетических элементов организмов.

Классификация признаков

Признаки бывают качественные и количественные. *Качественные* признаки – признаки, между которыми существует большой разрыв. Эта оценка может быть субъективной. Например, окраска растения может быть белой или красной. Для того, чтобы понять, качественный ли признак в случае окраски, из растения извлекают пигмент, и в случае красной окраски – пигмент есть, а в случае белой окраски – красного пигмента нет. *Количественные* признаки – имеют промежуточный переход от одного проявления до другого. Например, градация цвета от красного до белого через промежуточные розовые цвета. Количественные признаки анализируются со статистической точки зрения.

Примеры количественных признаков (на примере животных): жирномолочность для разных пород коров и разных особей, удойность, масса тела, соотношение жировой и мышечной тканей, яйценоскость куриц, окраска и размер куриных яиц. У человека яркий количественный признак – цвет кожи. Цвета кожи классифицируются по Шкале Лушана (см. Лекцию 1). Рост – тоже количественный признак.

Примеры качественных признаков: разные формы листа у томата (19 принципиально разных форм), цвет цветка болотной герани (белые или лиловые), иван-да-марья имеют различные цвета цветков (белые и синие), различные сорта петуньи отличаются по цвету, по степени распределения пигмента, ежа сборная – злак, у которого генеративные органы могут замещаться вегетативными. Среди животных примеры следующие: окрас садового удава (отличаются и наличие каких-то пигментов, и их распределение), оперение китайских шёлковых кур отличается по структуре пера, многопалости и оперению ног, цвету мяса. Даже в европейских регионах куры могут иметь жёлтую, по сравнению с обычной окраску (это связано с выращиванием в естественной среде). Бойцовские породы кур могут иметь неоперённые участки. Также существует голошейная порода кур. Израильские селекционеры вывели кур вообще без оперения (что удобно в сельском хозяйстве). Также существуют куры с декоративными перьями. У млекопитающих, например, у морских свинок может изменяться направление роста волос.

В США живёт собака Big Wendy породы уиппетов. Она имеет мутацию в гене, ответственном за генерацию миостатина – белка, ограничивающего рост мышц. При дефекте это ограничение снимается (для скелетных, а не гладких мышц), у Венди оба аллеля этого гена дефектные, в результате она весит 27,2 кг, имеет «двойную мышечную массу». Если такая мутация случается у домашнего скота, то это на пользу человеку. Удвоение может случиться не для всех групп мышц, а только отдельных, это происходит под влиянием гена Каллипиги.

Качественные признаки подразделяются на *простые (элементарные)* и *сложные (комплексные)*. Проявления простого признака контролируются различиями только в одном гене. Проявления сложного – обусловлены многими генами. Всё это изучается в генетическом анализе.

Методы генетики

Генетика, как и любая наука, имеет свои генетические методы.

Для начала разберёмся в уровнях организации живой природы. Всё начинается с атомного уровня, однако он не представлен в живой природе. Атомы образуют молекулы. В биологии всё представлено, начиная с молекулярного уровня организаций. Молекулы ДНК соединены с белками – образуется структура хромосомы, и, соответственно, хромосомный уровень. Хромосомы расположены в ядре клетки, анализ ядер клеток – уровень органелл. Наследственная информация находится и в митохондриях, и в хлоропластах, о чём важно помнить. Клетки образуют ткани – тканевый уровень. Различные ткани, выполняющие одну и ту функцию собраны в органы – органный уровень. Органы собраны в системы органов, которые составляют один организм – организменный уровень. Организмы собраны в сообщества – популяционный уровень. Популяции разных видов составляют одно сообщество образуют экосистемный уровень, все экосистемы обмениваются друг с другом генетическим материалом. Экосистемы создают биосферу – биосферный уровень. Каждому уровню соответствуют различные методы (см. табл. 3. 1).

Уровень организации	**Методы**
Популяционный	Популяционные Филогенетические
Организменный	Гибридологический Генеалогический Близнецовый Медико-генетический Психогенетический
Органный	Физиологические
Тканевый	Эмбриологические Культуральные
Клеточный	Цитологические Иммунологические

Ядерный	Биофизические
Хромосомный	Цитогенетические
Молекулярный	Молекулярно-генетические Биохимические Генно-инженерные

Табл. 3. 1. Таблица соответствия уровней описания живых организмов и используемых для этого методов.

Если мы хотим работать на каком-то уровне, то мы можем использовать все методы и нижележащих уровней. Например, для анализа организма можно использовать все методы от организменного до молекулярного.

Теперь вспомним этапы экспрессии генов. Информация, записанная в ДНК, транскрибируется в виде РНК, которая транслируется в виде полипептида, который реализуется в белок, а затем белок приводит к появлению какого-то признака. На каждом этапе можно выделить соответствующие методы (см. табл. 3. 2). Анализ признака на каком-то уровне должен сопровождаться анализом и на других уровнях.

Методы	Этап экспрессии гена
Цитогенетические	ДНК
Молекулярные	ДНК, РНК
Биохимические	Полипептид, Белок

Табл. 3. 2. Таблица соответствия этапов экспрессии генов и используемых методов.

Рассмотрим структуры хромосом – цитогенетический уровень. Структуру можно увидеть в микроскопе в препарате хромосом. У разных организмов структуры хромосом могут отличаться. Субметацентрическая структура – структура, при которой хромосома имеет два плеча, между которыми есть центромера. Другая форма – когда два плеча хромосом разделены, их количество, соответственно, удвоено. В результате робертсоновской транслокации происходит перенос генетической информации с одной хромосомы на другую.

Рассмотрим молекулярные методы, т. е. работу с ДНК. ДНК может иметь последовательность нуклеотидов в виде палиндрома. Например, пусть в ДНК есть участок, где в одной нити последовательность нуклеотидов GAATTC, а в противоположной на соответствующих местах CTTAAG. Есть такие ферменты в клетках бактерий, которые узнают палиндромные последовательности и связываются с ними, затем разрезают ДНК в месте палиндрома (см. рис. 3. 3). Этот фермент называется рестрикционные эндонуклеазы. Эти ферменты служат для защиты ДНК от проникновения экзогенной ДНК. Человек, в свою очередь, использует рестриктазы для разрезания ДНК бактерий. Получающаяся разрезанная ДНК имеет «липкие» концы с неспаренными фрагментами, таким образом можно сшивать различные ДНК.

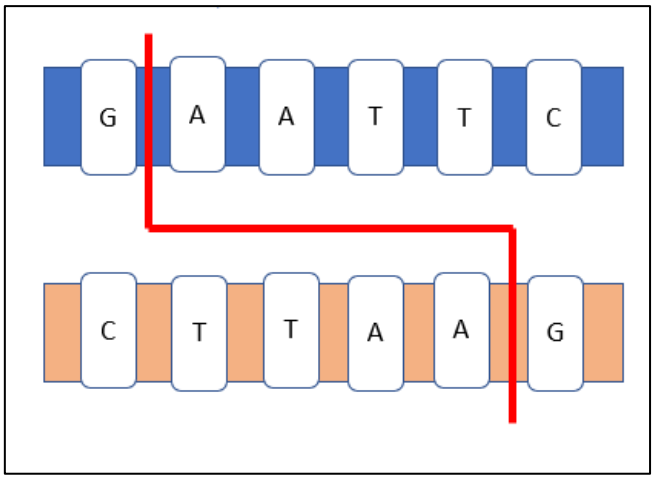

Рис. 3. 2. Палиндромная последовательность нуклеотидов (бактерия Escherichia coli). Красным показана линия разрезания рестриктазой Eco R I.

Пусть имеется диплоидного организма с аллелями А и а и тремя различными сайтами рестрикции. Осуществляется разрезание ДНК на сайты. В результате электрофореза (за счёт различных скоростей движения молекул разного размера во внешнем электрическом поле) можно разделить ДНК с аллелями АА и аа, и отдельно увидеть гетерозиготу, имеющую Аа. То есть, можно определить генотипы трёх групп организмов (см. рис. 3. 3).

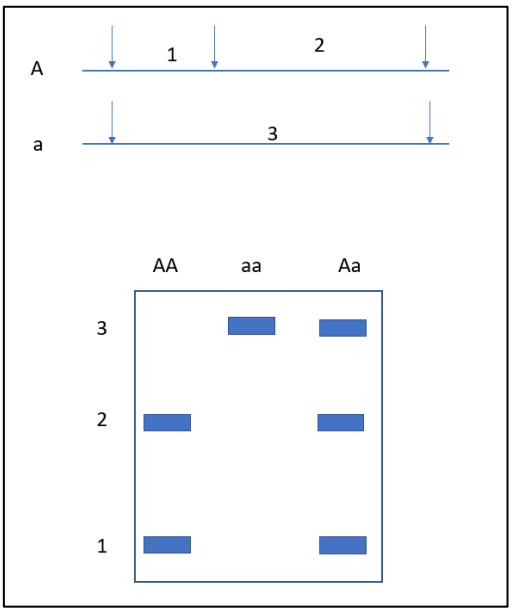

Рис. 3. 3. Схема определения генотипа с помощью различных сайтов рестрикции и электрофореза.

ЛЕКЦИЯ 4. ОВАРИАЛЬНЫЙ ЦИКЛ И ОПЛОДОТВОРЕНИЕ У ЧЕЛОВЕКА.

Чередование гапло- и диплофаз в жизненных циклах.

Среди растений встречаются как гапло-, так и диплофазы среди же животных преобладает диплоидная фаза. Гаплоидная фаза у животных представлена только гаметами.

У человека аналогично происходит чередование гапло- и диплофаз. *Гонады* – основные репродуктивные органы человека (яичники и семенники). Гониальные клетки – оогонии и сперматогнонии после репликации ДНК претерпевают мейоз, после чего имеются гаметы. В гаметах диплоидный уровень в два раза меньше. Мейоз – условное понятие, т. к. у человека он до конца проходит только у мужских организмов, при этом из каждой гониальной клетки образуется 4 продукта мейоза – 4 сперматозоида. У женских организмов только один продукт из возможных 4 будет давать то, что мы называем яйцеклеткой. Формально, тем не менее, мейоз останавливается на фазе митоза – миофазе второго миотического деления. Оплодотворению подвергается соответственно ооцит второго порядка, у которого уровень плоидности другой. Однако условно мы говорим, что гаметы формируются.

Затем наступает оплодотворение. В результате оплодотворения формируется зигота, которая изначально не является диплоидной, однако после выделения полярного тельца второго порядка диплоидность восстанавливается. После этого происходит деление клетки путём митоза, в результате чего и формируется эмбрион.

Таким образом, можно видеть чередование диплоидной (взрослые и развивающиеся организмами) и гаплоидной (сперматозоиды и ооциты) фаз.

Митоз – это такое деление, при помощи которого делятся соматические клетки и клетки гониальные, т. е. дочерние клетки являются точными копиями материнских.

В процессе репликации ДНК происходит удвоение хромосом, в результате чего две хроматиды оказываются на одной центромере, после чего хроматиды расходятся в результате деления центромер, формируются две дочерние клетки с таким же набором хромосом, как и в материнской клетке.

В мейозе дочерние и материнские клетки отличаются. В дочерних клетках снижено вдвое число хромосом, всего продуктов деления 4, а сам процесс состоит из двух этапов (рис. 4. 1). Первый этап – редукционное деление, в результате которого число хромосом уменьшается в два раза. В профазе первого деления мейоза происходит процесс синапсис, или конъюгация гомологичных хромосом. Каждая из гомологичных хромосом, удвоенная в результате репликации, находит пару и формирует синаптонемный комплекс, который удерживает хромосомы друг с другом, а затем в ходе деления без разрыва хроматида хромосомы расходятся к разным полюсам. Затем после короткой интерфазы наступает второе деление мейоза – эквационное деление, похожее на митоз, в результате которого образуются 4 клетки.

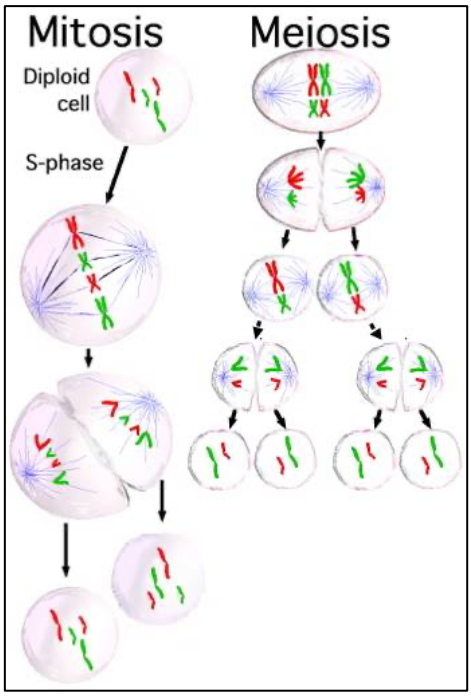

Рис. 4. 1. Схемы митоза и мейоза.

Клеточный цикл

Будем рассматривать клеточный цикл на примере клеток млекопитающих, которые делятся в культуре клеток. Рассмотрим цикл (рис. 4. 2). Весь круг представляет собой полный цикл – 24 часа. Первый этап – интерфаза, длящаяся 23 часа. В свою очередь интерфаза включает в себя G1 (10 часов) – фаза, в которую осуществляются все анаболические и катаболические процессы, все процессы жизнедеятельности клетки. Затем длительный период S (9 часов) – синтетический период, посвящённый репликации ДНК. Это очень важный процесс, т. к. в это время копируется генетическая информация. Затем наступает фаза G2 (4 часа) – подготовка к делению, в течение которой клетки собирает все белки и другие структурные элементы, которые необходимы для процесса деления. Затем очень быстро, всего в течение 1 часа происходит деление клетки.

Профаза – подготовка хромосом к тому, чтобы правильно разойтись, они становятся видимыми в микроскоп.

Метафаза – расположение хромосом в экваториальной плоскости, по середине клетки.

Анафаза – хромосомы расходятся к сформированным клеточным центрам, к их кинетохорам прикрепляются нитеверетена деления, после разделения центромеры происходит расхождение к полюсам.

Телофаза – формирование ядер.

Цитокинез – непосредственное разделение клетки.

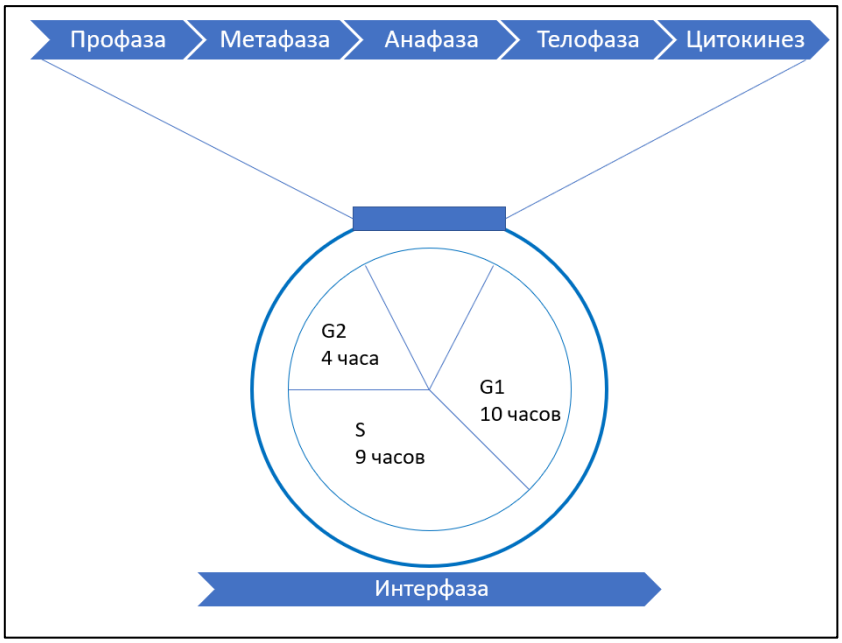

Рис. 4. 2. Длительность фаз клеточного цикла в культуре клеток млекопитающих. Полный цикл 24 часа.

Человеческий ооцит и сперматозоид

Женский ооцит – довольно крупная клетка (порядка 130 мкм). Её окружают две оболочки. Блестящая оболочка состоит из гликопротеинов. Вторая оболочка – лучистый венец – собрание фолликулярных клеток, соединённых друг с другом и с ооцитом. Сперматозоид, таким образом, должен преодолеть эти оболочки – значительные для него преграды. Расчёты показывают, что рядом с ооцитом должно оказаться порядка 10 млн сперматозоидов для того, чтобы произошло оплодотворение. Содержимое каждого сперматозоида отличается. Т. е. они содержат один набор генов, однако в каждом наборе гены находятся в различных состояниях. При всём этом яйцеклетка как правило одна.

Нормальный сперматозоид имеет головку, шейку, подвижный хвост. Существуют различные аномальные формы, которые не могут осуществить оплодотворение. Скорость движение сперматозоидов велика, например, с момента попадания спермы во влагалище до момента оплодотворения в редких случаях может пройти всего 2 часа. Каждый сперматозоид содержит ядро с гаплоидным набором хромосом и акросому – видоизменённую лизосому, которая содержит литические ферменты, необходимые для оплодотворения.

Оплодотворение и эмбриональное развитие человека

Для полного понимания процесса посмотрим на картинку (рис. 4. 3).

Женская репродуктивная система включает в себя матку, фаллопиевы трубы и яичники. Яичник не соединён с трубой, т. е. между воронкой фаллопиевой труды и яичником есть пространство. В яичнике располагаются фолликулы, количество которых определяется в момент рождения и «расходуется» в течение жизни. Соответственно,

негативные воздействия в ходе беременности могут негативно повлиять на следующие поколения.

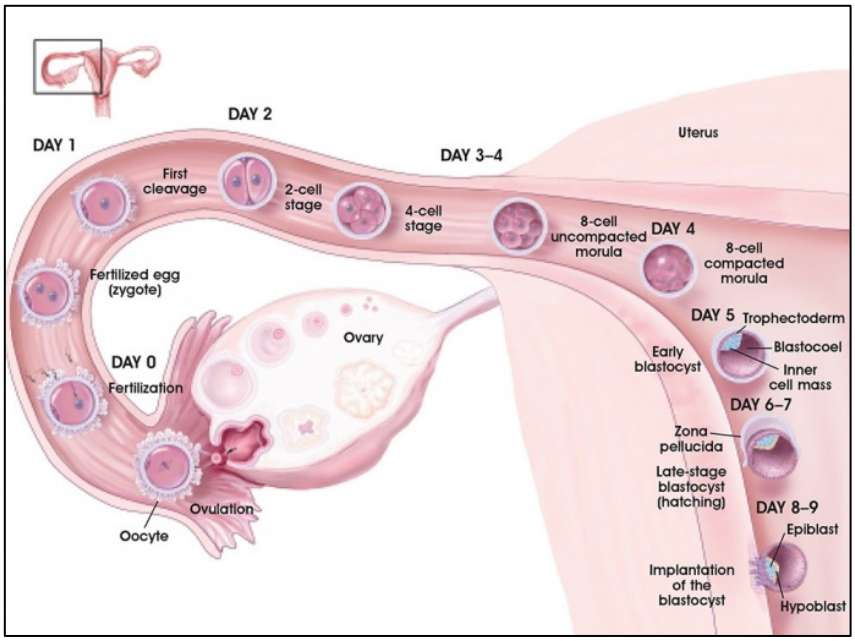

Рис. 4. 3. Фрагмент женской репродуктивной системы.

Каждый раз в 28 дней с момента наступления репродуктивного периода и до менопаузы один фолликул созревает в яичнике, и каждый фолликул содержит клетку на стадии метафазы второго деления мейоза. После вскрытия фолликула ооцит попадает в воронку маточной трубы. Иногда он может туда не попасть и обычно погибает, однако крайне редко продолжает развиваться в неподходящей для этого области.

Оплодотворение осуществляется в маточной трубе, для этого туда должны попасть сперматозоиды. Попадание их туда сопряжено с трудностями. Например, сперма имеет щелочную среду, pH>7, а среда во влагалище кислая, pH около 4. Из-за чего большая часть сперматозоидов сразу погибает в результате химической реакции. Оставшиеся сперматозоиды должны преодолеть вход в матку, где находится слизистая пробка, защищающая матку от проникновения инфекций. Сперматозоиды, тем не менее, попадают в полость матки, двигаясь против тока жидкости и вдоль градиента химических веществ, их привлекающих, попадают в маточную трубу.

Когда наконец сперматозоид достигает ооцита, он выделяет фермент – гиалуронидазу, который разрушает межклеточный матрикс лучистого венца. Затем, когда сперматозоид подошёл непосредственно к ооциту, акросома выделяет литические ферменты для того, чтобы сперматозоид мог проникнуть внутрь блестящей оболочки. В результате акросомной реакции он оказывается внутри ооцита. Происходит оплодотворение, после чего мы называем ооцит зиготой. Зигота содержит два пронуклюуса – мужской и женский, которые не объединяются, а существуют в разных компартментах цитоплазмы до тех пор, пока не наступает следующее деление – первый митоз. Тогда хромосомы мужского и женского пронуклюуса впервые и начинают

контактировать друг с другом. Через 26–30 часов наступает первое деление, затем зигота двигается по направлению к матке. Чем ближе к матке – тем больше клеток, причём их количество может быть и нечётным. Кроме того, зигота всё ещё сохраняет блестящую оболочку. Нарушение её приводит к 1/3 случаев рождения монозиготных близнецов.

Все описанные процессы происходят за счёт веществ, изначально содержащихся в ооците, причём объём клеток не увеличивается, они с каждым делением становятся всё меньше и меньше.

Наконец, наступает период, когда формируется бластоцисты, которая содержит внешний слой и клетки внутренней массы. Внешний слой называется трофоэктодермой или трофобласт, который даёт начало плаценте. Клетки внутренней массы – эмбриобласт, из него формируется зародыш.

После этого происходит выход эмбриона из блестящей оболочки. Клетки начинают выделять для этого специальные вещества, которые лизируют оболочку, жидкость, проникающая внутрь эмбриона, увеличивает внутреннее давление, в результате чего оболочка рвётся, происходит выход зародыша из блестящей оболочки. Если этого не произошло, то это будет случай спонтанного аборта, но при этом женщина может ничего и не почувствовать, т. к. это всего 6–7 день после зачатия.

После этого зародыш начинает имплантироваться в эндометрий – эпителиальные клетки, выстилающие внутреннюю поверхность матки. Если бластоциста не попадает в полость матки, а остаётся в маточной трубе, то случается внематочная беременность, которая угрожает жизни матери.

Плацента же формируется только через 12 недель, до этого момента эмбрион развивается за счёт внутренних запасов ооцита.

На этапе порядка 4 недель происходит нейрогенез, закладывающий основу для головного мозга. В 6 недель уже различим эмбрион, пупочный канатик и будущая плацента.

В 7 недель формируется плодный пузырь.

В 16 недель сформирована кровеносная система.

В 20 недель плод обладает уже характерными человеческими признаками.

На 40 неделе плод готов к появлению на свет. Однако важно помнить, что различают два срока беременности: эмбриональный, отсчитываемый с момента зачатия, и акушерский, отсчитываемый с момента последней менструации, разница между ними примерно 2 недели. Т. е. когда мы говорим про 40 недель беременности, мы имеем в виду срок 38–42 недели.

Важно, что эмбрион в ходе развития проходит все предыдущие стадии своих предков, т. к. он несёт в своём геноме гены наших предков, которые включаются и выключаются в конкретные моменты. Эмбриология развития рассматривает как раз этапы включения и выключения соответствующих генов.

В результате размножения появляются потомки. Человек – моноплодный организм, т. е. за одну беременность рождается один ребёнок, за редким исключением. Например, в редких случаях может случиться множественная овуляция, т. е. ооцитов образуется 2–3 и т. д.

Наследование простых признаков

Простой признак – тот, в основе которого лежит действие одного гена. Важно понимать, тем не менее, что каждый признак зависит от большого числа генов. Но изменение даже одного из этих генов приводит к изменению признака.

Главный исследователь в этой области Грегор Мендель (1822–1884 гг.).

Мендель разработал *гибридологический метод* – главный метод генетического анализа. Это метод, который осуществляется путём скрещивания. Для этого необходимы гаметы, физиологически отличающиеся друг от друга, двух разных полов. Когда нужно избежать участия одного из полов, тогда используются другие гибридологические методы, например использование только женских гамет – партеногенез. Или использование соматических клеток – апомиксис. Использование только мужских гамет – андрогенез.

При отсутствии полового размножения или возможности манипулировать гаметами можно осуществлять гибридизацию соматических клеток.

Таким образом гибридологический метод – очень широкое понятие. Гибридизацию можно осуществлять даже на уровне хромосом и нуклеиновых кислот.

Менделизм – это вся совокупность знаний на основе изучений и анализа работ Менделя.

Мендель открыл закономерности наследования: единообразие в первом поколении, расщепление в чётких численных соотношениях. Из этого можно сделать следующие выводы: наследственность дискретна; существует несколько форм генов; понятие доминирования – преобладание признаков одного аллеля над признаками, контролируемыми другим аллелем; расщепление – следствие поведения генов.

Мендель работал на организменном уровне, т. е. он скрещивал разные организмы между собой. Существуют два вида скрещивания: прямое и обратное. Система таких скрещиваний носит название реципрокные. Существуют анализирующие скрещивания, т. е. такие, которые позволяют у неизвестной нам по генотипу формы установить этот генотип. А соответственно и прогнозировать, что получится в результате размножения этой формы. Обычно такое скрещивание осуществляется с помощью гомозиготного рецессива. Возвратные скрещивания – типы скрещивания, когда потомок скрещивается с одной из исходной форм. Такие скрещивания могут повторяться многократно, в результате чего получаются насыщающие скрещивания. И наконец, циклические (диаллельные) скрещивания – скрещивания множества форм, отличающихся друг от друга по проявлениям одного признака.

Модельные объекты в генетике

Мендель работал на модели посевного гороха. Кроме того, после запрета на проведение эксперимента на мышах, он также проводил эксперименты на цветах.

В наше время эксперименты ставятся на великом множестве объектов, в том числе и на человеке, однако тут можно столкнуться с противоречием экспериментов этическим нормам. В таком случае прибегают к изучению родословных.

Пункты, которым руководствуются в выборе модельного объекта для изучения его генов: известный с точки зрения биологии и, в частности, репродуктивной системы; наличие альтернативно отличающихся признаков; должен быть легко и быстро достижим репродуктивный возраст; минимально возможное число хромосом; высокая плодовитость. Кроме этого, существует ещё и экономическая составляющая.

Определение чистых линий. Первый закон Менделя.

Мендель начал работу с выделения *чистых линий* – это такие линии, которые при разведении «в себе» не дают расщепления, т. е. сохраняют константность проявления признака. Чистые линии состоят из гомозиготных особей.

При выведении чистых линий резь идёт о моногибридном скрещивании.

Закон чистоты гамет (первый закон Менделя): гаметы в отношении аллелей чисты, т. е. каждая гамета несёт один аллель в неизменном виде. При этом аллели внутри гетерозиготы не перемешиваются между собой. Т. е. последовательность ДНК сохраняется.

Гомозиготы дают гаметы (с уменьшением числа плоидности): по доминантному аллелю – доминантые гаметы, по рецессивному аллелю – рецессивные гаметы. Гетерозиготы дают два типа гамет – доминантную и рецессивную. По Менделю получается, что гаметы, полученные от гомо- и гетерозигот не отличаются, т. е. $A_{гом} = A_{гет}$, $a_{гом} = a_{гет}$.

Для демонстрации и доказательства данного закона надо прибегнуть к наблюдению за продуктами мейоза (тетрадный анализ). Возьмём для этого модельный объект – пекарские дрожжи. Среди дрожжей есть штамм, который несёт дефект в синтезе аденина, в результате клетки этого штамма приобретают красный цвет. При скрещивании белого и красного штаммов. Зигота будет нести в себе оба штамма, но будет белого цвета, так как это всё-таки доминирующий признак. Диплоидная зигота не является характерным состоянием для штаммов, поэтому это состояние тут же разрешается путём мейоза. Внутри одной оболочки (аски) из зиготы формируются четыре гаметы, а затем из аска выделяются все продукты мейоза – споры. Если их посеять и вырастить колонии, то цвет их будет либо красным, либо белым. Т. е. цвет точно воспроизвёлся в потомстве, что является доказательством закона чистоты гамет. Тетрадный анализ – т. к. формируется 4 споры из одной гаметы.

Потомки людей так же несут в себе половину генов от мамы, половину генов от папы, однако это упрощение, т. к. в таком случае идёт речь только о генах ядерного происхождения. Тем не менее нуклеиновые кислоты содержатся в митохондриях, которые наследуются только от материнского организма (аналогично, у растений пластиды наследуются только от «женского» организма). Кроме того, пол ребёнка определяется тем, какую именно хромосому содержала гамета – X или Y, при этом Y хромосомы несут в себе значительно меньше генетической информации, соответственно получим, что потомство мужского пола меньше половины своих генов наследует от отца.

Второй закон Менделя

Рассмотрим, что произойдёт, если в генах есть одинаковый вклад от родителей, то есть гены заключаются в аутосомах. Рассмотрим для этого животный объект: пусть от одного родителя гены АА, а от второго – аа, тогда у потомства будет соединение гамет будет 50/50, т. е. гетерозигота Аа. У всего первого поколения F1 будет наблюдаться единообразие гибридов первого поколения. При этом поколение F1, достигая половой зрелости, будет давать гаметы обоих типов 50/50. При скрещивании внутри поколения F1 будут происходить равновероятные встречи гамет обоих типов, и у потомства будет наблюдаться генотипическое расщепление $(1/2\mathrm{A} + 1/2\mathrm{a}) * (1/2\mathrm{A} + 1/2\mathrm{a}) = 1/4\mathrm{AA} + 1/2\mathrm{Aa} + 1/4\mathrm{aa}$ или фенотипическое расщепление (при взаимодействии аллелей полного доминирования) $(1/2\mathrm{A} + 1/2\mathrm{a}) * (1/2\mathrm{A} + 1/2\mathrm{a}) = 3/4\mathrm{A_} + 1/4\mathrm{aa}$. *Расщепление* – это форма появления разных фенотипических классов в чётких численных соотношениях в потомстве. Расщепление бывает качественным и количественным.

Законы генетики биологические по сути, но статистические по проявлению, так что, может быть великое разнообразие расщеплений.

Анализирующее скрещивание осуществляется со следующими формами: Аа и аа. Т. е. вторая форма даёт только один тип гамет. Тогда расщепление будет одинаковым и по генотипу, и по фенотипу: $\mathrm{a} * (1/2\mathrm{A} + 1/2\mathrm{a}) = 1/2\mathrm{Aa} + 1/2\mathrm{aa}$. При этом доминантый фенотип всегда будет иметь чётко определённый фенотип.

Формулировка *второго закона Менделя* следующая: если при скрещивании форм, происходящих из чистых линий, в первом поколении получается единообразие, а во втором поколении – расщепление на 3:1 по фенотипу при условии полного доминирования, то, следовательно, за отличие по данному признаку родительских форм отвечает один ген.

Те же выводы получатся при анализирующем скрещивании.

Взаимодействие аллелей

Полное доминирование наблюдается тогда, когда ситуация при наличии двух аллелей (гетерозигота) выглядит как кодируемая одним аллелем. А>а, фенотип АА=Аа. Проверить экспериментально это можно с помощью биохимических методов. Например, пусть продуктом гена является белок, выполняющий некоторую функцию. В случае АА тогда будет полное выполнение функции, в случае аа – функция не выполняется, в случае же Аа белка будет в два раза меньше, но его функция, тем не менее, будет полностью выполнена.

При промежуточном проявлении у гетерозиготы – *неполное доминирование*. Обозначается это следующим образом: $\mathrm{A} \geq \mathrm{a}$. Фенотип: АА>Аа>аа. Пример, аналогичный полному доминированию, однако функция белка будет выполнена не полностью. Т. е. выполнение функции белка будет зависеть от того, в каком биохимическом этапе он участвует. Классический пример – цветки ночной красавицы, у которой при скрещивании цветков фиолетового и белого типа образуются голубые

цветки. Аналогично тонкинез – порода кошек, получающая при скрещивании бурмеза и сиамской кошки, которая в своём окрасе объединяет окрасы родителей.

Кодоминирование – проявление обоих родительских фенотипов в гетерозиготе.

Выглядит это как A=a, фенотип AA+aa=Aa. Используя аналогичный пример, можно показать, что при всех фенотипах функция белка будет выполнена полностью.

Если фенотип зависит от условий, в которых находится зигота – то имеем *условное доминирование* (переменное). У барана, например, у обоих полов имеется гетерозигота Hh, однако при наличии разных гормонов, обуславливающих пол особи, рога появляются только у самцов, т. е. аллель доминантный у самцов и рецессивный у самок.

ЛЕКЦИЯ 5. ПРИМЕРЫ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОТКЛОНЕНИЙ. НЕКОТОРЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ПРИЗНАКИ ЧЕЛОВЕКА.

Кариотип человека

Для того, чтобы проанализировать биологию человека, взглянем на его кариотип (рис. 5. 1). На рисунке все хромосомы сгруппированы в гомологичные пары. При этом все хромосомы помечены определённым образом исходя из специфики нуклеотидных последовательностей. Хромосомы бывают различных размеров. Кроме того, они классифицируются и по другим признакам, например, выделяют группу из двух хромосом X и Y (для мужского, для женского – две X-хромосомы), такая группа называется *гетерохромосомами*, а все остальные хромосомы представляют группу *аутосом*. До этого момента мы рассматривали именно группу аутосом.

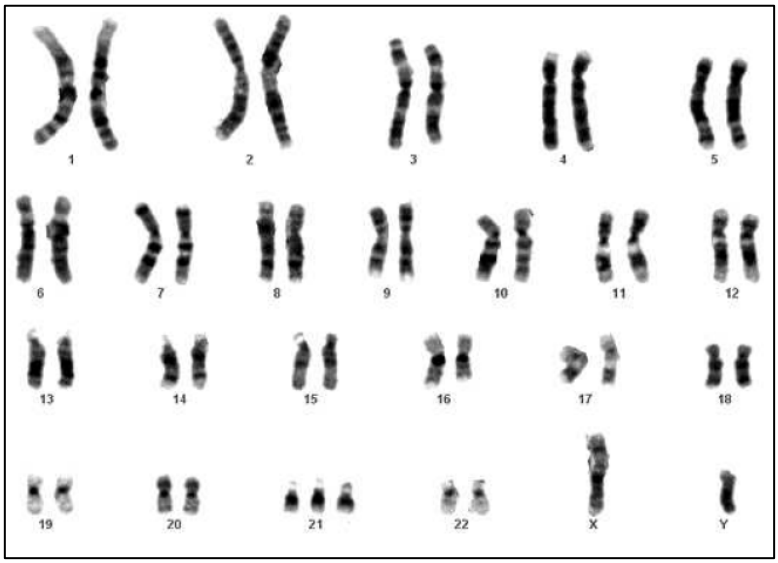

Рис. 5. 1. Кариотип человека.

Гены, которые находятся в X и Y хромосомах, являются сцепленными с полом.

Томас Хант Морган (1866–1945 гг.) – главный исследователь в области механизмов наследования, связанных с полом. Плодовая муха – объект, на котором он исследовал закономерности. Например, конец брюшка у самцов мухи окрашен в тёмный цвет, это является признаком полового диморфизма.

Среди дрозофил первым обнаруженным и описанным с научной точки зрения мутантом является white – имеющий белую окраску глаз. Такая муха является слепой.

Плодовая муха – это объект, на котором были открыты все закономерности наследования. Является актуальным объектом и в настоящее время. В частности, для тестирования на этом объекте лекарств и болезней.

Наследование признаков, сцепленных с полом

Когда Морган исследовал, каким образом наследуется цвет глаз у дрозофил, о обнаружил, что это признак, сцепленный с полом. Пусть скрещивается самка с красными глазами (AA) и самец с белыми глазами (aY) – прямое скрещивание. *Прямое*

скрещивание – носитель дикого типа всегда входит в скрещивание с женской стороны. *Обратное скрещивание* – мутантная самка с белыми глазами (аа) скрещивается с самцом дикого типа с красными глазами (AY) (рис. 5. 2).

Рассмотрим подробнее прямое скрещивание: самка AA и самец aY. Т. к. у самки в обоих аллелях вариант гена A, то в генах потомства, вне зависимости от пола потомка, будет аллель A. Самец же даёт либо a, либо Y хромосому. Т. е. при скрещивании получим два типа потомков – Aa и AY. На фенотипическом же уровне различий у потомков не будет. Самка Aa – красноглазая, так как аллель A является доминантной. Самец – красноглазый, т. к. у него всего один аллель, причём в варианте A. Такой самец называется гемизиготным, т. к. всего одна аллель.

Рассмотрим обратное скрещивание: самка с белыми глазами аа скрещивается с самцом AY. Образуется два класса потомков, при этом их фенотип разный. Первый тип не отличается от прямого скрещивания – Aa, глаза у них красные. Второй же тип наследует от самки аллель a, а от самца – Y-хромосому. Тогда тип aY, глаза – белые, рецессивный аллель проявляется. Т. е. в первом же поколении наблюдаем расщепление. Причём, наследование признака происходит от матери к сыну и от отца к дочери. Такой тип наследования называется «крест-накрест» (крисс-кросс наследование).

Теперь рассмотрим второе поколения для каждого вида скрещивания. Для прямого скрещиваем самку Aa и самца AY, в потомстве будут следующие типы зигот: 3/4A:1/4a, аллель, а будет проявляться только у самцов. Генотипы самок AA – гомозиготный, Aa – гетерозиготный, самца AY – гетерогаметный гемизиготный будут иметь один и тот же фенотип, глаза красные. Проявление признака внешне будет одинаковым, однако на глубинном уровне процессы и гены будут отличаться, т. е. будут иметься какие-либо механизмы, компенсирующие различия в генах (например, недостаток аллели у самца). Такой механизм называется *дозовой компенсацией*. Белоглазыми быть могут только самцы.

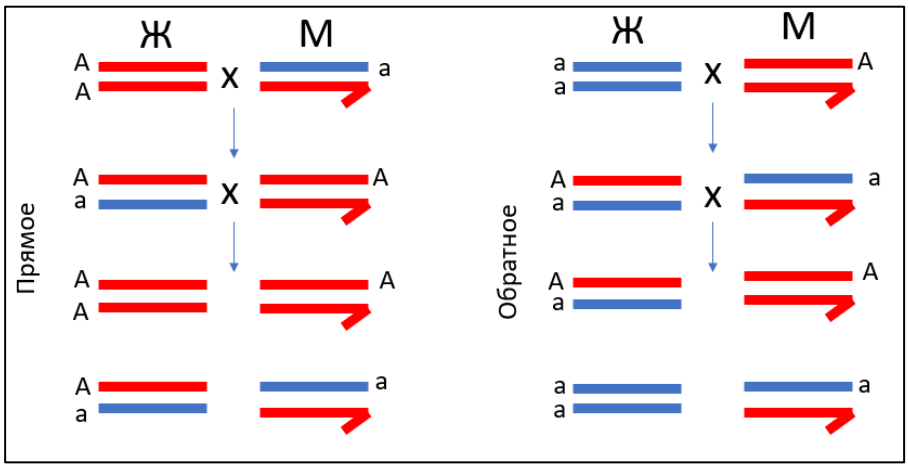

Рис. 5. 2. Прямое и обратное скрещивания.

Рассмотрим второе поколение при обратном скрещивании: тип гамет для самки Aa и самца aY. Типы зигот потомства 1/2A:1/2a. Для самок генотипы Aa и aa, для самцов AY и aY. Соответственно, белые глаза могут быть как у самок – aa, так и самцов – aY.

Таким образом, для того, чтобы опредлить наследование признаков, сцепленных с полом необходимо:

1) Рассмотреть два типа скрещивания в системе одновременно
2) В обратном скрещивании наблюдается крисс-кросс наследование
3) В прямом скрещивании во втором поколении соотношение проявления признака 3:1, но минимальный класс представлен особями только одного пола.
4) В обратном скрещивании соотношение в проявлении признака 1:1, при этом представители разных полов одинаково представлены в каждом классе.

Лучше, если при анализе проявлются все перечисленные признаки, но даже появление одного из них может свидельтствовать о том, что признак сцеплен с полом.

Кроме того, важный вывод: за различие родительских форм отвечает один ген (моногенные расщепления).

Голандрическое наследование

Мы рассматривали признак, связанный с X-хромосомой. Если наследование связано с Y-хромосомой, то ситуация выглядит иначе.

Для примера рассмотрим гипертрихоз ушной раковины как разновидность признака, проявление которого связано с Y-хромосомой.

Пусть мужчина с набором XY(a), мутация a – в Y-хромосоме, скрещивается с женщиной XX. Два типа потомков для такого скрещивания: мальчик XY(a) (X-хромосома от матери, Y – от отца, содержащая мутацию) и девочка XX (X-хромосома от матери и X-хромосома от отца). В следующих поколения ситуация будет точно такая же, ген не будет проявляться в женском потомстве (пока не случится мутация), причём ген может быть как рецессивным, так и доминантным.

Наследование по отцовской линии – *патроклинное* наследование.

Наследование по материнской линии – *матроклинное* наследование.

Наследование по мужской линии – *голандрическое наследование*, т. е. полностью по мужской линии.

У некоторых птиц, земноводных, чешуекрылых, высших растений гетерогаметный пол – женский, тем не менее, наследование всё равно называется голандрическим. Название голандрический – отражает присутствие в наследовании Y-хромосомы.

Если какой-то признак располагается и в X- и в Y-хромосомах, тогда наследование будет частичное, а закономерности наследования будут такие же, как и для признаков, заключённых в аутосомах.

Гемофилия в королевской и царской семьях

Королева Виктория: прожила 82 года, правила 64 года, имела 9 детей, была первой императрицей Великобритании, является национальным символом Англии. Её муж принц Альберт, являвшийся её двоюродным братом, умер в возрасте 42 лет. После этого она носила траур 42 года, за это время и сложилась викторианская эпоха. Королева

Виктория стала «бабушкой» Европы, так как 9 её детей заключали браки с правителями Европы.

Пример их семьи является важным для изучения болезни гемофилии.

С генетической точки зрения для нас важно, что они являются кровными родственниками – двоюродные брат и сестра.

Из родословной Романовых можно обнаружить, что Александр III был женат на Марии Фёдоровне, её родная сестра Александра была замужем за английским королём, их ребёнок Георг V – будущий король Великобритании. Таким образом, Николай II и Георг V – двоюродные братья. Вильгельм II – немецкий император, также связан с этой родословной. При анализе родословных этих трёх правителей Европы можно прийти к тому, что у всех них одна бабушка – королева Виктория.

Леопольд – сын королевы Виктории, уже страдал от гемофилии. Отсюда можно сделать вывод что ген гемофилии он унаследовал от королевы Виктории, но у неё он был рецессивным. Её дочь Алиса была замужем за немецким принцем, среди их детей как раз Мария Фёдоровна – супруга Николая II, а как известно, сын их Алексей страдал гемофилией.

Кроме того, больных гемофилией детей у королевы Виктории больше не было, однако в их потомстве нередко встречаются мальчики, болеющие гемофилией.

Такой тип наследований относится к наследованию, сцепленному с полом. Причём мутация находится в Х-хромосоме. При наличии двух Х-хромосом одна хромосома несёт мутантный, другая – нормальный ген, при этом по принципу доминирования заболевание не развивается.

Гемофилия – нарушение свёртываемости крови. Для лечения гемофилия необходимо исследовать гены, которые приводят к заболеванию. Это было сделано совсем недавно, в 2009 году. Исследования показали, что в семье королевы Виктория была гемофилия типа В. Самой распространённой является форма гемофилии А. Разные типы поражают мутацией разные гены. При получении ранения высвобождаются определённые белки – факторы, которые приводят с возникновением сгустка крови, закрывающего рану. Наблюдается целый каскад из 6 этапов, в результате которого сгусток из волокон фибрина останавливает кровотечение. При нарушениях гена, который кодирует фактор VIII, развивается гемофилия типа А. В семье же королевы Виктории нарушена кодировка фактора IX – гемофилия типа В.

Примеры генетических отклонений

В обществе существуют определённые каноны красоты. Признаки, определяющие внешнюю красоту, также являются генетическими. Однако, не все люди вписываются в каноны. Например, на картинах Веласкеса (XVII в.) часто изображены карлики.

Подобные отклонения часты и в наше время. Причём и в сторону увеличения размеров, например, рост Султана Косена 246 см, самый высокий из всех людей. У человека могут быть и атавизмы – гипертрихоз, наличие хвоста. Причём, даже если хирургически исправить внешнее проявление гена, он всё равно останется в потомстве.

Гирсутизм – наличие волосяного покрова по мужскому типу у женщин. Кроме того, может быть локальный гипертрихоз – чрезмерное оволосение конкретной части тела. Альбинизм – отсутствие пигмента и проблемы с этим связанные.

Целый ряд генетических особенностей диктует и социокультурные особенности. В Раджастане, Индия, например, люди имеют традицию сидеть на корточках с раннего детства, при этом они не испытывают никакого дискомфорта. Представители европейской культуры, с другой стороны, испытывают значительный дискомфорт. Это связано не с желанием и привычкой, а с генетическими способностями. Австралийские аборигены, например, также сидят и работают в другой позе, непривычной даже для индийского жителя. Анатомическая особенность, определяющая данный признак, – угол наклона поверхности таранной кости.

Некоторые наследственные признаки у человека

Рассмотрим типичное мужское лицо, лицо здорового молодого человека. Рассмотрим элементарные признаки, которые разделим ещё и на доминантные и рецессивные (табл. 5. 1). Важно помнить, что сам признак может кодироваться несколькими генами, однако нарушить проявление признака можно всего лишь работой одного гена. Например, наличие пигмента в кое определяется порядка сотней генов, однако альбинизм проявляется при мутации всего в одном гене.

Признаки	**Доминантные**	**Рецессивные**
Цвет кожи	Смуглый	Светлый
Форма мочки уха	Свободная	Приросшая
Волосы на голове	Облысение	Сохранение волос
Цвет волос	Тёмный	Светлый
Текстура волос	Кудрявые	Прямые
Цвет глаз	Тёмные	Светлые
Ямочки на щеках	Наличие	Отсутствие
Форма подбородка	Массивный или раздвоенный	Слабый
Пигментация	Наличие (веснушки)	Ровный пигмент
Линия роста волос	V-образная	Прямая
Сворачивание языка	Способность	Неспособность
Острота зрения	Близорукость/дальнозоркость	Хорошее зрение
Слух	Зависит от типа патологии	
Рост	Невысокий	Высокий
Гибкость большого пальца	Гибкий	Негибкий

Табл. 5. 1. Доминантные и рецессивные признаки у человека.

Доминантное проявление признака – это способность на биохимическом уровне выполнять ту или иную функцию (синтезировать белок). Доминантный признак – норма. Доминантный признак – предковая, исходная форма, необходимая для успешного

прохождения естественного отбора. Нордический тип людей – высокие, светловолосые, светлоглазые с прямыми волосами. Это всё проявления мутантные.

Многие люди в зрелом возрасте не могут нормально переваривать молоко в чистом виде. Хотя этнических русских доля таких людей не более 30%. У скандинавов, тем не менее, почти поголовно присутствует способность переваривать молоко на протяжении всей жизни. Это тоже мутантное проявление. Поэтому, при наблюдении различных этнических групп важно помнить, что они могут носить различные гены, скандинавы – мутантные, африканцы – доминантные. В отдельных условиях мутантные гены могут закрепляться в этносе.

Бушмены (племя сан, Южная Африка) – антропологически отличаются от негроидов, имеют более светлую кожу, тонкие губы; относятся к так называемой капоидной расе. Представители этой народности имеют очень низкий рост, до 150 см. Кожа имеет красноватый оттенок, которая имеет склонность к преждевременному образованию морщин. Лицо имеет монголоидные черты. Т. е. из такого этносе теоретически могут образоваться все другие этнические группы. Внешний вид бушменов наиболее близок к внешнему виду наших предков.

ЛЕКЦИЯ 6. ГЕНЕАЛОГИЯ.

Генеалогический метод

Генетика – экспериментальная наука. Однако существуют методы, помимо прямых экспериментов, которые позволяют установить фактические закономерности в генетике. Один из таких методов – *генеалогический, метод анализа родословных*. Этот метод анализирует события, происходившие у людей при производстве следующего поколения.

Изображение родословных может быть различным. *Пробанд* – человек, который интересует нас в родословной. Пример родословной Рональда Уизли из вселенной Гарри Поттера приведён на рис. 6. 1. Проблема такого изображения в том, что люди, относящиеся к оному поколению, расположены в разных строках, что может запутать исследователя. При этом, если прибегнуть к старинным изображениям родословных, где включались только имена, и при этом, как правило, только мужские, то такая родословная не несёт в себе достаточно фенотипических и половых признаков для анализа.

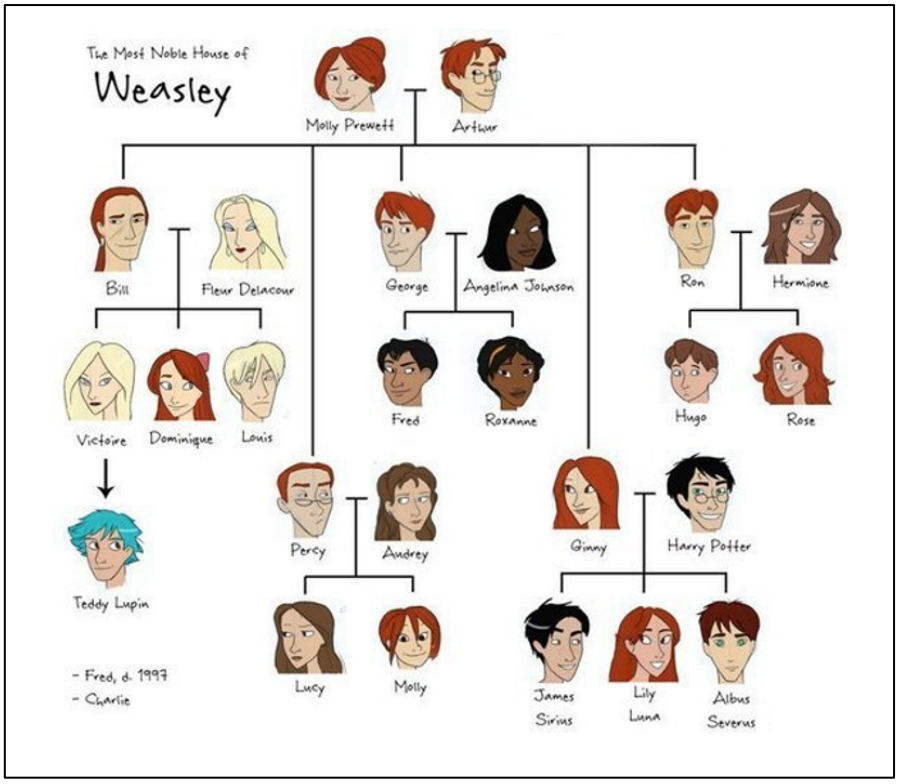

Рис. 6. 1. Родословная семейства Уизли из вселенной Гарри Поттера.

В настоящее время родословные изображаются в соответствие с международно признанной номенклатурой. Это позволяет унифицировать понимание информации. Существуют условные обозначения (см. рис. 6. 2). Важно также, что все индивидуумы в унифицированном обозначении нумеруются по горизонтали арабскими цифрами, по вертикали – римскими. Зная номер человека по двум цифрам – римской и арабской – мы точно можем понять место человека в генеалогическом древе.

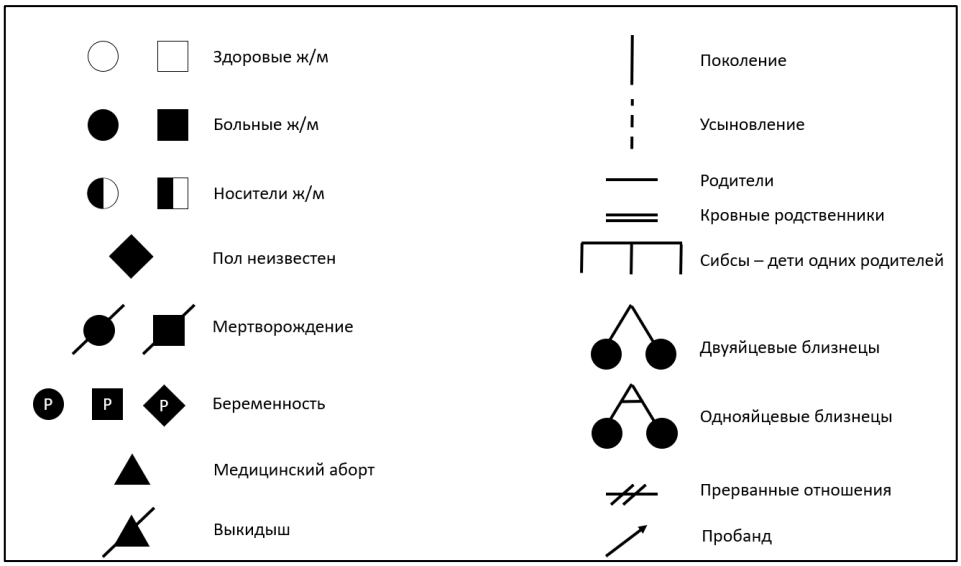

Рис. 6. 2. Международные обозначения, используемы при составлении родословных.

Применение генеалогического метода

Обычно для человека его родословная неизвестна. Посмотрим, например, на то, с какими трудностями сталкиваются историографы при составлении родословных. В Балтийский странах существует праздник селёдки (он же праздник флажков). Изначально этот праздник появился в Голландии. В ходе истории это праздник стал проводиться и в России, в том числе и в Калининградской области. Изначально северные европейские страны были заселены викингами. Их признаки: очень светлая кожа, светлые голубые или серые глаза (реже зелёные), светлый цвет волос. На современных фотографиях с праздника можно увидеть, что среди людей, обладающих теми же самыми нордическими признаками, встречаются люди с тёмными волосами и тёмными глазами. При этом они являются коренными жителями тех же регионов. Решить проблему фенотипических отличий можно проанализировав родословную. Из родословных можно увидеть, что постепенно в поколении один фенотип стал совершенно другим по цвету волос. Почему? Ответ кроется в том, что викинги совершали путешествия в Западную Европу, Северную Африку, Переднюю и Малую Азию, Россию, в том числе и в Северную Америку. Путешествия были продолжительные, что приводило и к образованию брачных союзов на местах путешествия. При этом мореплаватели викинги – преимущественно мужчины. Часть женщин другого антропологического типа уплывала в итоге на север. Отсюда и появляются и темноволосые и смуглые представители коренного населения. Анализ митохондриальной ДНК (передающиеся по женской линии) показал, что у некоторых представителей жителей Северной Европы практически не отличается от ДНК североамериканских индейцев.

Справедливо ли это для восточной части полушария? Обратим внимание на Юго-Восточную Азию и Северную Америку. Между ними множество островов, т. е. эти части света не очень изолированы друг от друга. Люди из Микронезии и Полинезии совершали путешествия в Америку. Даже не имея исторических доказательств этого, можно понять,

что путешествия совершались чисто из биологических данных. Например, отслеживая некоторые виды растений. Пример – батат. Растение имеет родиной Южную Америку. Растения не могут активно передвигаться, поэтому попасть в Азию (тем более в Северную Африку) растение могло только с человеком. Другой пример, уже из животного мира – домашняя курица. Дикая курица была одомашнена в Индии. В Азии сложилась порода, которая называется араукана – особая порода, которая по проявлениям признаков значительно отличается от всех других. У них есть «уши» из перьев, нет хвоста (есть костная структура, но нет перьев), цвет скорлупы – ярко-голубой. Учёные обнаружили точно таких же кур в Южной Америке. Куры могли попасть туда только с человеком. Причём порода эта не известна была в Европе, следовательно, попала она в Южную Америку исключительно из Азии.

Генеалогический анализ используются производителями красок волос для того, чтобы спрогнозировать продажи оттенков в будущем.

Родословная Птолемеев

Рассмотрим родословную египетских царей Птолемеев (Лагидов) 305–30 гг. до н. э. Лаг был одним из диадохов Александра Македонского. После Смерти Александра Македонского его империя была разделена на провинции, каждая из которых отошла одному из его помощников. Египет отошёл Птолемею. Птолемей имел Македонское происхождение. Т. е. они имели не египетское происхождение. Клеопатра, например, последний представитель этой династии, часто изображается с египетскими чертами лица, что совершенно неправильно, учитывая происхождение её предков.

Часть родословной Клеопатры изображена на рис. 6. 3. Из этого рисунка можно увидеть много закономерностей. Видим, что в I поколении у одной женщины было два мужа, при этом её внуки состояли в браке, т. е. брак кровных родственников. Из потомков же – брат и сестра тоже состояли в браке между собой. Кроме того, в VI и VII поколениях брак между дядей и племянницей. Затем снова повторение брака между братом и сестрой в VIII поколении. Т. е. Все брак, как часто бывало для правящих династий, заключались внутри одной родословной. Клеопатра была замужем за своим же братом. Затем у неё был бездетный брак с ещё одним мужчиной. После этого у неё были дети в браке Юлием Цезарем (Центурион), затем дети в отношениях с Марком Антонием. Её дети в дальнейшем от брака с Марком Антонием получили власть в странах Северного Магриба (слева от Египта).

Когда речь идёт о столь родственных браках, как в династии у Клеопатры, говорят об инбридинге. Инбридинг ведёт к отрицательным последствиям, так как в таком случае возникают гомозиготные случаи по рецессивным генам. Рецессивные мутации жизненно важных генов имеют летальное действие. Однако такие ситуации элиминируются в результате того, что гомозигота погибает, а оставшийся в роду набор аллелей обеспечивает нормальное функционирование организма. В родословной Клеопатры такие гибельные случаи были раньше, чем отображено на рис. 6. 3. Процесс, при котором из многих потомков, среди которых большинство – нежизнеспособных, должны остаться в живых только те, что с нормальным набором генов, называется *«прохождением узкого*

горлышка бутылки». Это популяционный эффект, родословная – часть популяции. Ситуация на рис. 6. 3 – это то, что мы видим после того, как эта ситуация была пройдена, после того как были элиминированы отрицательно действующие аллели. Поэтому Клеопатра для своего времени была очень умной и талантливой женщиной, со способностями к политике и языкам.

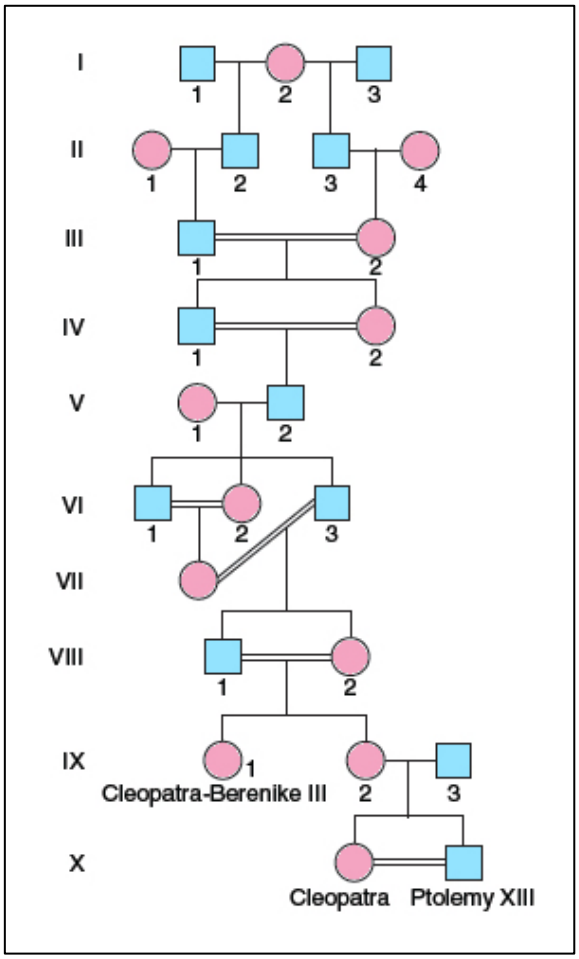

Рис. 6. 3. Участок родословной Клеопатры.

Родословная Габсбургов

Отличным от этой истории является случай родословной европейских королей династии Габсбургов. Родословная Карла II – короля Испании представлена на рис. 6. 4. Габсбургская челюсть – характерный признак для представителей этой династии. Карл II до 4-х лет не мог сидеть и ходить, до 8-ми лет не мог нормально говорить, не мог самостоятельно питаться, также он не оставил после себя наследника. Хоть рис. 6. 4 и не является международным изображением родословной, из него видно, благодаря синим линиям, что в династии Габсбургов было много браков между кровными родственниками, например, между кузенами и племянницами и дядями.

В династии Габсбургов наследовались здоровые гены в течение долго времени, до тех пор. Пока в одном из поколений не оказалось так, что не было представительниц женского пола брачного возраста. Поэтому в эту семью была введена польская

принцесса. Известно, что именно она имела проявления прогнатизма. Все остальные члены династии – её потомки. И так как случился инбридинг внутри родословной, рецессивный ген, который контролирует этот признак, оставался внутри семьи. Проявления этого признака варьировались в зависимости от генетического окружения.

Можно сделать вывод, то Габсбургская династия не смогла «пройти горлышко бутылки».

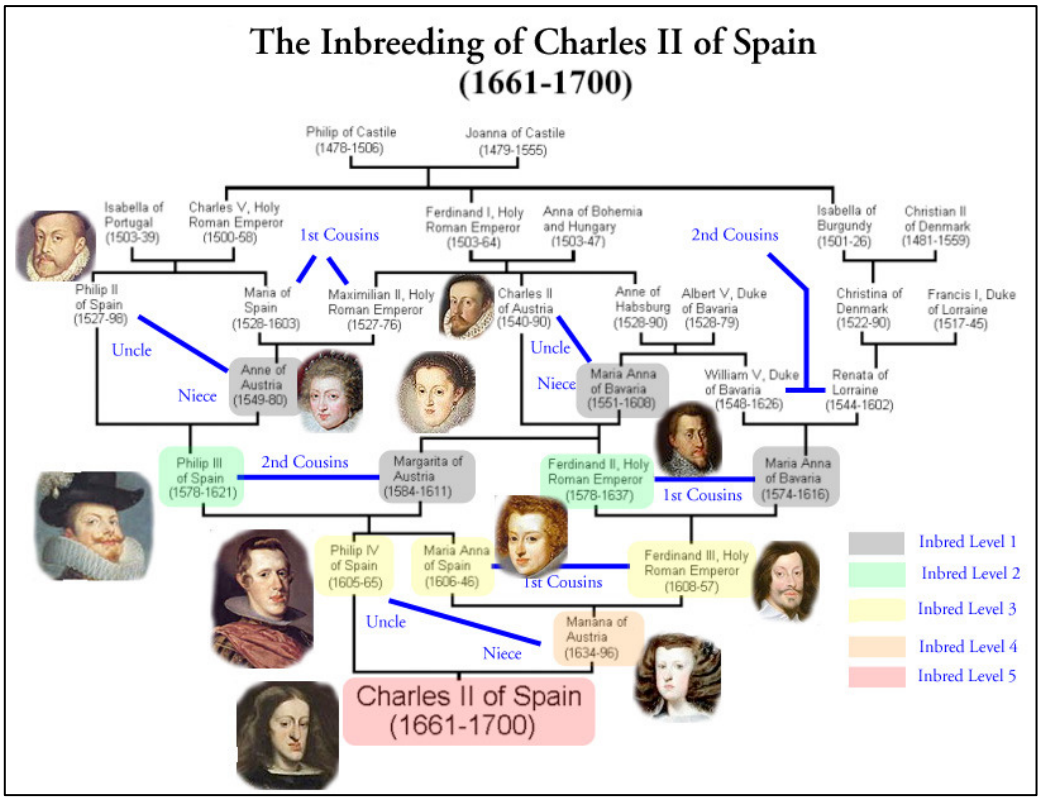

Рис. 6. 4. Инбридинг в династии Габсбургов.

Возможным фактором, влияющим на прохождение «горлышка бутылки», является многочисленность рода. Сиамский король Рама V имел официально 4 жены, однако любимая жена была его родной сестрой. Неофициальных же было ещё 149 супруг. Детей у него было 33 сына и 44 дочери. В такой семье внутри одного рода всегда будет достаточно представителей брачного возраста, чтобы не произошло сценария такого же, как у Габсбургов.

Клинико-генетические базы данных

При рассмотрении родословных мы сталкиваемся часто с патологическими проявлениями. Книги в данном случае уже не вмещают в себя всю информацию о генах и родословных. Для того, чтобы правильно анализировать родословные в наши дни были созданы специальные базы данных, как правило бесплатные.

Базы данных:

- Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM

- Gene Clinics
- National Newborn Screening and Genetics Resource Center web site – NNSGRC
- Alliance of Genetic Support Groups.

Кроме вышеперечисленных существует ещё International Classification of Diseases – международная классификация болезней. Здесь перечислены все болезни, известные медицине, не только генетические.

При аналитическом рассмотрении баз данных оказывается, что около 10 000 известных ныне заболеваний имеют наследственный характер. Генов у человека порядка 20 000–30 000. Из них проанализировано примерно 10 000. Т. е. повреждение практически любого из известных генов может привести к развитию заболевания. Половина из известных наследственных заболеваний – моногенные. Они наследуются по второму закону Менделя. Наиболее распространёнными из них являются: фенилкетонурия, муковисцидоз, адреногенитальный синдром, миодистрофия Дюшенна-Беккера, гемофилия А и В, галактоземия. Важно помнить, что помимо унаследованных от родителей мутаций, мы несём наши уникальные мутации, которые мы можем передать потомкам. И тем больше накопленных мутаций, чем дальше существует вид.

Генологический метод не заменяет гибридологический, однако он очень похож на него.

Аутосомно-доминантное наследование

Родословная с *аутосомно-доминантным типом наследования* изображена на рис. 6. 5. Чёрным, как мы помним, закрашены представители, обладающие патологией. В данном случае это нарушение развития соединительной ткани, который приводит к развитию синдрома Элерса-Данло (в данном случае VI типа, проявляется в том, что кожа обладает повышенной растяжимостью). Синдром – это неправильные проявления признаков, вызванных одной причиной. Видим, что заболевание проявляется вне зависимости от пола в каждом поколении, т. е. оно аутосомно-доминантное по типу наследования.

Вопрос: будет ли проявляться заболевание в потомстве пробанда?

Ответ: заболевание является аутосомно-доминантным, а значит, если у пробанда этого заболевания нет, то у него рецессивный аллель, и, значит, у его потомков заболевания не будет.

Ямочки на щеках – дефект формирования скуловой мышцы, синдактилия – срастание суставов пальцев, способность сворачивать язык, гипертрихоз, витамин D-независимый рахит, дварфизм – всё это примеры аутосомно-доминантного наследования заболеваний.

Мутация может возникнуть и в потомстве абсолютно здоровых родителей, например, карлик может родиться у родителей нормального роста, но дварфизм – аутосомно-доминантное заболевание, поэтому будет проявляться во всех следующих поколениях потомка, им страдающего. Новые мутации могут возникать как в процессе

развития зиготы, так и в соматических клетках родителей, точно установить момент возникновения мутации невозможно.

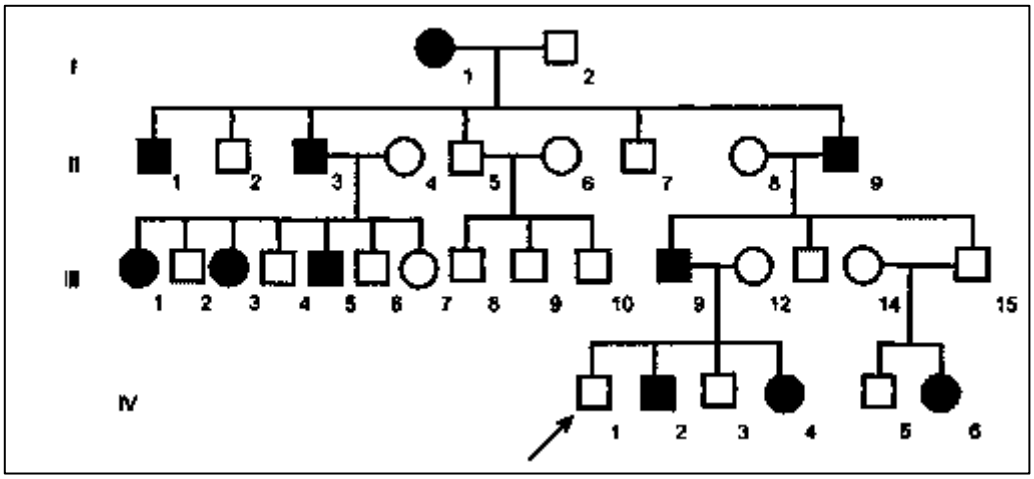

Рис. 6. 5. Родословная с аутосомно-доминантным наследованием заболевания.

По аутосомно-доминантному типу наследуется и сидром Юнера-Тана – синдром, при котором люди не могут ходить в вертикальном положении и перемещаются поэтому на четвереньках. При этом они перемещаются не так, как наши предки с опорой на костяшки пальцев, а с опорой на всю ладонь. Этот синдром – дефект соединительной и костной ткани, что приводит к тому, что организм не выдерживает вес человека в вертикальном состоянии. Этот синдром связан и с когнитивными трудностями.

Специфическое расстройство речи типа I – заболевание, приводящее к тому, что люди с трудом говорят, у них нарушено слогообразование, спряжения, склонения, ограничен словарный запас, а само нарушение сопряжено и с когнитивными нарушениями. В 2001 году было установлено, что это заболевание связано с нарушением всего в одном гене FOXP2 (forkhead box P2) – гене, связанном с развитием речи. Интересно, что такой же ген присутствует и у шимпанзе, но у шимпанзе в этом гене заменены всего две аминокислоты. Если выделить этот ген у человека и пересадить его мышам, то у них проявляются повышенное взаимодействие с другими мышами и разговор сам с собой, не форме человеческой речи, но на своём «мышином» языке. FOXP2 – это ген-регулятор. Неадертальцы обладали точно таким же, как и человек разумный, геном FOXP2, а это значит, что у них. Вероятно, была хорошо развита речь.

Синдром Орфана (заболевание соединительной и костной ткани) проявляется в удлинении конечностей, длинных пальцах, повышенной пластичности, нарушении строения таза и грудной клетки. Зато у таких людей повышен синтез адреналина, что приводит к их повышенной работоспособности.

ЛЕКЦИЯ 7. АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЕ И АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ.

Аутосомно-доминантное наследование

Прогрессивная оссифицирующая фибродисплазия (болезнь второго скелета) – образование костных наростов на скелете. Болезнь проявляется в том, что любое повреждение ткани приводит к формированию в этом месте костной ткани. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному признаку. Хотя заболевание является тяжёлым, и больные редко оставляют потомство, случается так, что заболевание не манифестирует себя, либо проявляется в меньшей степени, что приводит к его наследованию.

Аутосомно-рецессивное наследование

Родословная с *аутосомно-рецессивным типом наследования* изображена на рис. 7. 1. В данном случае это миопатия – нарушения развития мышечной ткани. Из родословной видно, что при браках с представителями других семей заболевание не проявляется, но только происходит брак между близкими родственниками, как начинают появляться представители, страдающие этим заболеванием. Т. е. происходит выщепление гомозигот. При возникновении гетерозиготы при встрече рецессивной и доминантной аллелей заболевание не проявляется. Если гетерозигота образуется между кровными родственниками, у которых в свою очередь гены содержат рецессивный и доминантный аллель, то существует вероятность, что в потомстве оба аллеля будет рецессивные.

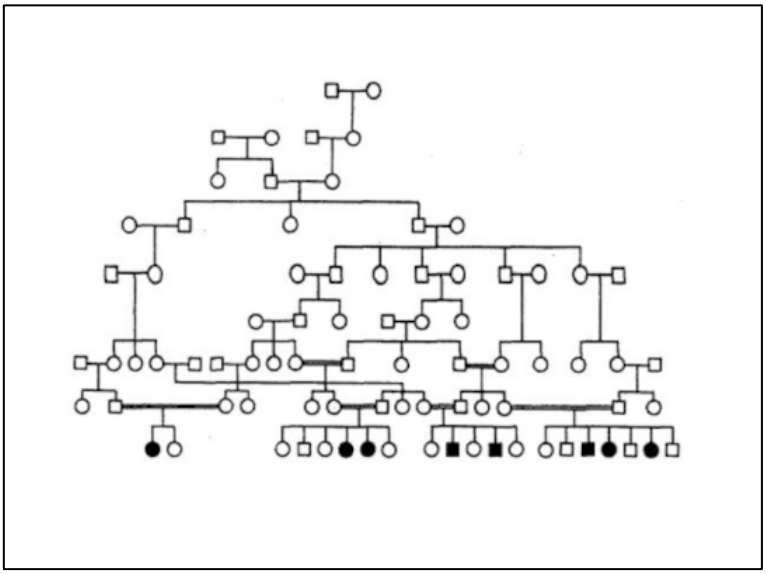

Рис. 7. 1. Родословная при аутосомно-рецессивном типа наследования (псевдогипертрофическая прогрессирующая миопатия).

Миопатия зачастую проявляется внутри одного этноса. Более подробно это будет обсуждаться в рамках этногенетики.

Много заболеваний наследуются по аутосомно-рецессивному типу, значительно больше, чем по доминантному. Это связано с тем, что патологии аутосомно-доминантного наследования подвергаются естественному отбору намного очевиднее, зачастую дети, страдающие патологиями, погибают ещё до достижения репродуктивного возраста. Вероятность сохранения рецессивных заболеваний, за счёт необязательного проявления в гетерозиготе, значительно выше в генофонде.

Среди рецессивных заболеваний пигментная ксеродерма – дефект гена, который участвует в репарации ДНК. Репарация ДНК нужна для борьбы в том числе с повреждениями клеток. Фактором окружающей среды, вызывающим молекулярные изменения в коже, является ультрафиолет. УФ свет вызывает изменения пиримидиновых димеров, которые являются непреодолимым блоком репликации ДНК, а если репликация ДНК не случается, то клетка погибает. Ксеродерма проявляется сначала в веснушках, затем во всё более значительных повреждениях кожи и в конченом счёте к онкологии. Сохранение жизни обеспечивается применением защитных экранов, защитной одежды, но риск подвергнуться облучению ультрафиолетом остаётся достаточно высоким.

Миодистрофия Дюшенна – вариант аутосомно-рецессивной болезни. Заболевание проявляется в недоразвитии и разрушении мышечных тканей. Развивается ещё во внеутробном состоянии. Ребёнок, страдающий заболеванием, не может нормально двигаться, поднять предмет с пола. Мышцы не поддерживают скелет, что приводит к деформациям позвоночника, ухудшенному состоянию сосудов, может развиться гипертрофия икроножных мышц, связанная с застоем крови.

Андростенон

Человеческий организм значительно зависит от гормонов. Один из таких важных гормонов – тестостерон, а его более активная производная – дигидротестостерон. Этот гормон играет важную роль как в мужском, так и в женском организме. Другие его производные – андростенол и андростенон. Эти гормоны выполняют функцию феромонов. Все феромоны условно делятся на репелленты (отталкивающие) и аттрактанты (привлекающие). Феромоны содержаться в человеческих выделениях, в особенности в поте.

Изучение андростенона проводилось прежде всего на свиньях. Наибольшая концентрация андростенона у них содержится в слюне и оказывает привлекающее действие на самок. Когда андростенон у самцов достигает пика концентрации, самка позволяет ему совершать акт спаривания.

Точно такое же действие этого феромона характерно и для людей. Существует ген OR7D4, который контролирует синтез белка-рецепторы андростенона. Если у человека этот ген дефектный, следовательно, он не ощущают запах этого феромона. Исследования среди людей реакции на высокую концентрацию андростенона показали, что часть женщин воспринимает этот запах как отвратительный, а часть – как приятный, что обусловлено их фенотипами. При этом на подсознательном уровне, большинству всё равно нравится этот запах в низких концентрациях.

Ещё один опыт, показывающий роль андростенона, был проведён со стоматологическими креслами. Прим у стоматолога – это стресс. Исследователи обрабатывали одно из двух кресел андростеноном в низкой концентрации, а затем предлагали женщинам выбрать одно из двух кресел. Большинство женщин выбирали обработанное андростеноном, что говорит о прямой ассоциации запаха андростенона с чем-то положительным.

Другой эксперимент – предложение отличить предметы, которые долгое время принадлежали людям конкретного пола. Например, мужчин просят не принимать душ в течение 3-х дней. А затем им выдают чистые футболки, и они носят их в течение нескольких часов. То же самое проделывают с женщинами. Затем футболки перемешиваются и даются женщинам для того, чтобы они выбирали те, которые им нравятся по запаху. Оказывается, что почти всегда женщины безошибочно выбирают те, которые носили мужчины.

Таким образом, в области парфюмерии имеет смысл применение феромонов, однако в большинстве случаев там применяют химически синтезированные феромоны, которые значительно менее действенны, а также, как мы заметили, важна концентрация, которая различается от человека к человеку. Поэтому для возникновения симпатия важен прямой контакт, в том числе жесты, фенотипические признаки, речь и т. д.

Наследование, сцепленное с полом

Вспомним генеалогическое древо английской королевы Виктории (см рис. 7. 2). Гемофилия типа В в её потомстве проявлялась только у представителей мужского пола. Могут ли быть поражены гемофилией представительницы женского пола? Ответ – да. Если встретится страдающий гемофилией мужчина с женщиной, носительницей соответствующего гена.

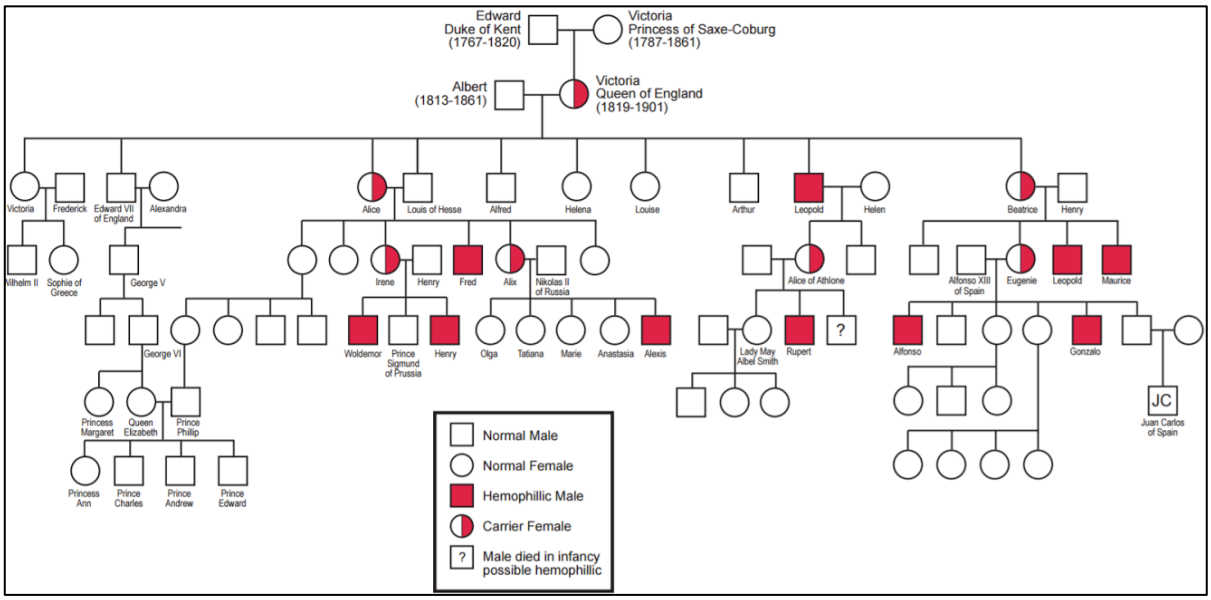

Рис. 7. 2. Родословная королевы Виктории, отражающая наследование гена гемофилии.

Есть такие отклонения от нормы, такие заболевания, природа которых не изучена ещё с генетической точки зрения.

Один из примеров – заболевание триметилнурия. В организме людей, страдающих от триметилнурии накапливается триметиламин. Его особенность заключается в том, что его запах похож на запах тухлой рыбы. Человек, страдающий триметилнурией, как бы он ни заботился о гигиене, будет источать этот запах. Однако есть люди, у которых опять же по генетическим причинам есть способность не испытывать отвращение к этому запаху, однако их очень мало. Лечения у данного заболевания нет.

Множественный аллелизм

Во всех случаях аутосомно-доминантного и -рецессивного, сцепленного с полом типов наследования мы говорили про всего два аллеля: А и а, нормальный и мутантный, доминантный и рецессивный и т. д. Причина этого в том, что человек – диплоидный организм. У другого организма эти аллели могут отличаться. Тогда возникает вопрос, сколько аллелей может быть у одного гена? Ген – это множество нуклеотидов, и изменение в каждом нуклеотиде может привести к возникновению мутаций, однако привести к проявлению мутации это может не всегда. Поэтому такие мутации условно разделяют на две группы: аллель – мутация, имеющая фенотипическое проявление; *полиморфизм* – мутация безразличная, не проявляющаяся.

Рассмотрим шкалу цвета волос. Существует множество природных оттенков между блондом и почти чёрными волосами, т. е. с генетической точки зрения у человека не может идти речи о двух вариантах гена, отвечающего за цвет волос.

В таких случаях речь идёт о *множественном аллелизме*. (Много – больше двух).

Если обратимся к модельными объектам, например, морскому гребешку, то мы увидим, что в природе встречаются как минимум три формы: жёлтый(ж), оранжевый(о) и чёрный(ч). Проведя скрещивания, можно получить различные расщепления. Более того, можно провести анализ такого полиморфизма и его причины. При скрещивании жёлтых с жёлтыми получается расщепление 1/4ч+3/4ж. При скрещивании оранжевых с оранжевыми: 1/4ч+3/4о. При скрещивании чёрных с чёрными видим единообразие. Это означает, что именно чёрные гребешки являются гомозиготными, причём рецессивные. При этом т. к. при скрещиваниях 3/4 приходилось на представителей разного цвета, соответственно, это разные проявления, т. е. разные аллели. Получилась система из трёх аллелей. Каждый гребешок – диплоидный, ест только 2 варианта аллеля, но всего их 3.

Посмотрим на клевер. У него интересным признаком для анализа является рисунок листьев (рис. 7. 3). Всего имеется 7 вариантов аллелей. При этом в зависимости от попарных сочетаний окраска может быть любого из вариантов на рис. 7. 3.

У человека ещё одним признаком с множеством аллелей является окраска радужной оболочки глаз. Чаще всего её окрас не однотонный. Адекватное восприятие глаз другого человека основано на множестве признаков, таких как цвет склеры (степень белизны), видимость зрачка, форма зрачка, количество зрачков, однако наибольшей

вариативностью обладает именно окраска радужной оболочки. Светлый цвет глаз у людей может проявляться, даже будучи рецессивным признаком, например, голубые или серые глаза у африканцев, однако такой признак не будет обязательно наследоваться в следующих поколениях.

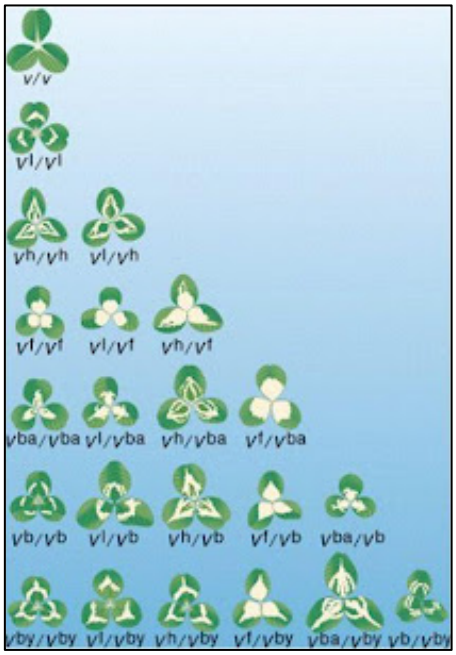

Рис. 7. 3. Фенотипы попарных сочетаний множественных аллелей гена V листа клевера.

У австралийских аборигенов может родиться потомство с рыжим или очень светлым цветом волос. Текстура волос также внутри одного племени может различаться, например, быть прямыми. Всё это проявления полиморфизма внутри популяции.

У модельных объектов – кроликов вне зависимости от породы отличается окраска. Окраска может быть бурой, голубоватой, чёрной, гималайской (пятнистой), или особь может быть альбиносом. При проведении генетического анализа обнаружено, что у дикого типа кролика всего два пигмента вносят вклад в окраску эумеланин (чёрный) феомеланин (от жёлтого до красного). Дикая окраска обеспечивается сразу обоими пигментами, у чёрного, серого и гималайского – только эумеланином, а у альбиноса нет обоих пигментов. У чёрного, серого и гималайского кроликов окраска обусловлена распределением чёрного пигмента. Эти особенности определяются только одним геном C (color): $\mathrm{C(дикий)} > \mathrm{C^{chd}(тёмный)} > \mathrm{C^{chl}(светлый)} \geq \mathrm{C^{h}(гималайский)} > \mathrm{c(альбинос)}$ – всего 5 аллелей гена. При этом эти аллели могут в разных аллельных состояниях друг с другом – взаимодействовать друг с другом по-разному. Например, светлый аллель не полностью доминирует над гималайским, и при таком варианте мы будем видеть промежуточное проявление признака.

Мы понимаем, что есть закон *гомологических рядов наследственной изменчивости*, открытый и доказанный Н. И. Вавиловым. Закон говорит о том, что у близких форм спектры изменчивости похожи, и чем ближе формы, тем ближе спектры.

Т. е. зная какие-то проявления признаков у одного вида, мы можем прогнозировать проявление признаков у других близких видов.

Применяя этот закон к другим типам млекопитающих, не к кроликам, но к другим грызунам, например мышам, видим, что проявление окраса у них подчиняется тем же закономерностям.

Геномы кошек и собак значительно дальше от генома кроликов, чем мыши, но окраски у них присутствуют в тех же вариантах, например, гималайской.

Это можно экстраполировать даже на человека. Например, у мужчины светлые волосы, но тёмные усы и борода – возможное проявление гималайской окраски.

Возникновение множественных аллелей

Пусть есть ген А (рис. 7. 4). Аллель А – это последовательность нуклеотидов ААТГЦТАТЦЦТГЦТА… Аллель А транскрибируется в РНК в последовательность рибонуклеотидов: УУАЦГАУАГГАЦГАУ… Затем происходит трансляция – формирование полипептида, тут вступает в действие генетический код, переводящий последовательность нуклеотидов в последовательность аминокислот. Полипептид А = Шалаш (использованы условные обозначения, введённые с помощью русских букв, 3 нуклеотида в последовательности РНК соответствуют одной букве русского алфавита – одной аминокислоте). Если произойдёт мутация, например, А?ТГЦТАТЦЦТГЦТА…, то такое же изменение произойдёт и в РНК – У?АЦГАУАГГАЦГАУ… При триплетном считывании информации генетический код не сможет поставить в нужное место правильную аминокислоту.

Аналог процесса – метаграммы из филологии, как, например, сделать преобразование муха-слон, меняя на каждом преобразовании только одну букву.

Заменим одну кислоту, получим алгоритм на рис. 7. 4. Чем дольше существуют гены, тем больше изменений в генах. Используя молекулярно-генетические часы, можно рассчитать, сколько произошло изменений в генах. Если имеется точное количество изменений, то можно рассчитать и когда они произошли на исторической шкале, и когда у предков были проявления различных аллелей. Например, можно рассчитать, когда в человеческой популяции появились голубые глаза. Ответ: примерно 10 тыс. лет назад появился первый голубоглазый человек. Это значит, что сам аллель возник ещё раньше, т. к. для проявления голубизны глаз необходимо, чтобы этот признак был гомозиготным.

Иногда изменения могут касаться сразу нескольких аминокислот, и этот процесс чрезвычайно сложный. Таким образом, аллелей у организма может быть бесконечно много, потому что каждый ген в среднем – это 30 000 пар нуклеотидов.

Посмотрим на доказательство того, что это так. Для этого посмотрим на структуру гена фенилаланингидроксилазы и на мутации, нарушающие функцию фермента. Фенилкетонурия – заболевание, развивающееся в результате неправильного расщепления этим ферментов фенилаланина. При использовании метода секвенирования – определения нуклеотидных последовательностей, увидим картину, изображённую на рис. 7. 5. Увидим, что имеется множество мутаций в экзонах (значимые участки гена) и интронах (незначимые) – это всё аллели одного гена.

Группы крови – пример множественного аллелизма.

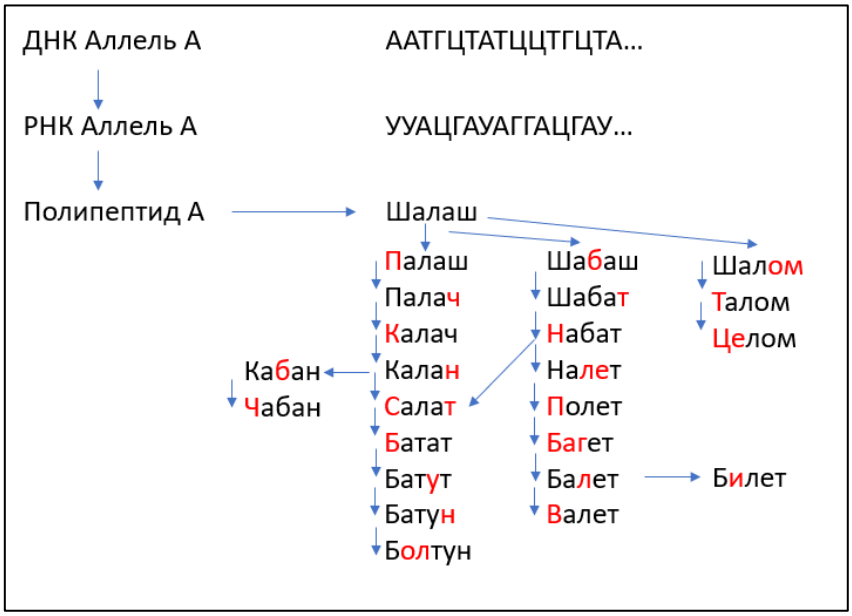

Рис. 7. 4. Схема, отражающая на примере метаграммы, как возникают различные аллели одного гена.

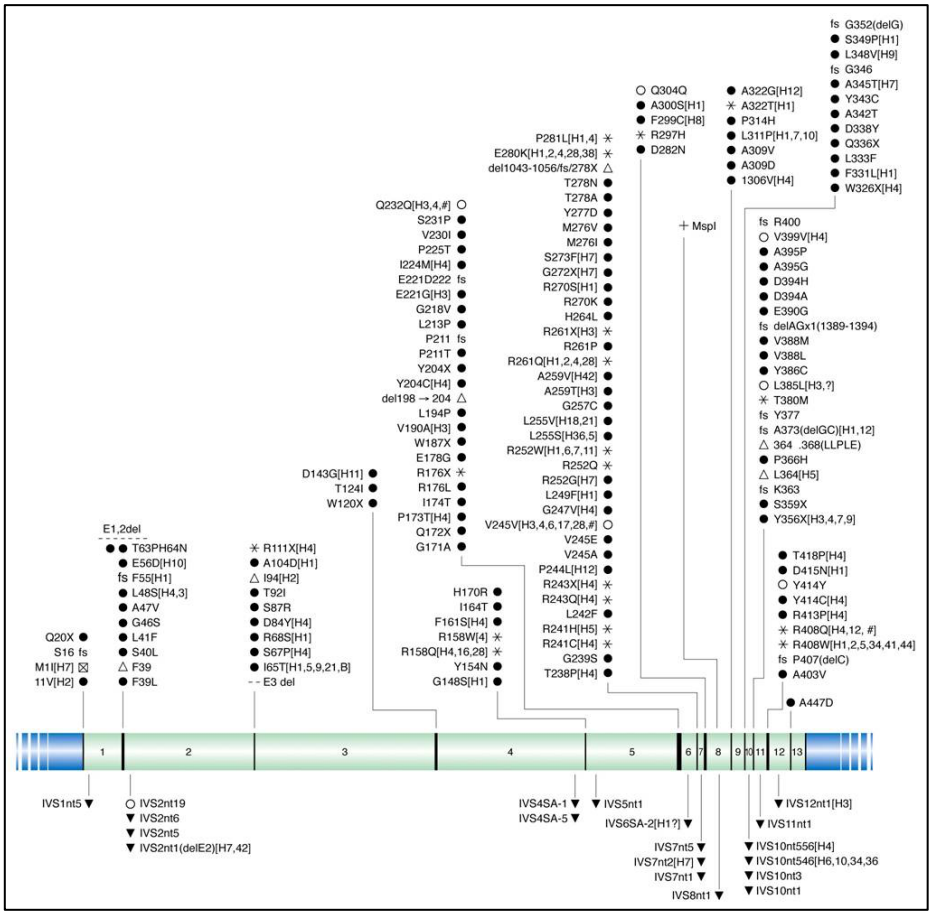

Рис. 7. 5. Мутации в гене фенилаланингидроксилазы.

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

ЛЕКЦИЯ 8. ГРУППЫ КРОВИ. ТРЕТИЙ ЗАКОН МЕНДЕЛЯ.

Группы крови

Карл Ландштейн – в конце XIX века открыл группы крови. Он открыл три из четырёх – 0, A, B. Группа AB была открыта в 1902 г. Декастелло.

Если мы наберём кровь в некоторый сосуд, то через некоторое время она расслоится, и мы увидим на дне эритроцитарную массу, затем плазму крови, на границе фаз будут располагаться белые кровяные клетки и тромбоциты. Если мы посмотрим на гистологический мазок препарата крови, то мы увидим эритроциты, лейкоциты и тромбоциты.

Локус I – длинное плечо 9-й хромосомы – ген, кодирующий группу крови.

$I^0I^0(ii) =$ группа крови 0 I

$I^AI^A, I^AI^0 =$ группа крови A II

$I^BI^B, I^BI^0 =$ группа крови B III

$I^AI^B =$ группа крови AB IV

Ген таким образом имеет три аллеля. Взаимодействие аллелей: $I^A = I^B > I^0(i)$. Т. е. аллели A и B кодоминируют, и они оба полностью доминируют над 0.

Принадлежность к группам крови связана с наличием антигенов – агглютиногенов, которые вызывают *агглютинацию* – склеивание эритроцитов. На поверхности эритроцитов располагаются соответствующие антигены A, B, оба AB или никаких (рис. 8. 1). Но во всех четырёх случаях присутствует общечеловеческий аглютиноген H (от слова Homo). Т. е. всегда можно установить принадлежность крови к человеческой.

В плазме крови находятся антитела, при этом у 0 группы есть оба типа антител, у AB нет никаких антител, у A и B – разноимённые антитела.

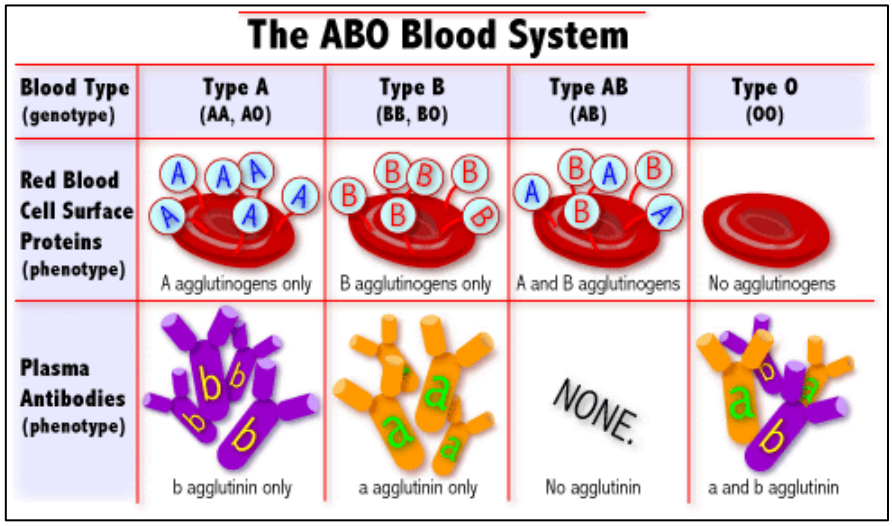

Рис. 8. 1. Типы группы крови с указанием типов антигенов и антител.

Агглютиногены – это гликопротеины, они состоят из интегрированной белковой части и выходящей наружу мембраны эритроцитов углеводной части.

Определение групп крови

Для определения группы крови берётся капля крови, определение происходит с помощью сывороток, содержащих антитела к агглютиногенам (рис. 8. 2). Эритроциты слипаются в тех случаях, когда агглютиногены взаимодействуют с одноимёнными антителами.

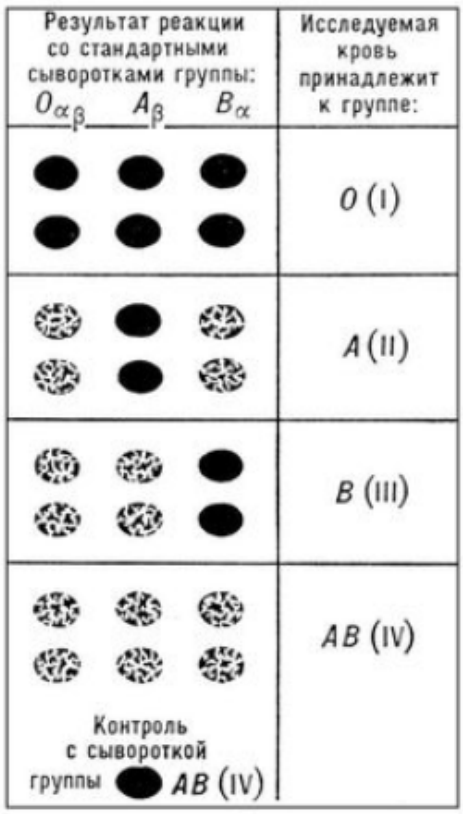

Рис. 8. 2. Определение группы крови с помощью сывороток.

Сила антигенов бывает разной, и соответственно в группах А и В могут быть подгруппы, отличающиеся более детально.

Переливание крови, таким образом, ограничено. Совместимость при переливании крови приведена в табл. 8. 1. Переливать цельную кровь невыгодно и не так безопасно, как эритроцитарную массу.

Группа крови	Может быть донором для	Можно переливать от
AB	AB	0, A, B, AB
B	B, AB	0, B
A	A, AB	0, A
0	0, A, B, AB	0

Табл. 8. 1. Таблица соответствия доноров и реципиентов крови.

Разберёмся, что именно кодирует ген I. Для этого посмотрим на рис. 8. 3. Углеводная часть гликопротеина Prot-CaINAc-GaI-GIcNAc-GaI – участки

моносахаридов, гексозы. Если к этому остатку присоединяется моносахарид фукоза, то проявляются свойства антигена Н. При присоединении фукозы происходит реакция с выделением воды, а фукоза входит в молекулу в виде остатка фукозы. Важно помнить, что это биохимический процесс, т. е. есть донор фукозы, есть реципиент, и фермент, переносящий фукозу, который в общем случае называется трансферазой. Работа гена I может привести к трём различным вариантам. Если к общечеловеческому антигену присоединяется остаток гексозы под названием N-ацетилдегалактозамин (при этом работает фермент N-ацетилгелактозаминил-трасфераза) – работает аллель I^A. Если присоединяется остаток галактозамин (при этом работает фермент галактозил-трансфераза) – работает аллель I^B (структуры соответствующих сахаридов изображены на рис. 8. 4). I^0 работает таким образом, что не происходит присоединения никаких остатков.

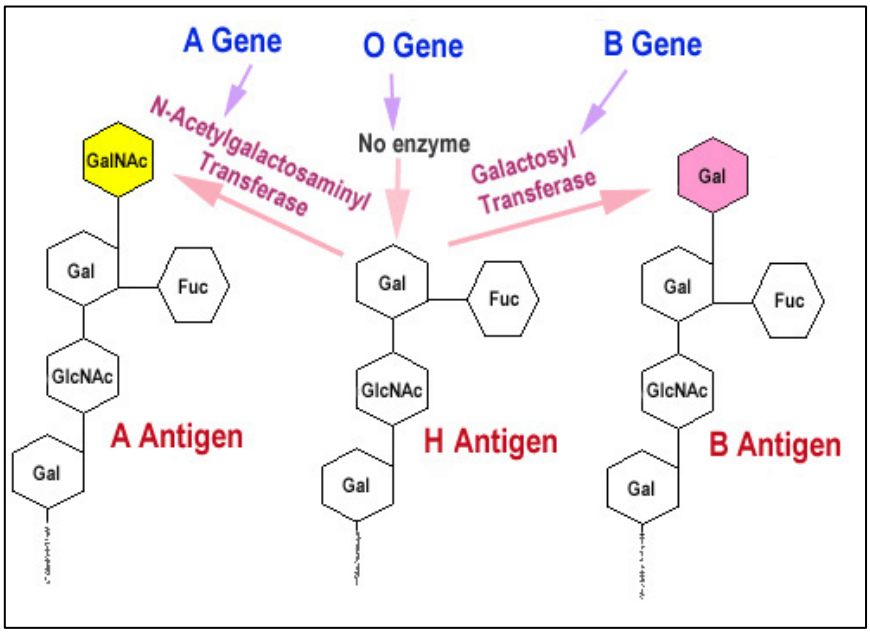

Рис. 8. 3. Биохимический процесс, приводящий к образованию различных антигенов.

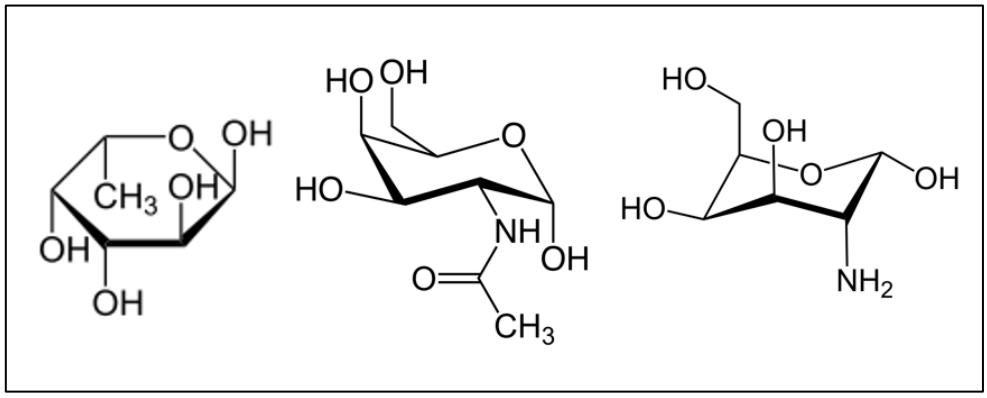

Рис. 8. 4. Химические структуры (слева направо) фукозы, N-ацетилдегалактозамина и галактозамина.

Присоединение может происходить иным образом. К другим атомам в составе гликопротеина, что приведёт к тому, что будут появляться другие антигены, например Lewis A, Lewis B, XIV – вариантов очень много. По данным ВОЗ существует более 120 систем групп крови, и AB0 – это только одна из них. Главными системами являются: AB0, резус, Kell, MNS, P, Даффи, Кидд и др.

Третий закон Менделя. Анализ признаков

Перейдём к рассмотрению наследования групп генов.

Дигибридность – рассмотрение двух признаков одновременно. Основной модельный объект для рассмотрения – дрозофилы. Снова отметим исследования Томаса Ханта Моргана, получившего за открытие закономерностей наследования Нобелевскую премию. Мендель же при своих изысканиях изучал горох. В результате от сформулировал третий закон Менделя (закон независимого наследования).

Однако мы перейдём к более интересному объекту – человеку.

Рассмотрим следующие признаки на примере одной родословной: цвет волос и цвет глаз (см. рис. 8. 5). Цвет квадрата или круга – цвет волос, точки – цвет глаз. Видим, что проявление признаков не связано с полом. Частота проявления признаков 9:3:3:1. Анализировать такую родословную необходимо по каждому признаку в отдельности.

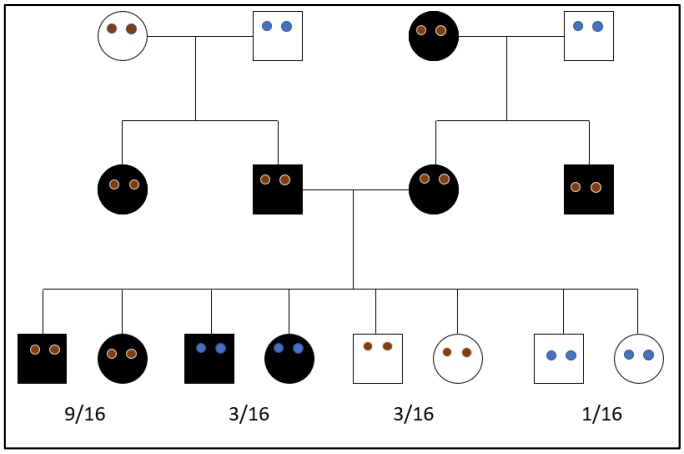

Рис. 8. 5. Родословная с проявлениями двух признаков: цвета глаз и цвета волос.

Для начала возьмём цвет волос. Тогда родословная будет выглядеть иначе, как на рис. 8. 6. Расщепление признака цвета волос в последнем поколении будет 3:1.

Теперь для анализа возьмём только цвет глаз. Объединение групп потомков опять приведёт к расщеплению 3:1 (см. рис. 8. 7).

Отсюда можно сделать вывод, что цвет волос определяется одним геном, цвет глаз – также одним геном.

Теперь проанализируем оба признака одновременно. Гены могут располагаться в разных негомологичных хромосомах, тогда вследствие механизма расхождения хромосом в мейозе будет наблюдаться независимая сегрегация негомологичных хромосом и генов, располагающихся в этих хромосомах. Расщепление на уровне фенотипа: (3/4A- + 1/4aa)(3/4B- + 1/4bb) = 9/16A-B- + 3/16A-bb + 3/16aaB- + 1/16 aabb.

Если гены расположены внутри одной хромосомы, то ситуация будет другая. Третий закон Менделя применим только для гомологичных хромосом!

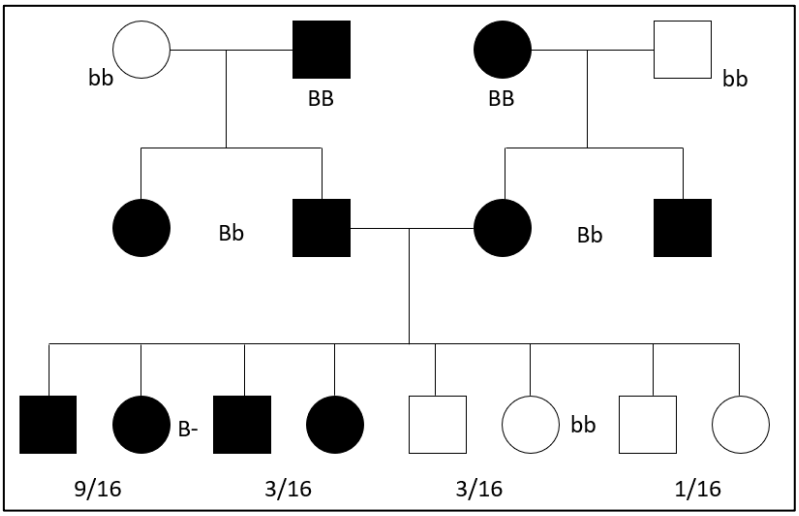

Рис. 8. 6. Родословная с проявлением одного признака - цвета волос.

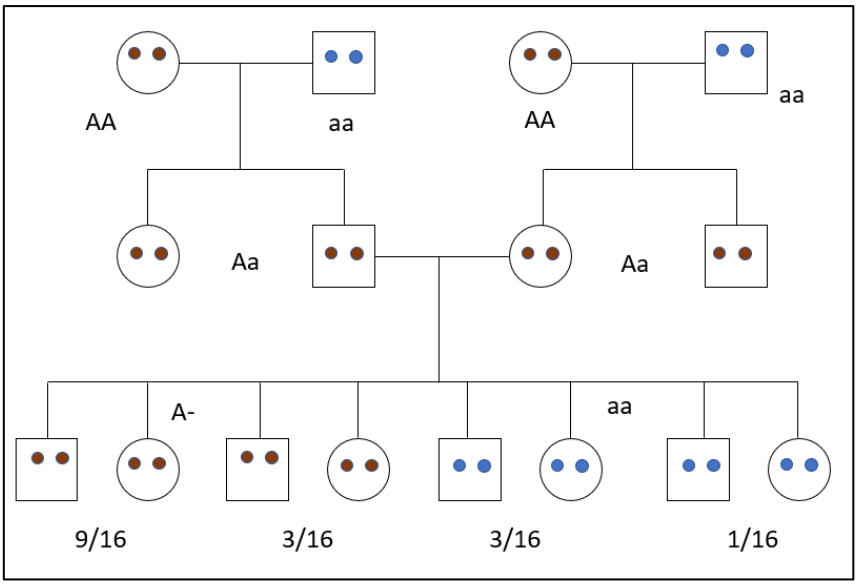

Рис. 8. 7. Родословная с проявлением одного признака - цвета глаз.

Генотипическое расщепление (из второго закона Менделя): (1/4AA + 2/4 Aa + 1/4aa)(1/4BB + 2/4 Bb + 1/4bb).

Итак, закон независимого наследования (при анализе интеркросса): если в потомстве двух исходных форм наблюдается единообразие, а в следующем – расщепление по каждому из признаков 3:1, а по совокупности признаков 9:3:3:1, то, следовательно, различия родительских форм моногенные по каждому признаку, при этом в системе рассмотрения каждого гена находятся два аллеля и эти аллели взаимодействуют по типу полного доминирования.

В родословных могут наблюдаться и ситуации анализирующего скрещивания (см. рис. 8. 8). Если рассматриваем, например, признак цвета глаз, то получим расщепление 1:1, и то же самое в отношении признака цвета волос. (см. рис. 8. 8). Тогда по двум признакам расщепление 1:1:1:1, при этом в основе расщепления лежит всё та же независимая сегрегация негомологичных хромосом. На основании такого скрещивания вывод можно сделать те же, что и в случае интеркросса, однако нельзя установить, какие аллели являются доминантными, а какие – рецессивными.

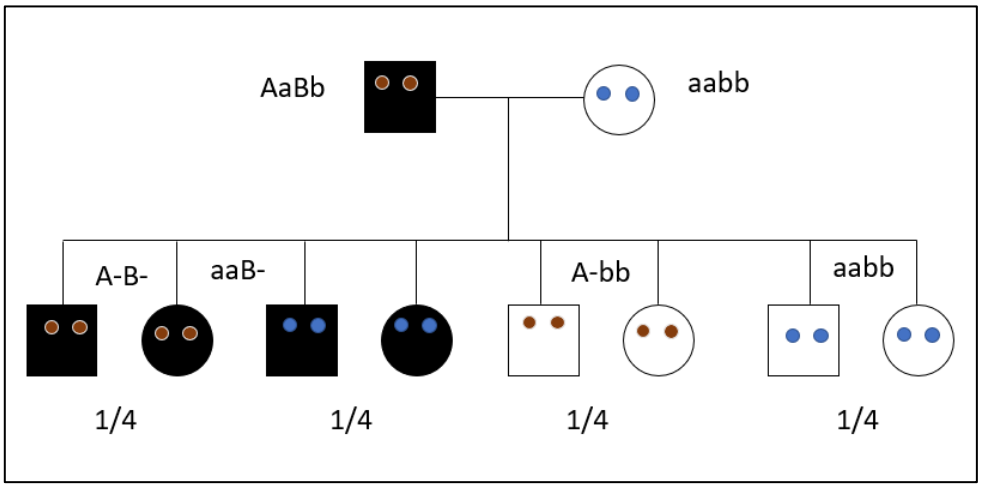

Рис. 8. 8. Анализирующее скрещивании при наличии двух признаков.

Полигенное наследование

Полигенное наследование включает в себя рассмотрение многих генов. При этом только те гены подчиняются третьему закону Менделя, для которых выполнено одно из условий:

гены находятся в отдельных акроцентрических хромосомах (N генов = N хромосом);

гены находятся в метацентрических хромосомах (N генов = N плеч хромосом).

Количество хромосом ограничено. Значит, ограничено и количество независимо наследующихся генов.

Пусть есть набор независимо наследующихся генов Aa Bb DD Ee Ff gg, т. е. наблюдается и гомозиготные, и гетерозиготные. Гетерозиготные гены в этом наборе будут давать расщепление при скрещивании. Эти гены подчиняются законам наследованиям, называются менделирующими. Гомозиготные расщепляться не будут, называются неменделирующими (в их отношении не проявляются законы Менделя).

Пусть имеется n менделирующих признаков. Тогда, все возможные параметры, которые можно вычислить, приведены в таблице 8. 2. Все значения в таблице основаны на принципах моногенного скрещивания.

Типов гамет у гетерозигот	2^n
F_2: сочетаний гамет	4^n
F_2: типов зигот	3^n
F_2: генотипов	3^n
F_2: фенотипов (A>a)	2^n

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

F_2: фенотипов (A≥a)	3^n
F_2: расщепление по генотипу F_2: расщепление по фенотипу (A≥a)	$(1/4AA + 2/4Aa + 1/4aa)^n$
F_2: расщепление по фенотипу (A>a)	$(3/4A - +1/4aa)^n$
F_a: расщепление по генотипу и фенотипу	$(1/2Aa + 1/2aa)^n$

Табл. 8. 2. Параметры при n менделирующих признаках.

Условия выполнения менделевских закономерностей

Мы рассматривали канонические закономерности. Однако для выполнения этих канонических закономерностей наследования необходимо выполнение определённых условий. Изучение закономерностей на человеке чрезвычайно сложно, поэтому большинство исследований проводится на модельных объектах. Менделевские законы относятся только к тем, организмам, которые имеют *диплоидный уровень организации.* Высокоорганизованные виды зачастую имеют такой уровень организации. Однако может встречаться и гаплоидный, и частично гаплоидный уровень, даже повышенный уровень плоидности.

Другой важный фактор – *наличие полового размножения с помощью двух типов гамет*. Половое размножение – размножение, осуществляющееся при помощи гамет – половых клеток. При иных способах размножения закономерности наследования будут отличаться. В природе гамет не обязательно два типа, и все они могут принимать участие в размножении. Потомство, кроме того, может появляться только при участии гамет одного типа. Такие случаи нам не подходят.

Ещё одно условие для менделевских закономерностей*: гомозиготные исходные формы*. Мендель писал о чистых линиях, а они являются гомозиготными.

Должен выполняться и *закон чистоты гамет*. Это значит, что должно образовываться при гетерозиготности Аа образуются в равных количествах (равновероятно) оба типа гамет А и а. Гетерозиготности в гаметах нет. Помимо этого, гаметы должны и равновероятно выживать в ходе оплодотворения. Иногда гаметы формируются задолго до момента оплодотворения, и закон чистоты гамет требует, чтобы эти *гаметы в равной степени участвовали в оплодотворении*. Это не всегда выполняется, например, у человека сперматозоид должен нести либо X, либо Y хромосому, и за счёт подвижности мужской хромосомы зигот с XY набором хромосом образуется больше. В конечном счёте это выравнивается, но тем не менее, равновероятность нарушена.

Зиготы должны равновероятно выживать.

Не должно наблюдаться множественного аллелизма, законы Менделя применимы только к *наличию 2 аллелей*.

Важное понятие – *полная пенетрантность* – это способность признака проявляться в фенотипе, или способность гена проявляться в фенотипе. Бывает так, что в генотипе имеется доминантный аллель, но он не проявляется в фенотипе, тогда говорят о том, что ген не пенетрирует. Для понимания этого условия вспомним рис. 6. 5. Видим,

что в III поколении у 15 члена семьи не проявлялся признак. Он состоял в браке с 14 членом, тоже не страдающим этим заболеванием и не являющимся кровным родственником. Тип наследования заболевания – аутосомно-доминантный. При этом в IV поколении у потомка 6 заболевание проявилось. О чём это говорит? О том, что у мужчины III-15 в геноме имеется доминантный аллель, отвечающий за наличие заболевания, но он не экспрессируется. Иногда признак может не манифестироваться до определённого момента, например, проявиться уже после составления родословной.

Полидактилия – пример для обсуждения экспрессивности гена (не путать с пенетрантностью). Заболевание может проявляться на нижних конечностях, а на верхних – нет. Экспрессивность отражает выраженность признака, и если полидактилия проявляется только на одном типе конечностей, то выраженность признака – 50%. Для менделевских закономерностей важна *100% экспрессивность гена*.

Неизменный характер доминирования – последнее условие для менделевских закономерностей наследования. Т. е. доминирование (полное, неполное, кодоминирование) не меняется. Кроме того, не может быть условного доминирования.

Нарушение выполнения условий наследования

При недостаточном знании биологии модельных объектов может случиться неудача в попытке изучить признаки и генетику. Ярким примером такой неудачи является попытка провести те же исповедания, что и на горохе – на ястребинках, у которых не половое размножение.

Авокадо в своих плодах содержат клетки, относящиеся к разным поколениям: мякоть – материнские клетки, семя – представитель следующего поколения, у него другой генотип. Поэтому важно учитывать поколение при вычислении закономерностей наследования.

Существуют гены, которые имеют мутации, проявляющиеся в виде летальности. У растений, например, это хлорофилльные мутации. При отсутствии хлорофилла растения не смогут использовать солнечную энергию, такие растения погибают очень быстро. Тогда мы не увидим расщепления среди таких растений. Это может привести к тому, что мы неправильно определим закономерности наследования.

Горох – один из немногих представителей в своём семействе имеет облигатное (обязательное) самоопыление. В результате, после цветения очень быстро развиваются плоды. Другие же растения являются облигатными перекрёстниками, поэтому ожидать на этих растениях результатов таких же, как на горохе, не приходится.

Голосеменные отличаются от покрытосеменных. У семян есть зародыш и некоторая часть, содержащая запас питательных веществ. У покрытосеменных питательные вещества содержатся в семядолях или эндосперме, у голосеменных – в похожей на эндосперм части. У покрытосеменных эндосперм триплоидный, зародыш - диплоидный. У голосеменных зародыш – диплоидный, а эндосперм – гаплоидный. Гаплоидность происходит от женского организма, т. е. прямо по семенам можно установить генотип материнского растения.

Репродуктивная биология

У злаковых растений есть такое свойство – ксенийность. Оплодотворение двойное. Женский организм даёт яйцеклетки, мужской – два типа спермиев. Зародышевый мешок у злаков состоит из гаплоидной яйцеклетки (а) и центрального ядра (аа) – диплоидной. Для оплодотворения необходимо, чтобы произошло оплодотворение двумя типами спермиев(А и а). Яйцеклетка даёт эмбрион, центральное ядро – эндосперм. При скрещивании краснозёрного (Аа) и белозёрного (аа) получится ситуация, изображённая в таблице 8. 3. Зародышевый мешок имеет структуру а\аа (яйцеклетка\центральное ядро). Вариант 1 – красное зерно, которое будет давать краснозёрное потомство. 4 – белое зерно, которое будет давать белое потомство. Варианты 2 и 3 – коварные. Вариант 2 – зерно будет белое, но потомство будет красное. Вариант 3 – красное зерно, но потомство будет давать белое зерно в потомстве.

В центральное ядро / В яйцеклетку	А	а
А	Аа\Ааа (1)	Аа\ааа (2)
а	аа\Ааа (3)	аа\ааа (4)

Табл. 8. 3. Фенотипы, образующиеся при скрещивании краснозёрных (м) и белозёрных (ж) злаков.

Понятие дифференциальной жизнеспособности зигот связано с доминантными аллелями с рецессивным летальным действием. Пусть некий аллель контролирует некоторый признак доминантном состоянии, но другой признак, который контролирует этот ген – жизнеспособность, и отсутствие жизнеспособности проявляется в том случае, когда ген находится в гомозиготном состоянии, т. е. в отношении жизнеспособности он рецессивный.

Пример – собака породы китайская голая хохлатая. Их генетическая особенность – отсутствие шерсти. Пусть скрещиваются два представителя с генотипами Аа и Аа (ген А отвечает за отсутствие покрова). В потомстве в будут появляться голые и мохнатые (пуховки) особи в соотношении 2:1. Эмбрионов при этом образуется 3 типа. Четверть эмбрионов с комбинацией аллелей АА погибает. У этих эмбрионов деформированы различные отделы позвоночника. Т. е. обычное расщепление в результате рецессивного летального действия выглядит в потомстве иначе.

Отсутствие покрова провялятся и у других видов и приводит к тем же последствиям в соотношении в потомстве. Аналогичные гены есть у кошки породы мэнкс, только у них гены эти отвечают за наличие хвоста. У манчкинов похожие гены связаны с длинной лап, и этот признак имеет такие же соотношения в расщеплении. У птиц хохлатость тоже приводит к тому, что одна четверть потомства погибает.

Эти соотношения указывают на нарушение репродуктивной биологии.

Существует конкурс наиболее отвратительно выглядящих собак. Среди победителей есть представители одной породы, страдающие эктодермальной дисплазией. У человека это же заболевание носит название сидром Криста-Сименса. Человек, страдающий этим синдромом имеет аномальное развитие кожи, волос, ногтей. Зубов, потовых желёз (гипертермия). Волосы редкие, хрупкие, медленно растущие на голове и теле (гипотрихоз). У этих людей выпуклый лоб, толстые губы, плоская переносица, гиподонтия. Истончённая, морщинистая кожа вокруг глаз, экзема, плохо пахнущие выделения из носа. Наследование этой патологии осуществляется так же, как отсутствие шерсти, хохлатости и т. д.

ЛЕКЦИЯ 9. СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ. НАСЛЕДОВАНИЕ ГЛУХОНЕМОТЫ.

Серповидноклеточная анемия

Взглянем на гистологической мазок препарата крови. Увидим, что среди нормальных округлых клеток присутствуют красные кровяные клетки, которые имеют серповидную форму (см. рис. 9. 1). Эритроциты в результате данной патологии превращаются в серповидные при этом нормальные эритроциты RBC-A живут 90–120 суток, то серповидные RBC-S – всего 10–20 суток. Т. е. процесс кроветворения идёт очень интенсивно. Ещё одна из проблем, связанная с формой эритроцитов, - прохождение капилляров. Нормальные эритроциты – эластичные, они могут проталкиваться через узкие места. Серповидные же сохраняют ригидность, они не проходят через узкие сосуды, что приводит к образованию тромбов. В итоге практически все системы организма страдают от серповидноклеточной анемии, количество клинических симптомов чрезвычайно снижает качество жизни.

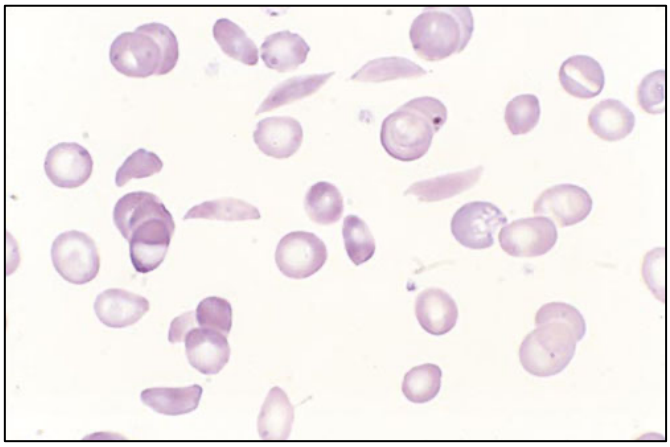

Рис. 9. 1. Гистологический мазок препарата крови больного серповидноклеточной анемией.

Причина серповидноклеточной анемии в одной единственной замене нуклеотида в гене, отвечающем за синтез гемоглобина. Такая замена приводит к тому, что в субъединице гемоглобина заменяется одна аминокислота, что приводит к тому, что гемоглобин не может нормально выполнять свои функции. Замена эта называется SNP – Single Nucleotide Polymorphism (снип). Снип – элементарная генная мутация.

Посмотрим на структуру гемоглобина на рис. 9. 2. Молекула гемоглобина состоит из четырёх субъединиц: двух α и двух β. При этом это может быть оксигенированная форма (после поступления крови в малый руг кровообращения и в сосуды альвеол лёгких), после отдачи кислорода в клетки получается деокигенированная форма гемоглобина. При этом формы взаимно переходят друг в друга.

При серповидноклеточных формах изменение одного нуклеотида приводят к тому, что молекулы гемоглобина слипаются между собой и образуют нити (см. рис. 9. 3).

Интересной особенностью, которая развивается у больных серповидноклеточной анемией и носителей соответствующего гена, является устойчивость к малярии.

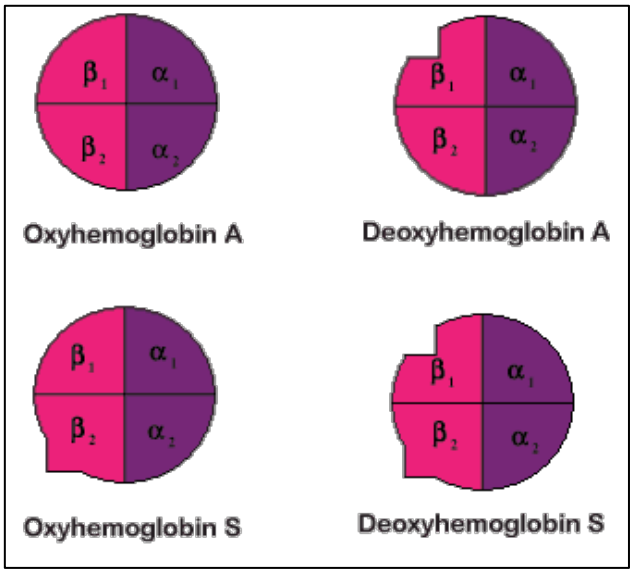

Рис. 9. 2. Различные структуры гемоглобина.

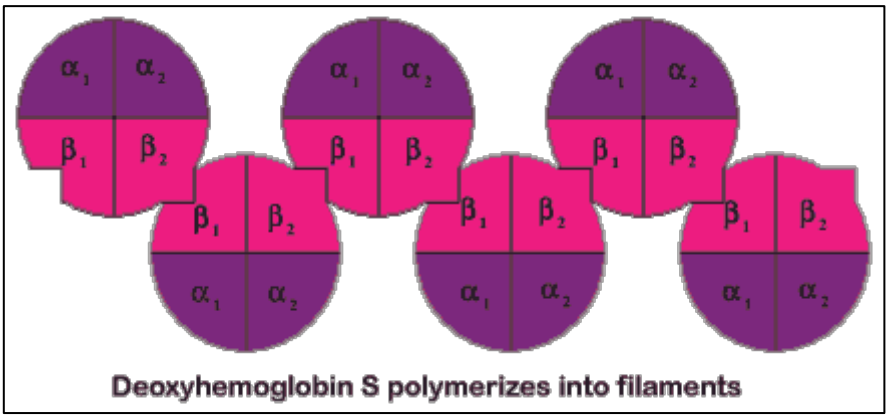

Рис. 9. 3. Слипание гемоглобина в нити при серповидноклеточной анемии.

Раннее люди связывали малярию с употреблением ямса. В наше время мы знаем, что причина малярии – заражении одноклеточным малярийным плазмодием. Часть цикла плазмодий проходит в организме малярийных комаров.

Если два представителя – носители гена серповидноклеточной анемии, их гены $Hg^{A}Hb^{S}$ у каждого, вступают в брак, то у потомства расщепление по этому признаку будет (1/4 $Hg^{A}Hg^{A}$+2/4 $Hg^{A}Hb^{S}$+1/4 $Hb^{S}Hb^{S}$). При этом люди из первой категории часто заболевают малярией, соответственно, среди них очень высока смертность. Люди из третьей категории страдают малокровием, они редко проживают долгую жизнь и е оставляют потомства, их присутствие в популяции не влияет на следующее поколение. Поэтому в популяции остаются только гетерозиготы. Все функции в их организме осуществляются нормально, а малярийный плазмодий не может поражать их эритроциты, так как в них реализуется агрегация гемоглобина в виде фибрилл. Именно

эти люди вносят вклад в следующее поколение. Таким образом получается, что люди спокойно могут существовать в условиях тропических регионов, где распространена малярия. Такое явление носит название *преимущество гетерозигот.*

Другие заболевания крови, похожие на серповидноклеточную анемию, распространены почти по всему земному шару. Среди них:

- талассемия;
- овалоцитоз;
- S-анемия;
- недостаточность глюкозо-6фосфат-дегидрогеназы (G6PD);
- гемолитическая анемия в ответ на химикаты;
- антигены Duffy,

и другие заболевания, приводящие к тому, что меняется форма эритроцитов.

Преимущество гетерозигот приводит к тому, что два типа гомозигот оказываются неравноценными по сравнению с гетерозиготами.

Наследование глухонемоты

Строго говоря, не существует признаков, которые контролируются единственным геном.

Рассмотрим наследование глухонемоты в одной родословной на рис. 9. 4. Есть две сестры и два брата из разных семей, все страдают глухонемотой. Они вступают в брак между собой – *положительная ассортативность*, т. е. люди, имеющие одни и те отклонения от нормы тяготеют друг к другу.

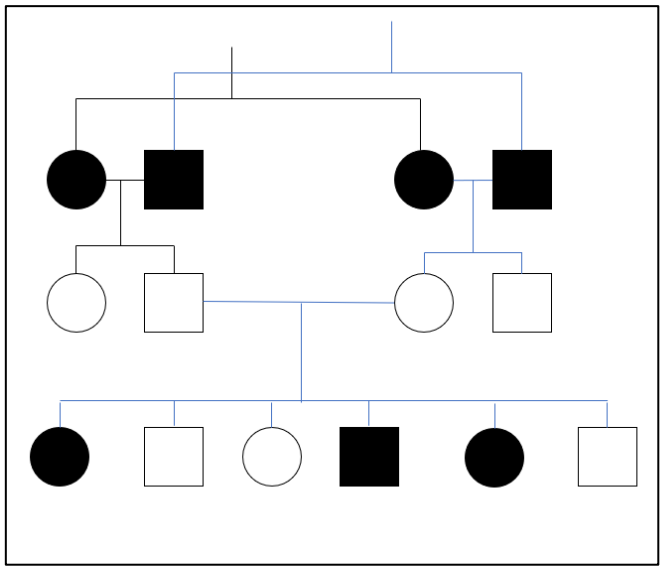

Рис. 9. 4. Родословная страдающих глухонемотой.

Среди их потомков в обеих семьях не страдают глухонемотой. Среди этого потомства случается брак между двоюродными родственниками. В потомстве их появляются дети как страдающие, так и не страдающие глухонемотой. Почему так?

Генетический анализ

Исследование подобных историй приводит нас от менделевских моногенных схем к полигенному наследованию с сохранением моногибридности. Рассматриваем признаки в отдельности, а затем соединяем эти опыты вместе. *Плейотропия* – влияние одного гена на множество признаков (см. рис. 9. 5). Кроме того, для генетического анализа важно обращать внимание на взаимодействие генов.

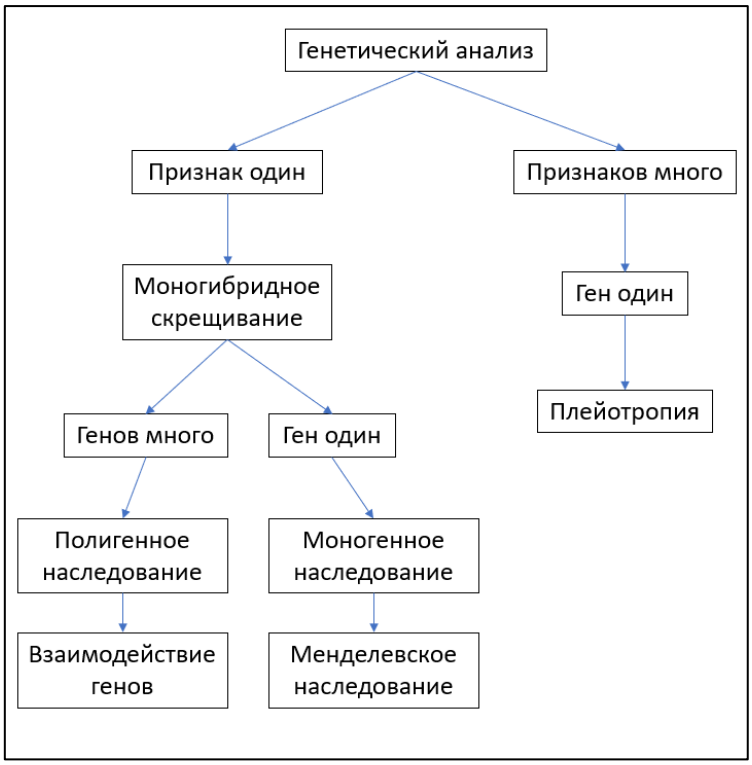

Рис. 9. 5. Генетический анализ и его классификация.

Цвет глаз у человека кодируется несколькими генами, и голубой цвет глаз может появиться у человека, у которого должны по генотипу быть карие глаза, т. к. помимо гена, отвечающего за цвет, есть гены, отвечающие за степень выраженности этого цвета.

Аналогично может быть и с кожей, например, в семье африканцев может родиться белокожий человек.

При межрасовых браках потомки могут отличаться по степени темноты кожи. Причём градация кожи может отличаться даже у дизиготных близнецов. Всего существует 36 оттенков кожи, отражены они в шкале Лушана (см. рис. 9. 6).

Какова функция такого широкого спектра цветов кожи. Для этого обратимся к карте мира, а именно к Испании, Ля-Бранья – место, расположенное в горах. Совершая туристические маршруты, люди обнаружили там в пещерах остатки древних людей. При исследовании этих останков оказалось, что это остатки человека, жившего 7 тыс. лет назад, в мезолите. Генетический анализ следов ДНК показал, что глаза были серо-голубые, тёмная кожа, тёмные прямые волосы. Мы видим в этом сочетание исходных

признаков первых людей, происходящих из Африки, но при этом светлые глаза и прямые волосы – признаки, закрепившиеся в европейских популяциях, проявлялись уже тогда.

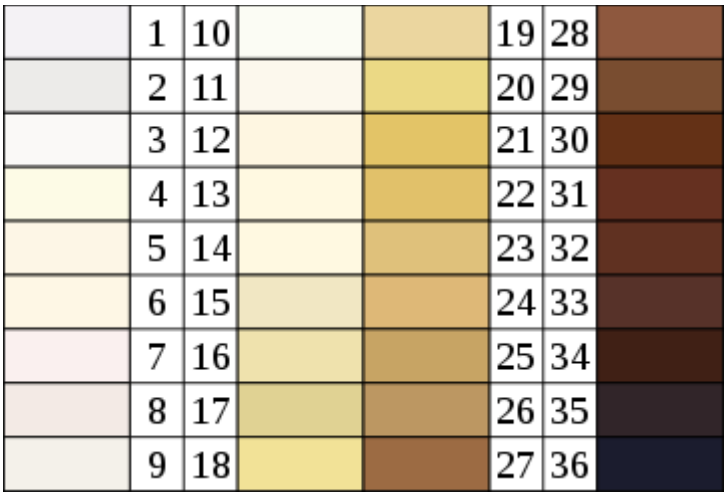

Рис. 9. 6. Шкала Лушана.

Цвет кожи при этом не важен сам по себе, но важны физиологические свойства кожи. Цвет кожи – это адаптация к геоклиматическим условиям, в первую очередь к *уровню инсоляции*. Северные районы недополучают солнечного света, соответственно, нудно иметь как более светлую кожу, чтобы солнечный свет мог проникнуть в кожу, а это нужно для синтеза в организме витамина D. Кроме того, северные народы получают его из мяса и рыбы. У южных народов витамин D синтезируется в организме. При сравнении карт распространения цветов кожи из шкалы Лушана и карты инсоляции мы видим прямое соответствие этих карт.

Однако избыток ультрафиолета – это тоже вредно, т. к. это приводит к возникновению негативных мутаций и ожогам. Переизбыток витамина D тоже вреден. Поэтому чем южнее, тем более тёмной должна быть кожа. Поэтому, например, останки, найденные в Испании, соответствуют людям с тёмной кожей, т. к. это достаточно солнечный район.

У людей Ла-Бранья была непереносимость молока, они не могли быть животноводами. Но и земледельцами быть не могли, т. к. у них обнаружена непереносимость крахмала. Следовательно, они были охотниками-собирателями, причём собирали они не зерно, а зелёные части растений, корнеплоды, листья.

Помимо перечисленных моментов, тёмная кожа у южных народов имеет следующие преимущества:

- снижение вредоносного воздействия солнечных лучей на потовые железы и кожные кровеносные сосуды (выход из леса на равнину);
- защита от рака кожи;
- защита от перепроизводства витамина D;
- камуфляж;
- лучшая защита от микроорганизмов;

- защита жизненно важных процессов и биомолекул от фоторазрушения (фолаты); фолиевая кислота необходима для репликации ДНК и процессов репродукции (сперматогенез, вынашивание потомства, нейрогенез);
- снижение заболеваемости рассеянным склерозом.

Исключение составляет народ инуиты на Аляске и в Канаде, обедающий тёмной кожей. Причина этого в том, что много ультрафиолета отражается от льда и снега, а витамин D содержится в мясе и жире животных.

Адаптация к инсоляции

Рассмотрим адаптацию конкретного человека к уровню инсоляции на рис. 9. 7. Данные о том, какое освещение снаружи передаётся на гипофиз с помощью сетчатки глаза. Загар – выработка меланина в качестве защиты от повышенного уровня ультрафиолета. В зависимости от интенсивности сигнала сигнала на сетчатке глаза будет меняться и интенсивность загара. Экспериментально это проявляется очень просто: человек, носящий на пляже солнцезащитные очки, будет загорать медленнее, возможно даже не загорит совсем. При этом загореть, можно и не выходя на солнце, если правильно воздействовать на сетчатку глаза в закрытом помещении.

Цвет кожи определяется размером и количеством гранул меланина. Меланин у человека встречается двух типов: *эумеланин* – чёрный и коричневый и *феомеланин* – красный. Тёмная кожа обеспечивается в большей степени эумеланином, светлый – феомеланином. Соответственно, есть гены, отвечающие за выработку меланина, причём за каждый тип ответственны разные гены, и эти гены могут иметь много аллелей. Близость расположения кровеносных сосудов к поверхности кожи также влияет на цвет кожи.

Витамин D – чрезвычайно важная штука для нашего организма, и важно учитывать изменение района проживания при заботе о здоровье. Пример тому – вспышка заболеваемости рахитом в штате Джорджия, США, в особенности среди афроамериканцев. Джорджия – южный штат, в котором большой процент афроамериканцев, население там сформировано неестественным образом. Образ жизни африканцев в штате Джорджия значительно изменился по сравнению с их предками из Африки: они стали проводить больше времени в помещении за счёт отмены сегрегации и изменения трудовой деятельности (стало больше работы в офисах, а не на открытых полях). В результате возник дефицит ультрафиолета, а вдобавок сыграло свою роль употребление заменителей молока, которые не содержат витамина D, который является жирорастворимым, отказ от грудного вскармливания.

Наследование цвета кожи

В наследовании цвета кожу участвую более 99 генов, понятно, что взаимодействовать между собой они будут совершенно по-разному. Посмотрим на родословную на рис. 9. 7. Видим во втором поколении мулатов, а в третьем поколении видим широкий спектр цвета кожи.

Есть схема взаимодействия генов, она изображена на рис. 9. 8. Для создания цвета кожи необходимы не только типы меланина, но и множество ферментов, ответственных за синтез различных типов меланина. Сейчас будем рассматривать только ферменты, участвующие в синтезе красящих веществ. Тёмный цвет кожи определяется наличием эумеланина. Он синтезируется, если *предшественник* превращается в *интермедиат* под действием фермента А (аллель А гена А). Далее интермедиат превращается в конечный продукт под действием фермента В (аллель В гена В). Осуществлена вся цепь биохимических превращений, видим продукт – пигмент.

Если будет нарушаться работа генов, например, аллель а гена а, в результате предшественник не может превратиться в интермедиат. Тогда ген В тоже не сработает, пигмент не образуется.

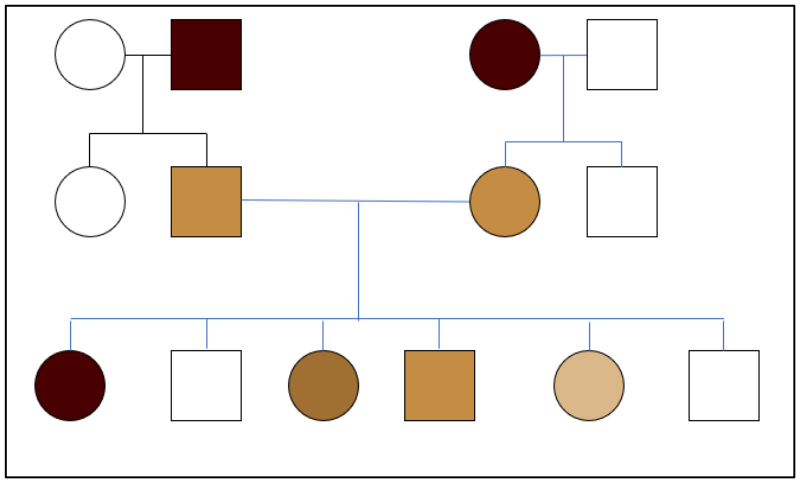

Рис. 9. 7. Наследование цвета кожи.

Если мутация b произошла в гене b, то фермент А сработает, но интермедиат не сможет превратиться в конечный продукт, следовательно, пигмент снова не образуется.

Очевидно, что в случае генов а, b снова не будет пигмента.

Из расщепления гетерозигот получаем соотношение 9:3:3:1, и все «бракованные» вариант будут давать белую кожу, следовательно соотношение цветов кожи тёмной к светлой будет 9:7.

Палеогенетика позволяет обнаружить людей с различным цветом кожи в тех местах, где мы не ожидаем их увидеть с точки зрения истории. Однако она позволяет понять, почему у чёрных родителей может родиться белый ребёнок и наоборот.

Если взять маму-мулатку с генотипом AABbDdEEFF и папу-мулата с генотипом AABbDdEEFF, и обратить внимание на гетерозиготность BbDd, то понятно, что четверть из потомства будет обладать генотипом AAbbddEEFF, а если два гена, которые отвечают за выработку пигментов, – рецессивные, то цвет кожи белый.

Дигенная схема AAbb*aaBB даёт гетерозиготы в следующем поколении – AaBb, а они в свою очередь дают в потомках расщепление 9/16A-B- + 3/16A-bb + 3/16aaB- + 1/16aabb. При этом последние три варианта не отличимые между собой, они одинаковы фентотипически. Однако генотипы отличаются, соответственно в их потомстве могут

быть иные ситуации. Видим, что сам признак развивается тогда и только тогда, когда в генотипе присутствуют только доминантные аллели А и В. Такая ситуация называется *комплиментарным взаимодействием генов* двух независимо наследующихся генов. Оба гена дополняют друг друга до нормального проявления признака.

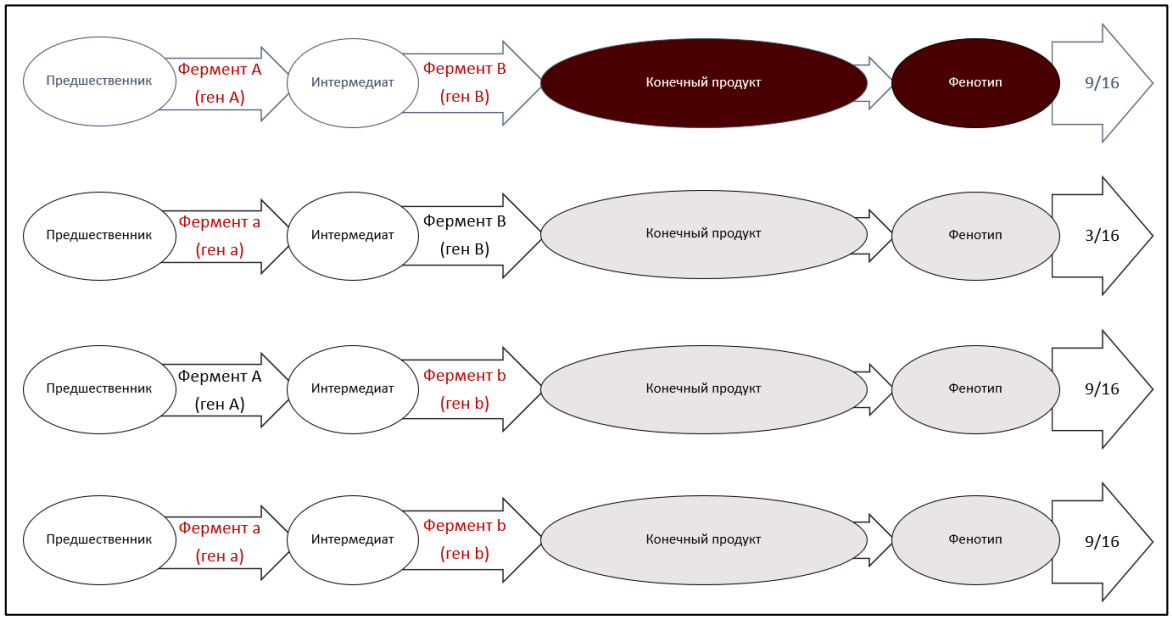

Рис. 9. 8. Схема взаимодействия генов, приводящая к различным цветам кожи.

С учётом влияния на цвет кожи системы сосудов, можно сказать, что на цвет кожи влияют и гены, отвечающие за сосудистую сеть.

Меланин синтезируется в виде *меланосом* в клетках меланоцитах. Однако меланин не остаётся в этих клетках. Он поступает из меланоцитов в *керациты*, а это определяется своими генами.

Теперь к синтезу меланина необходимо присоединить и эти процессы, которые не участвуют в одном биохимическом пути. Посмотрим на карту распределения цветов кожи (см. рис. 9. 9). Ген SLC24A5 не участвует в синтезе меланина. Этот ген – SNP. Этот пигмент кодирует белок, который обеспечивает калиево-натриевый обмен. Этот ген экспрессируется в меланосомах и участвует в транспорте аминокислоты тирозина. Меланин синтезируется из тирозина, то есть, если не будет предшественника, то и меланин синтезироваться не будет.

Анализируя этот ген у различных народов планеты видим, что у европейцев он представлен новым аллелем, отличным от того, что распространён в Африке и Азии. Тирозин у европейцев, таким образом, поступает в меньшей степени в структуры синтеза меланина, соответственно, продукция пигмента снижена, цвет кожи светлый.

У представителей Азии этот ген не отличается от африканцев, у них осветление кожи обусловлено другими генами.

С этим геном можно провести эксперименты на лабораторных животных, например, на рыбке данио-рерио. Эта рыба имеет тёмные полосы. Была выведена золотистая форма этих рыб, за счёт того, что изменилась специфика откладки гранул

меланина в полосы. Это полная аналогия с африканской и европейской расами у человека. Если осуществить трансгенез золотистой форме белка SLC24A5, то можно превратить обратно золотистую форму в полосатую.

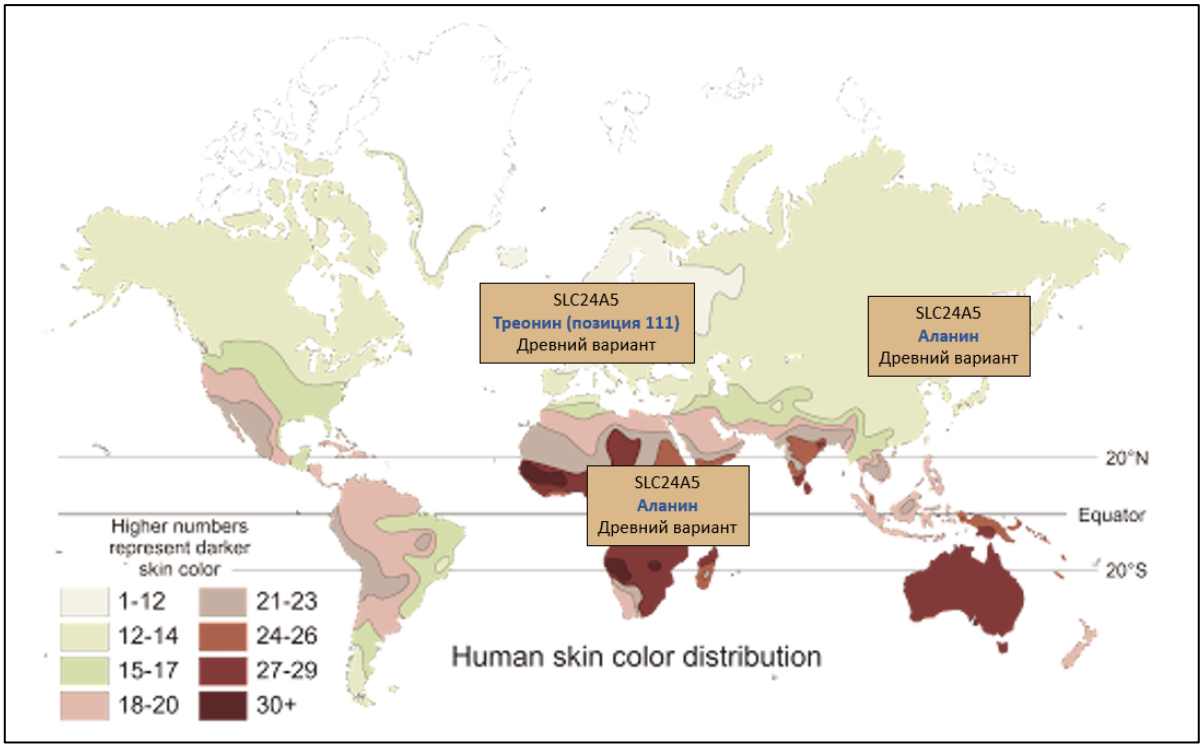

Рис. 9. 9. Карта распространения оттенков кожи.

Наследование цвета волос

У рыжих нет пигмента эумеланина, т. е. у них есть только феомеланин (все оттенки от бледно-соломенного до тёмно-бордового). Поэтому же у них всегда бледная кожа. Рыжие люди имеют также и особенности здоровья, затрудняющие лечение болезней.

Светлые волосы в популяции людей появились: как побочный продукт снижения количества меланина в коже; в результате случайной мутации и последовавшего полового отбора.

Жители Меланезии имеют тёмные волосы, но 5–10% являются натуральными блондинами. Светлые волосы они имеют по причине мутации гена TRP1, эта мутация встречается только на островах Тихого океана.

У европейских блондинов цвет волос определяется другими генами, например, MC1R, который кодирует меланокортиновый рецептор, отвечающий за стимуляцию производства меланина. Экспрессия и аллели этого гена определяют степень светлоты волос. Условно говоря, рыжие и светловолосые блондины – одно и то же. У многих светловолосых всё же есть некоторое количество эумеланина.

У европейцев много различных аллелей, так как любая форма, отвечающая за осветление, закреплялась. У африканцев же мутантные аллели приводили к негативным

последствиям, так как нарушали их естественную адаптацию к окружающей среде, поэтому они более единообразны.

Вопрос: какого цвета будут волосы у меланезийца-блондина и женщине-блондинке европейского происхождения.

Ответ: темные волосы. Т. к. мама с генами Aabb, папа с генами aaBB дают потомство с генами AaBb, т. е. не нарушена выработка пигмента.

Но так будет не всегда, а только в тех случаях, если действительно будут затронуты разные гены. Если мутации будут в одном гене, даже если люди принадлежат разным народам, то тогда у двух блондинов родится блондин.

Если это будут гены, которые затрагивают один метаболический путь, то потом опять будет светловолосый.

ЛЕКЦИЯ 10. НАСЛЕДОВАНИЕ ЦВЕТА ГЛАЗ. ГЕНЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В БИОСИНТЕЗЕ ПИГМЕНТОВ.

В прошлой лекции обсуждалось комплиментарное взаимодействие генов. Примером такой работы может служить последовательность из четырёх ферментов, которое в результате воздействия на предшественника формируют конечный продукт, при этом каждый фермент по-своему модифицирует исходную молекулу или интермедиат. Каждый фермент – это белок, продукт экспрессии генов. Все эти гены, которые приводят к формированию конечного продукта, взаимодействуют комплиментарно.

Наследование цвета глаз

Окраска глаз – это эндогенный признак, который обуславливается синтезом определённых пигментов.

Цитата из «Убийства под праздник» Агаты Кристи: «Мадемуазель, – улыбнулся Пуаро, – если бы вы изучали законы Менделя, то знали бы, что у двух голубоглазых людей не может родиться кареглазый ребёнок».

Эта цитата – яркий пример заблуждения, свойственного многим людям. Пример, при котором у голубоглазых родителей рождается кареглазый ребёнок: генотип мамы AABBddEEFF, генотип папы AABBDDeeFF, а у ребёнка AABBDdEeFF. Причина заблуждения в том, что многие думают, что за цвет глаз отвечает один ген. В действительности же за окраску отвечает множество генов, и, если причина голубизны глаз родителей – гомозиготность по рецессивному аллелю различных генов, отвечающих за цвет глаз, у них обоих метаболические пути не реализуются, глаза у обоих светлые. У ребёнка же гетерозигота по обоим генам, следовательно, метаболический путь полностью восстанавливается, и вырабатывается достаточное количество пигмента для тёмного цвета глаз.

Голубые глаза мы видим, когда окрашены только внутренние оболочки радужки, а если окрашены и передние слои, то видим тёмный цвет глаз.

На процессе травматизации верхних окрашенных оболочек и построена операция по смене цвета глаз.

Выделены конкретные гены, отвечающие за цвет глаз:

- bey1 (EYCL2) – карий цвет глаз;
- bey2 (EYCL3) – карий цвет глаз;
- gey (EYCL1) – зелёный цвет глаз;
- OCA2 (окулокутанный альбинизм) – узнавание и транспортировка тирозина.

Эти гены влияют не только на цвет глаз, но и на другие признаки.

Распишем теперь ситуацию с родителями с карими глазами: мама $\mathrm{AAbey1^{bw}bey1^{bw}bey2^{blue}bey2^{blue}EEFF}$, папа $\mathrm{AABBbey1^{blue}bey1^{blue}bey2^{bw}bey2^{bw}FF}$, то у потомка будет $\mathrm{AABBbey1^{bw}bey1^{blue}bey2^{bw}bey2^{blue}FF}$, глаза голубые.

Биосинтез пигментов

Рассмотрим в качестве примера популяцию американских змей. Различная окраска у змей – проявление полиморфизма. Представитель дикого типа обладает чёрным и красными (он же оранжевый, он же жёлтый) пигмент. Существует форма, у которой нет красного пигмента вообще, есть только чёрный, и он может быть разнообразно распределён по шкуре пресмыкающегося. Существует форма, у которой есть только красный пигмент, но нет чёрного. И, наконец, есть форма, которая лишена обоих пигментов, выглядит как альбинотическая форма, она выглядит розоватой за счёт просвечивания сетки сосудов через кожу.

Посмотрим теперь на метаболический путь биосинтеза меланина на рис. 10. 1. Биосинтез начинается с тирозина, а затем градуально через цепь химических реакций формируются два типа пигмента. Типы меланина – протеиногенные компоненты.

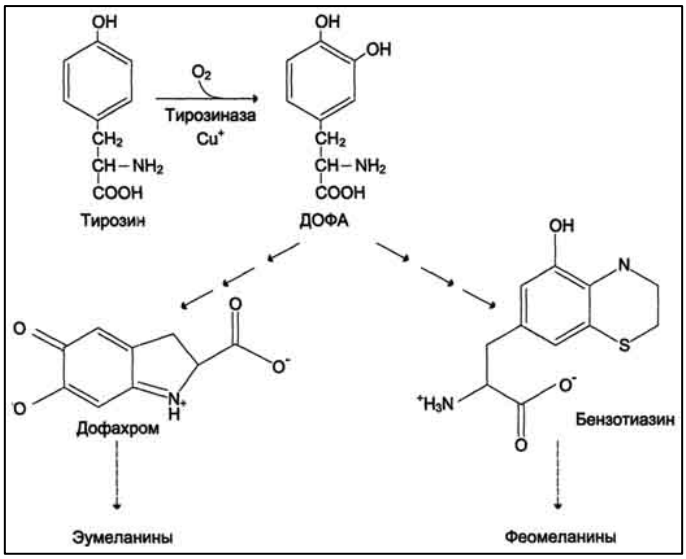

Рис. 10. 1. Биосинтез меланина.

Процесс следующий: ДНК(ген) – РНК – полипептид – белок(фермент) – пигмент. Ошибка на любом этапе синтеза приводит к отсутствию пигмента.

Окрашивание оперения птиц

Общее происхождение всех позвоночных обуславливает идентичность процессов в их организмах. Механизмы окрашивания сложились значительно раньше, чем произошло разделение ветвей позвоночных.

Итак, рассмотрим птиц. Перо растёт из фолликула, в основании фолликула находятся клетки меланоциты – производят меланина.

У животных та же самая картина с волосяным покровом. В основании волосяного фолликула находятся волосяные меланоциты, которые развиваются из недифференцированных стволовых клеток, которые располагаются в боковой части фолликула. Они мигрируют оттуда в основание фолликула и становятся дифференцированными.

Меланоцит окрашен, в отличие от всех остальных клеток, его окружающих. Он обладает отростками – дендритами. В этих отростках локализуются органеллы – меланосомы. Меланосомы, содержащие эумеланины и феомеланин – различны (см. рис. 10. 2). Дендриты меланоцита подходят почти к каждой клетке дерме и к каждой клетке кератиноциты, тем самым снабжая остальные клетки кожи пигментом.

При этом в эпидермисе содержатся свои эпидермальные меланоциты.

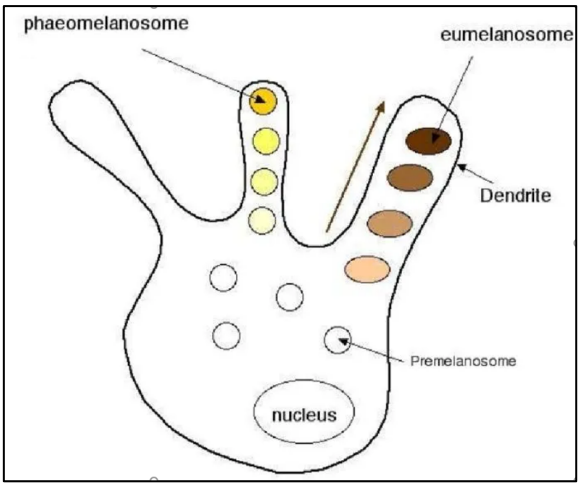

Рис. 10. 2. Клетка меланоцита.

Посмотрим на схему взаимодействия меланоцита и кератиноцита (см. рис. 10. 3). Видим, что меланоцит внедряется дендритом в клетку кератиноцита, тем самым снабжая её пигментом. Актиновые нити транспортируют меланосомы из центра меланоцита в кератоциты. Это процесс активный.

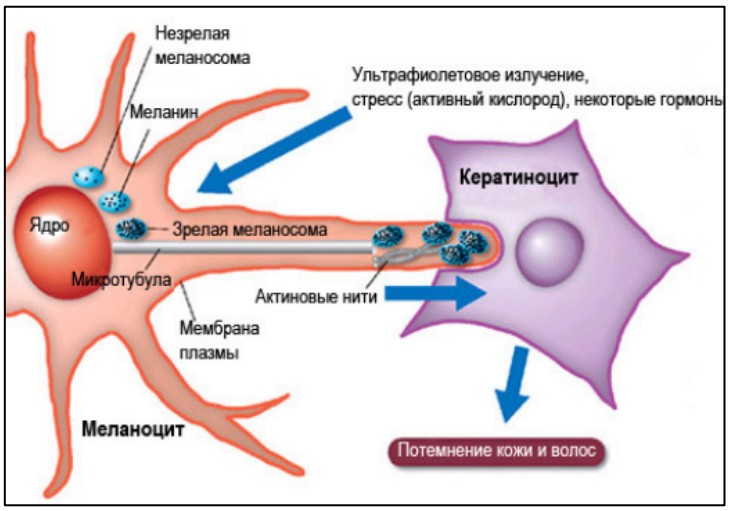

Рис. 10. 3. Взаимодействие меланоцита и кератиноцита.

Проводя аналогию с биосинтезом меланина, пусть ген А влияет на синтез незрелых меланосом. Пусть ген В влияет на синтез актиновых нитей. Если оба гена будут находиться в доминантном состоянии, то будем наблюдать и синтез, и активный транспорт пигмент в кератоциты. Т. е. важно, чтобы гены А и В взаимодействовали

комплиментарно. Разумеется, это приближение, генов много, а не один, но все они должны работать по такому же принципу.

Природа неотении у аксолотля

Тироидный гормон нуждается в молекуле-переносчике для того, что проникнуть из плазмы крови внутрь клетки. Затем молекуле гормона необходимы другие переносчики, чтобы проникнуть в ядро клетки. Внутри гормон присоединяется к другому комплексу, и образовавшаяся структура уже присоединяется к регуляторной части гена – к тем генам, которые контролируются тироидным гормоном. Эти гены начинают работать, синтезируется матричная РНК, а на её базе синтезируется полипептидная цепь. В это и заключается принцип действия тироидных гормонов.

Посмотрим на биологические последствия в изменении регуляции продукции гормонов Т3 и Т4 – тироидных гормонов.

Всё начинается с тиротропин-релизинг гормона, который синтезируется в паровентрикулярном ядре гипоталамуса. Он высвобождается, начиная контролировать гормоны щитовидной железы. Среди этих гормонов Т3 и Т4, пролактин. От баланса этих гормонов зависит онтогенез.

Для млекопитающих это значит, что остановка продукции перечисленных гормонов приведёт к замершей беременности. У других позвоночных не всегда это так, у некоторых бывает метаморфоз: личиночная и взрослая стадия. Баланс указанных гормонов влияет на то, каким образом будет происходить превращение между стадиями. Высвобождение пролактина препятствует метаморфозу.

Неотения (*ювенилизация*) – сохранение детских признаков во взрослом состоянии.

Одно из животных, на котором заметна неотения – земноводное аксолотль. Земноводное по вешнему виду напоминает личиночную форму земноводных – тритона. Это объясняется недостаточным синтезом Т3 и Т4. Взрослая стадия у земноводных – саламандра. Обе формы способны к размножению, формально обе формы взрослые. Инъекции гормонов приведёт к взрослению.

Есть представители животного мира, наоборот утратившие детскую форму.

Механизмы регуляции работы ферментов

Буде рассматривать ферменты на молекулярном уровне. Фермент обладает активным центром – часть молекулы, которая обеспечивает химическую реакцию, и *аллостерическим сайтом*, чья функция в том, чтобы соединяться с небольшими молекулами, в результате чего изменяется форма фермента.

При отсутствии *регуляторных молекул* в аллостерическом центра фермент будет из субстрата делать продукты, процесс пойдёт должным образом. Если аллостерический сайт занят регуляторной молекулой, то меняется конфигурация фермента, субстрат перестанет быть узнаваемым для фермента. Регуляторная молекула и фермент в данном случае взаимодействуют между собой по принципу комплементарности.

Рибосомы эукариот состоят из малой и большой субъединиц. Малая и большая субъединица – это нуклеопротеин (протеин и рибронуклеин). 30 генов обеспечивают белковую часть малой субъединицы, 40 – большой. Помимо белков в рибосому входят и молекулу РНК. В малую – 18S, в большую – 28S, 5.8S, 5S. РНК – продукт генов рибосомных ДНК. Все эти гены взаимодействуют между собой по принципу комплементарности, они обеспечивают синтез одних и тех же нуклеопротеинов.

ДНК интерференция – важный процесс для регуляции экспрессии генов внутри каждой клетки. Процесс разрушает ненужные РНК, либо те, что синтезируются в клетке, либо те, что проникают в клетку извне (см. рис. 10. 4). Комплекс из белков и нуклеиновых кислот узнает нитевые структуры РНК, которые в дальнейшем обеспечивают разрезание. Все гены, участвующие в этом процессе взаимодействуют комплиментарно.

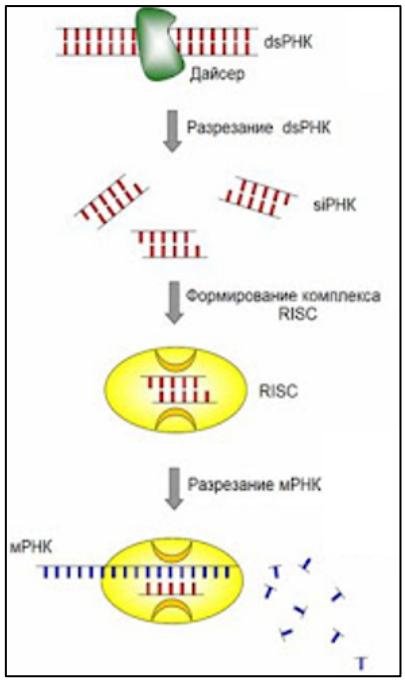

Рис. 10. 4. Схема ДНК интерференции.

Процесс интерференции ДНК регулирует выключение неблагоприятных последствий неправильной работы генов. РНК, образующаяся в результате работы «не тех генов», разрезается и не транслируется.

Пути метаболизма аминокислоты фенилаланина приведены на рис. 10. 5. Эту аминокислоту человек получает извне, аминокислота незаменима. Фенилаланин в организме человека превращается в тирозин, а тот в свою очередь приводит ко множеству процессов, таких как формирование глюкозы в печени, формирование меланина, биосинтез гормонов в щитовидной железе, дофамина, адреналина и норадреналина. Что же будет, если гены, обеспечивающие все эти каталитические реакции, будут нести мутацию? Если мутация возникает в гене, кодирующем n-Гидроксифенилпируватдиоксигеназу, то возникает болезнь тирозиноз. Если мутантным

оказался ген, регулирующий диоксигеназу гомогентизиновой кислоты, то развивается заболевание алькантонурия. При нарушениях в ферменте фенилаланингидроксилазы, развивается фенилкетонурия и нервно-психические заболевания. При мутациях при формировании ДОФА, ДОФАхрома, 5,6-Дигидроксииндола – развивается альбинизм.

Таким образом, все гены, находящиеся в путях преобразования фенилаланина, взаимодействуют между собой, причём комплиментарно. Этих генов в данном разветвлении очень много, и когда мы говорим о подобных случаях, то говорим о *генных сетях.* Влияние этих генов переплетено и сложно.

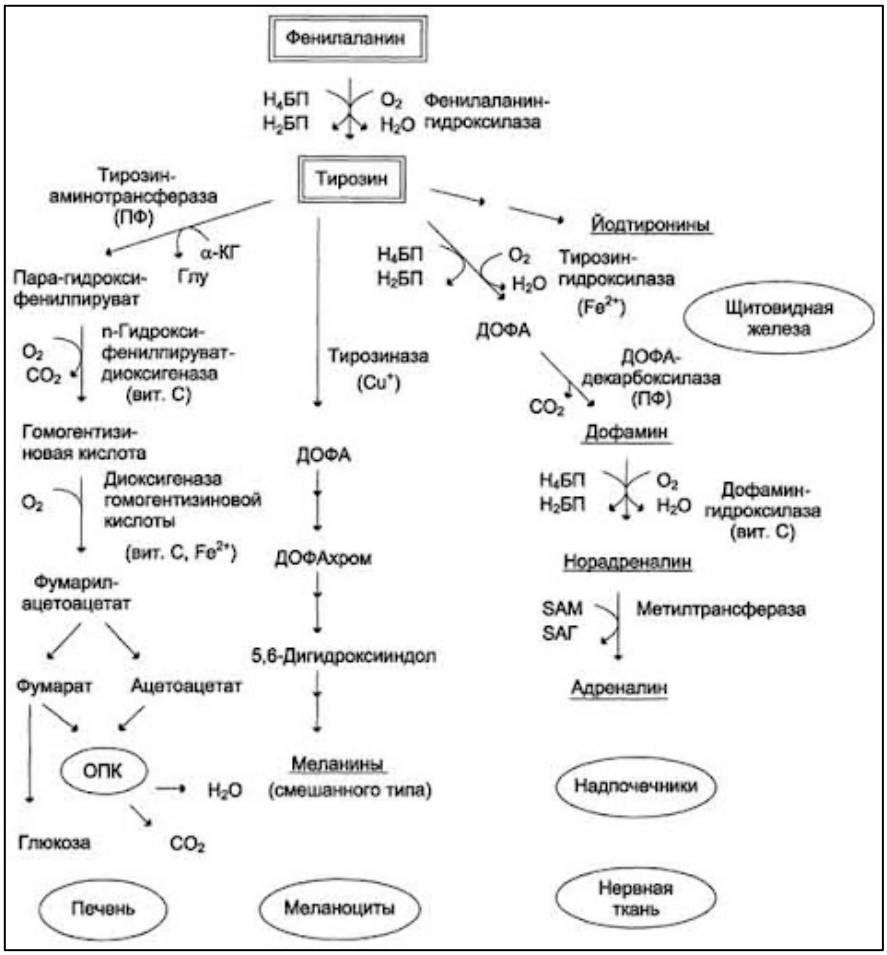

Рис. 10. 5. Пути метаболизма фенилаланина.

Посмотрим на другие признаки, кодирующиеся по похожему принципу. Например, обратившись к миру растений, заметим, что тыквы отличаются по цвету, размеру и ребристости. Из потомков кабачка в результате расщепления могут вырасти и патиссоны, и тыквы, и кабачки. Все эти проявления –проявления различной формы плода, они кодируются комплиментарными генами.

Окраска птиц может быть также с расщеплениями в потомстве. Например, у попугаев, у голубого и жёлтого родителей рождается зелёное потомство. У представителей позвоночных зелёного пигмента нет. Зелёным окрас выглядит из-за смешения жёлтого и синего пигмента. Синий – тоже на самом деле не синий пигмент, а

чёрный (это видно по пятнышкам на хвосте), а голубым он выглядит в зависимости от того, как преломляются и отражаются лучи. В потомстве зелёного же поколения будет расщепление с соотношением зелёный : жёлтый : голубой : белый = 9:3:3:1.

Классическим примером является ещё и форма гребешка у куриц. Розовидная форма – генотип RRpp, гороховидный гребень – rrPP. В своём потомстве они дают представителей с ореховидным гребнем RrPp. В третьем же поколении будет расщепление R-P-(ореховидный):rrP-(гороховидный):R-pp(розовидный):rrpp(простой) = 9:3:3:1. Клетки, формирующие гребень, подвергаются апоптозу – запрограммированной гибели. Там, где клетки погибли, там мы видим интересные рисунки в форме гребня. Т. е. глядя на гребни, мы видим проявления генов, контролирующих разрушение клеток.

Рецессивный эпистаз

Гены могут взаимодействовать не только «помогая» друг другу, как в случае комплиментарного взаимодействия. Если гены, наоборот, подавляют друг друга, то говорим о рецессивном эпистазе.

Для понимая рассмотрим собак породы лабрадор. Пусть ген A определяет синтез чёрного пигмента, а ген B – его отложение в волосе. У собаки с генотипом AAbb чёрный пигмент будет присутствовать, а у собаки с генотипом aaBB – нет. При этом у первой собаки не будет транспорта меланина в волосы. Потомство при скрещивании этих двух собак будет обладать генотипом AaBb, у них будет чёрный окрас.

Среди заблуждений, распространённых для объяснения этого явления, кинологи иногда прибегают к телегонии. Это ошибочное представление.

Телегония часто применялась и для объяснения появления потомства у человека. У человека это явление намного сложнее, однако при фенотипическом рассмотрении говорить о телегонии не приходится.

Возвращаясь к собакам, в третьем поколении будет расщепление, свойственное комплиментарному взаимодействию тёмные : светлые = 9:7. Почему мы говорим о рецессивном эпистазе? Тип взаимодействия зависит не от формальных вещей, т. е. наблюдая расщепление нельзя однозначно связать его с типом взаимодействия генов.

Если ген B представлен рецессивным геном b, то бесполезно производить меланин, он всё равно не отложится. В таких случаях меланин остаётся в коже, и, если раздвинуть кожу у собаки AAbb, увидим, что меланин производится, но остаётся в коже, она имеет голубоватый или тёмный оттенок. Губы, веки, мочка носа – чёрные.

Рецессивный эпистаз – когда гомозиготность по рецессивному аллелю одного гена не даёт проявляться признаку, даже если остальные гены работают нормально.

Бомбейский феномен

У человека рецессивный эпистаз проявляется в бомбейском синдроме. Пусть есть родители (м)I^0I^0 и (ж)I^BI^0, их потомки в привычной схеме наследования будут (м)I^BI^0, (ж) I^BI^0, (ж) I^BI^0, (ж) I^0I^0 и двуяйцевые близнецы (ж) I^0I^0 и (ж) I^0I^0. Пусть потомок (ж) I^0I^0 вступила в брак в м(I^AI^0), на удивление их потомок будет иметь IV Группу крови, т.

е. $I^{A}I^{B}$. Почему так произошло? Ответ в том, что женщина изначально не имела 0 группу крови, она получила группу крови B от родителей, но эта группа крови не проявляется. При анализе родословной выясняется, что изначально в этом роду и не была нулевая группа крови, она всегда была B, но помимо этого в генотипе находился ген H, который способствовал проявлению антигена B. У тех, у кого антиген B не проявляется, у тех ген H находится в гомозиготном рецессивном состоянии.

Ген H – FUT1 приводит к тому, что продукты работы гена I монтируются в мембрану эритроцита. В доминантном состоянии это ген работает правильно, он монтируется в мембрану. В рецессивном состоянии этот ген приводит к тому, что антигены не монтируются в стенку эритроцитов, что приводит к тому, что они выглядят как не обладающие никакими антигенами.

Монозиготность по рецессивному аллелю гена h приведёт к тому, что любая группа крови будет проявляться как 0.

Другой ген, родственный гену H, это ген секреции Se – FUT2. Если этот ген работает, то антиген выходит за пределы эритроцита. Все биологические жидкости у человека связаны друг с другом, и растворённый в крови антиген приводит к тому, что он будет появляться и в лимфе, и в спинномозговой жидкости, и во всех остальных человеческих жидкостей. Если ген в рецессивном состоянии, то он препятствует выходу антигена в плазму.

Антигены H, A, B содержатся во всех биологических жидкостях кроме цереброспинальной.

Идентичность по группам крови используется историками и криминологами.

Появление светлых детей у чёрных родителей – тоже пример рецессивного эпистаза.

Доминантный эпистаз

Пусть есть гены A и B, и они наследуются независимо, пусть B>A. Т. е. проявления гена B подавляют проявления гена A.

Рассмотрим кур для примера. Пусть есть два родителя – оба белого окраса. Их потомки все поголовно белые. А в третьем поколении проявляется тёмный окрас, в соотношении светлый : тёмный = 13 : 3. Это объясняется тем, что у них есть ген C, который контролирует синтез пигмента и ген I – эпистатор, он подавляет ген C. Мама и папа имеют генотипы CCII и ccii, при этом один белый потому, что он подавляется эпистатором, а второй белый потому, что хоть и нет *эпистатора*, нет и пигмента. У потомков окрас белый, т. к. их генотип CcIi, пигмент подавляется, значит, все белые. В третьем же поколении ровно 3/16 обладают генотипом C-ii, т. е. есть пигмент, но его ничего не подавляет, окрас будет тёмным.

Цветовые аберрации – нарушения окраски в природных популяциях. Примером будет белый окрас пресмыкающихся, при этом глаза у них тёмные – то есть, пигмент есть, это не случай альбинизма. Такое же встречается у птиц и млекопитающих, даже у человека. Розовый дельфин – пример цветовой аберрации.

Такие явления подвергаются при всё прочем и естественному отбору, и мутации, приведшие к этим отклонениям, могут закрепиться в популяции. Пример – белые лебеди, белые медведи, белые тюлени, белые волки и другие. У них у всех есть чёрный пигмент, он производится, но он не поступает в волос или перья. У таких видов цветные формы будут являться аберрантными.

Доминантный эпистаз работает и у человека.

Полимерия

В животном мире часто встречаются интересные типы окраса, например у птиц великое разнообразие оперения. Почему перо у птиц окрашено неравномерно, хотя клетки имеют один и тот же фенотип? Ответ в том, что гены работают неодинаково, их действие проявляется по-разному в зависимости от того, что и как их регулирует. В результате переменной экспрессии генов видим сложные типы окрасов.

Последним типом взаимодействия генов является полимерия. *Полимерия* – взаимодействие многих генов, имеющих сходный эффект.

Когда мы говорили о цвете кожи, мы говорили о генах, не контролирующих синтез меланина. Рассмотрим сейчас те, которые работают в синтез меланина. Пусть папа несёт $A_1A_2A_3A_4$ – высокий синтез меланина, а у мамы $a_1a_2a_3a_4$ – низкий синтез меланина, то у детей расщепление смуглые : белые = 15:1. Это обуславливается различной комбинацией доминантных аллелей, отвечающих за синтез меланина. При этом все 15/16 смуглых могут отличаться между собой по степени смуглости, но они принципиально будут отличаться от человека с рецессивными аллелями в генах синтеза меланина. Влияние каждого отдельного гена вычислить трудно.

Можно попытаться высокой точностью говорить о градации каждого гена, тогда это будет область *кумулятивной полимерии*. Однако тогда можно столкнуться с ошибками классификации, и тогда на помощь приходят статистические методы.

ЛЕКЦИЯ 11. ДЕТЕРМИНАЦИЯ ПОЛА. ПАТОЛОГИИ ДЕТЕРМИНАЦИИ ПОЛА.

Детерминация пола

Выделим несколько уровней рассмотрения вопроса:

- Первичная (в момент оплодотворения).
- Вторичная (через анализ гонад и посредников – половых гормонов).
    - Определение пола соматических клеток.
    - Определение пола зародышевых клеток.

Ранний эмбрион человека возрастом 5 недель (размер 9 мм). Эмбрион уже и имеет голову, у него сформированы все нервные системы, не сильно развиты сердце и лёгкие, имеются *мезонефрические* складки – будущие почки, на поверхности каждой почки выделяется половая складка – будущая гонада. Изначально в этой складке нет гонад, а они находятся примерно в районе брыжейки кишечника. Эти клетки должны переместиться в гонады, тогда гонада будет сформирована правильно. Если где- то эти клетки затормозят, то будут наблюдаться отклонения от нормы. Таким образом происходит ранее формирование гонад и заселение их первичными половыми клетками.

Половые органы формируются отдельно от гонад под действием других генов. У зародыша изначально имеется только половой бугорок, органы не дифференцированы.

На более ранних этапах половые клетки закладываются в аллантоисе.

Недифференцированные гонады изображены на рис. 11. 1. Видим, что недифференцированные гонады соединены только с почками. Одновременно с формированием гонад идёт образование структур протоков (сосудов) гонад и наружных половых путей. У недифференцированных гонад имеется вольфов проток (в дальнейшем мужской) и *мюллеров канал* (в дальнейшем женский). Они открываются в клоаку – структуру, объединяющую выделительную и половую систему.

Дифференциация гонад происходит на более поздних этапах. В мужском случае сохраняются гонады, вольфов проток, образуется семявыносящий поток, а женские элементы дегенерируют. Ровно наоборот происходит у представительниц женского пола. Гонады развиваются в яичники, формируются фаллопиевы трубы, но при этом они соединены условно, продукты из яичника могут оказаться и вне полости маточной трубы. Все мужские элементы дегенерируют.

Рассмотрим недифференцированную гонаду. Она имеет кортикальный слой снаружи, а внутри расположены клетки, имеющие другую потенцию. Клетки находящиеся внутри дают развитие мужской гонады, а наружные имеют женскую потенцию. Мозговой (медуллярный) слой развивается в семенники, которые в дальнейшем даёт сперматозоиды. Корковый же слой в дальнейшем развивается в яичники, при этом в яичниках располагаются фолликулы, а внутри каждого фолликула – одна половая клетка. Каждый лунный месяц у женщины развивается до зрелости несколько фолликулов, но в результате лишь один, как правило, формирует граафов пузырёк, в котором располагается яйцеклетка – ооцит второго порядка, находящийся на

стадии метафазы второго миотического деления. Если возникает более одного фолликула, тогда возможно появление дизиготных близнецов.

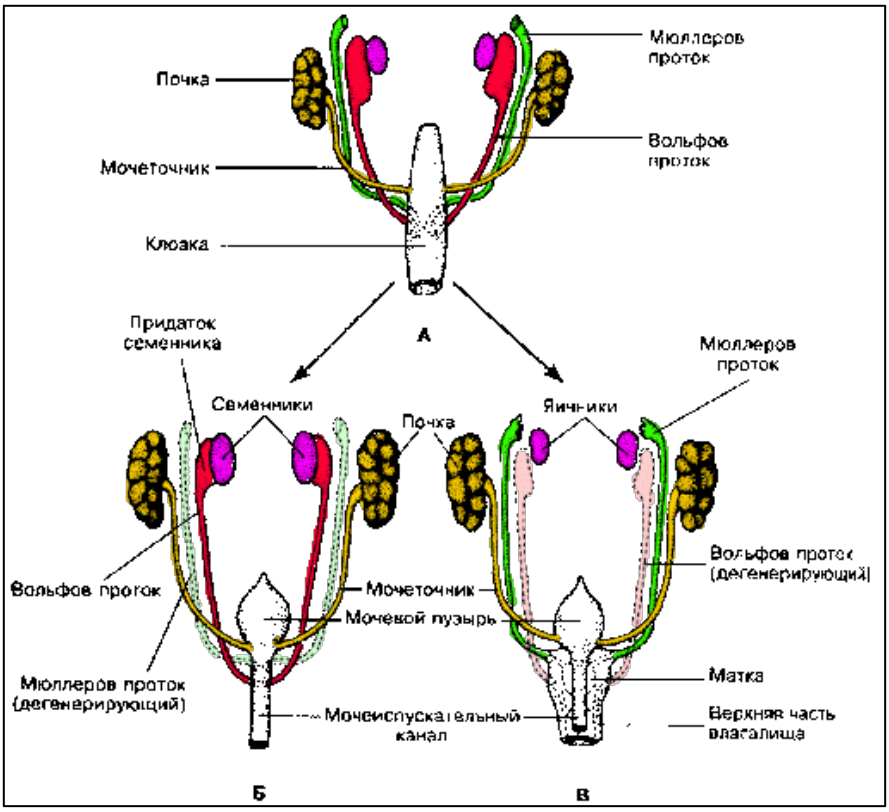

Рис. 11. 1. Недифференцированные половые органы и их дифференциация в зависимости от пола.

Что определяет развитие гонады по мужскому или по женскому пути? Ответ простой – работа определённых генов. Онтогенез в целом – очень тонкий процесс, необходима синхронная безошибочная работая многих ансамблей генов.

Женский организм обладает XX хромосомами, мужской – XY. Наличие Y хромосомы значит, что пол почти всегда мужской. Чем же отличаются эти хромосомы?

У них есть специфические для X хромосомы районы и специфические для Y хромосомы районы. Состав генов в этих специфический районах не гомологичен. В Y хромосоме есть *ключевой ген мужского развития* SRY (Sex-determining Region of Y chromosome), именно он и определяет принадлежность к мужскому полу. Он может быть расположен и в X хромосоме, и в аутосоме, но всё это патологические ситуации. Это ген кодирует транскрипционный фактор – это белок, который прикрепляясь к промоторному регуляторному участку гена включает его транскрипцию. Сначала он за счёт сродства он узнаёт определённый участок промотора, затем он изменяет конформацию ДНК, к которой присоединился, он изгибает её. Изменяется пространственное расположение элементов регуляторной части гена, они становятся доступными для соединения с другими транскрипционными факторами. К этому промотору присоединяется комплекс РНК-полимеразы через отдельные белки, и начинается транскрипция.

Этот транскрипционный фактор принадлежит одному биохимическому семейству, он включает гены, контролирующей развитие половой системы мужчин. Сам белок раньше называли белком TDF (Testis Determining Factor), это продукт гена SRY.

Ещё одним важным геном является ген SOX9, он регулирует дифференцировку фибробластов и выработку *антимюллерова гормона*.

Каким образом был обнаружен ген SRY. Для этого рассмотрим схему генетического эксперимента. Пусть есть зигота XX (модельного объекта). При помощи оборудования для ЭКО ДНК гена SRY микроинъецированием вводим ген в ядро зиготы. Затем происходят молекулярно-генетические процессы, которые приводят к встраиванию гена SRY внутрь генома XX – женского. Затем подсадим зиготу в организм суррогатной матери, заранее подготовленный к беременности гормональной терапией. Потомство родится мужского пола, причём геном будет XX-SRY, внешне потомство не отличимо от мужского. Видим у контрольного самца XY ген SRY (рис. 11. 2). И та же самая транскрипция гена SRY у XX самца. Такой способ гибридизации называется *нозерн-гибридизацией*. У самки XX гена нет.

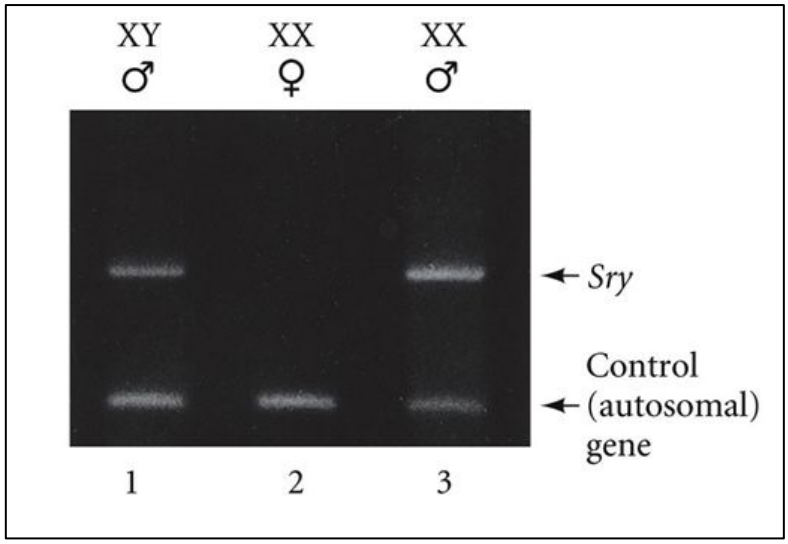

Рис. 11. 2. Транскрипция гена SRY.

Посмотрим. Что представляет собой продукт гена SRY (рис. 11. 3). На рисунке видно, что в составе гена 2014 аминокислоты, при этом значимым является район из примерно 80 аминокислот (с 58 по 137), в этой области происходит замена аминокислот. Они показаны на рисунке. Каждая аминокислота обозначается в данном случае одной буквой.

Все эти замены являются мутациями. Следовательно, участки генов внутри обозначенной области с неправильными заменами – нефункциональные группы. Если ген SRY окажется нефункциональным, то будут возникать различные отклонения.

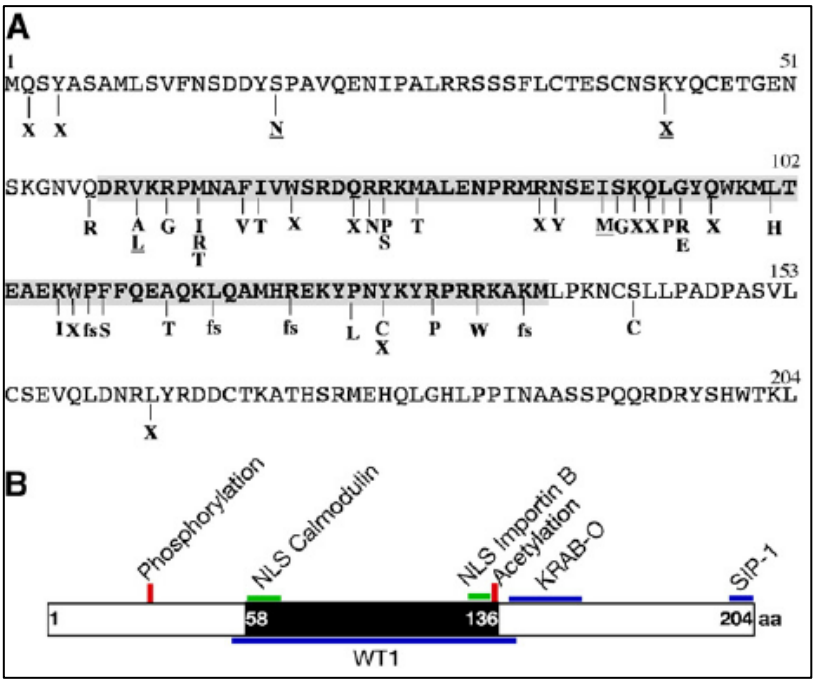

Рис. 11. 3. Структура гена SRY.

Посмотрим на ген, кодирующий антимюллеров гормон. У мужчин мюллеровых каналов быть не должно. Чтобы включить гены, которые приводя к деструкции этих элементов, необходимо действие антимюллерова гормона Amh. Гормон состоит из двух частей – промотор и Amh-кодирующий район. Продукт гена SOX9 узнаёт последовательность нуклеотидов в промоторе, он присоединяется первым. Затем происходит изменение конформации, после чего к нему могут присоединиться другие регуляторные белки (см. рис. 11. 4). Транскрипция гена происходит в пике тогда, когда весь комплекс факторов присоединяется к гормону, необходимы все регуляторные элементы.

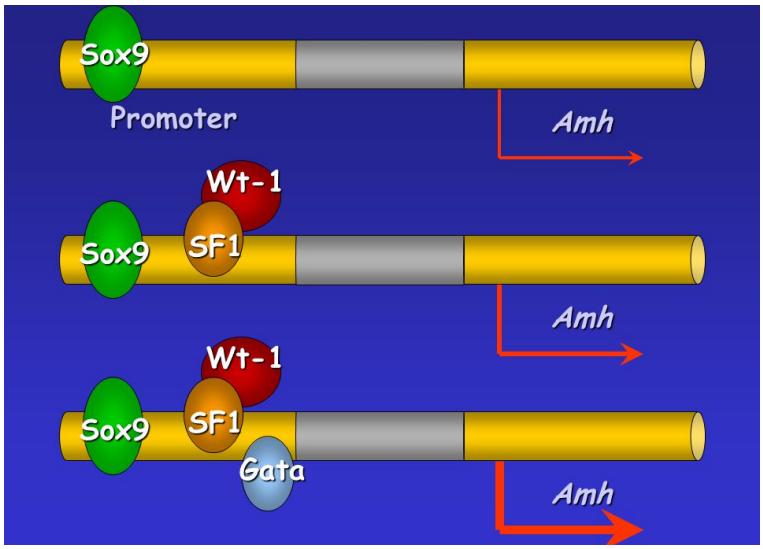

Рис. 11. 4. Работа гена SOX9.

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Последовательность событий при детерминации пола

Пол имеет много характеристик. Таблица 11. 1 содержит примерное сочетание шкал временной формирования плода и уровня дифференцировки пола у человека.

На генетическом уровне имеются примордиальные клетки, причём пол определяется генами в мужских хромосомах. Гонады на данном уровне ещё недифференцированные гонады.

Затем независимо друг от друга развиваются и мужские, и женские гонады, а потом при отсутствии гена SRY формируется женская особь (яичники, мюллеровы каналы, урогенитальный синус по женскому типу). Именно женская особь развивается по умолчанию, для развития мужских особей необходимо присутствие каких-то веществ.

Если ген SRY имеется, кроме того, есть SOX9, а кроме того, в X хромосоме содержится ген AR – ген рецептора андрогенов, то происходит формирование семенников (гонадный этап). Семенники сразу начинают вырабатывать *тестостерон*, о уже включает гены, один из которых ген антимюллерова гормона, что приводит к деструкции женских протоков и развитию вольфовых протоков. AR необходимо именно для правильного воздействия тестостерона. *Дигидротестостерон* более активен, чем просто тестостерон, именно он в совокупность с AR приводит к формированию мужского организма (анатомический этап). С 16 по 19 неделю происходит запечатление сексуальных предпочтений и сексуального поведения (brain imprinting).

генетический	гонадный	анатомический	психологический
До 7 недель	7–13 недель	13–16–19 недель	Рождение

Табл. 11. 1. Соответствие периодов развития эмбриона и этапов детерминации пола.

Баланс гормонов влияет на множество факторов, в том числе на поведение и психологические качества будущего человека.

Посмотрим на описанный процесс с цитологической точки зрения. Схема изображена на рис. 11. 5. Нижняя шкала соответствует возрасту человеческого зародыша в неделях.

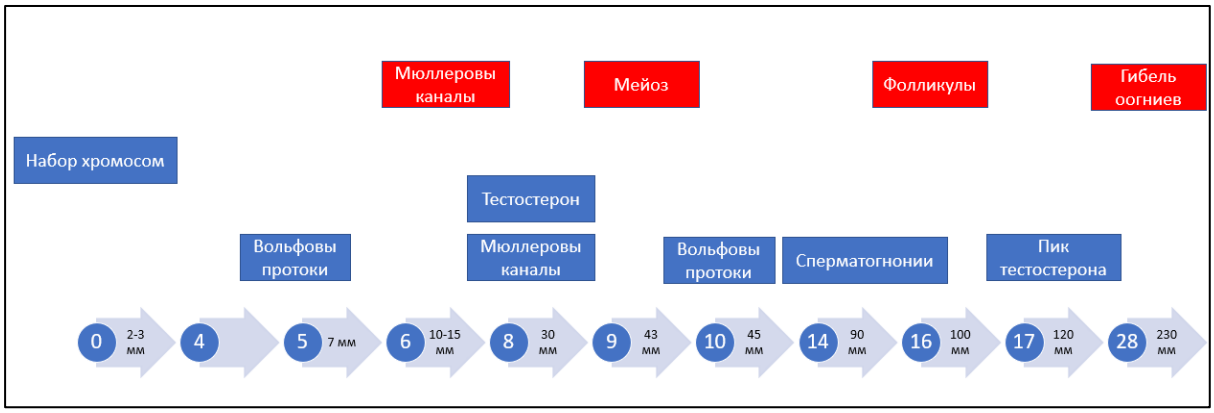

Рис. 11. 5. Временная шкала развития плода и соответствующие события, связанные с детерминацией пола.

Детерминация мужского пола

В семенниках много *извитых семенных канальцев*, можно увидеть, что в поперечном срезе каждого канала есть множество различных клеток. Внутренний просвет выстлан различными слоями. Один из которых составляют *клетки Сертоли* – в них и происходит синтез сперматогониев. Клетка Сертоли изображена на рис. 11. 6. Чем ближе к просвету канальца расположены клетки, тем они более зрелые.

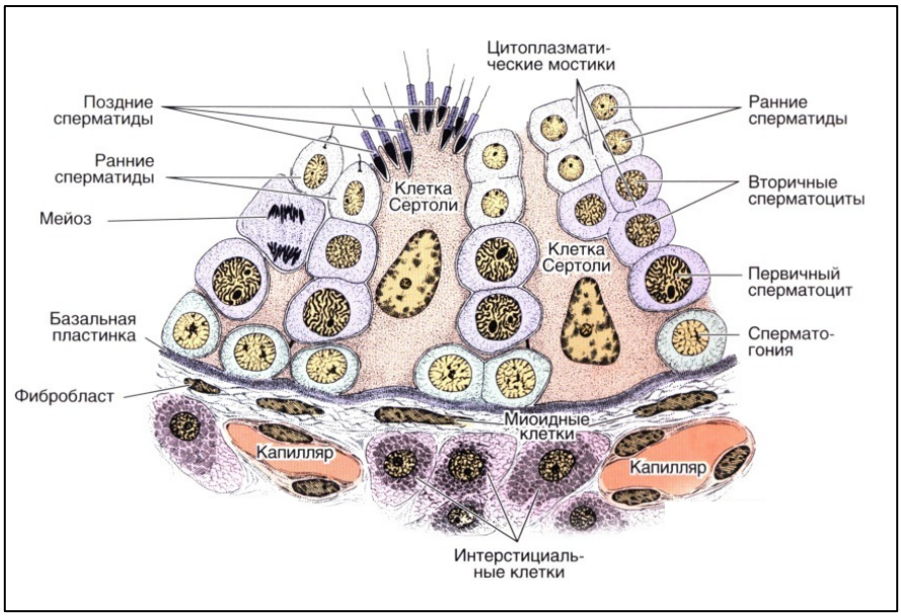

Рис. 11. 6. Строение клеток семенников.

Гормоны, регулирующие развитие пола:

- Антимюллеров гормон
- Тестостерон
- Дигидротестостерон

Тестостерон ответственен за придаток семенника, семявыносящий проток, семенные пузырьки, эякуляторный канал.

Дигидротестостерон ответственен за уретру, простату, пенис, мошонку.

Антимюллеров гормон ответственен за редукцию рудиментов женской половой системы.

Отклонения, связанные с проявлениями пола

Синдром Суайера приводит к гонадному дисгенезу, когда есть внешние половые органы, но нет внутренних половых органов. Почему такое происходит?

Роль в этой патологии играет ген SRY. В результате самопроизвольного процесса транслокации может быть перенесён в X хромосому. Это может случиться и в результате процесса неправильной рекомбинации (кроссинговера). В результате у мужчины ген SRY будет расположен в X хромосоме. При вступлении в брак с нормальной женщиной и при рождении потомка девочки, она унаследует от отца X хромосому с геном SRY, при рождении потомка мальчика он унаследует Y хромосому без гена SRY. Случится

тестикулярная феминизация, он же мужской псевдогермафродитизм в мужском случае – особь выглядит как женщина, но набор хромосом XY. И синдром де ла Шапеля в женском случае, при женском наборе хромосом развивается мужской организм, наблюдается гипогонадизм, дозовая компенсация, инактивация X хромосомы, развивается гермафродитизм.

Нарушение дифференцировки при отсутствии SRY в Y хромосоме приводит к тому, что нет сигнала к развитию мужской особи, значит, по умолчанию развивается женская особь. При этом формируется и семенник, нет тестостерона, нормальных гонад нет.

Нарушение может быть связано и с геном AR, тогда развивается нечувствительность к андрогенам. Ген AR расположен в X хромосоме, если он мутирует, то нарушается и действие белка TDF, запускается производство тестостерона и дигидротестостерона, но для них отсутствует рецептор, тогда все процессы с этим связанные, нарушаются. В конечном счёте вешние органы будут женские, но при этом будут семенники, а яичников не будет, организм будет гермафродитом.

Бывает так, что клинически такое проявление выглядит как совершенно нормальные женщины, анатомически у них выявляются семенники, которые не опущены, но при этом нет яйцеводов и матки, они стерильны.

Другое отклонение нечувствительности к андрогенам в плане проявления – синдром Морриса. Связан он с тем, что тестостерон и дигидротестостерон отличаются по степени воздействия на организм. Например, у женщин повышение уровня дигидротестостерона проявляется в виде андрогенетической алопеции и гирсутизме.

В Доминиканской Республике есть необычная генетическая ситуация, там рождаются одни девочки, при этом у девочек генетическая конституция XY, в полости тела есть семенники, развиты производные вольфовых протоков, мюллеровы каналы дегенерируют, слепо оканчивающееся влагалище, воспитывают таких людей как девочек. В пубертате увеличивается количество тестостерона, и часть из этих девочек становятся мальчиками. Причина этого – мутация гена AR, но при этом мутация такая, что ген не выключен полностью, и чувствительность к андрогенам восстанавливается.

При нарушении работы гормона Amh развивается истинный гермафродитизм.

Частота патологий детерминации пола

Интерсекс общество Северной Америки ведёт учёт самых разных случаев отклонений полового развития, например нечувствительность к андрогенам встречается в 1 случае из 130 000, частичная – 1 из 13 000, гермафродитизм – 1 из 83 000 и многие другие. Сложив все случаи из их статистики, вместе получим, что 1 из 100 имеет отклонения в детерминации пола.

Многоплодность

Рассмотрим ситуации трёх зародышей. Если мужской организм развивается среди двух женских, то он развивается в присутствии женских гормонов (эстрадиола), тогда развивается феминизированный самец.

Если женский организм развивается в присутствии двух мужских, то развитие идёт при повышенном уровне тестостерона, развивается маскулинизированная самка. В тяжёлом случае это будет фримантин, у этого женского организма может даже не быть гонад.

Такая ситуация складывается у собак, т. к. зародыши разных полов закрепляются в матке хаотично, все щенки одного пола будут различаться по поведению, даже если у них одинаковый генотип. Это называется *эпигенетическим воздействием*.

ЛЕКЦИЯ 12. БЕСПЛОДИЕ И ЕГО ПРИЧИНЫ. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВЕДЕНИЯ.

Причины бесплодия

Размножение – неотъемлемая часть жизни живых организмов. Репродукция определяет биологическую успешность вида. Генофонд популяций внутри одного вида отличается, а раз так, то и репродукция тоже может иметь различные формы.

Человек отличается от всех других видов, т. к. у него значительно ослаблены процессы естественного отбора в результате развития медицины. Поэтому в популяции остаются формы, неспособные к жизни в диких условиях.

Ещё 200 лет назад туберкулёз или холера были смертным приговором, в XX веке же были открыты такие способы лечения и медикаменты, которые в течение многих веков приводили к очень высокой смертности.

В отношении репродукции всё тоже поменялось. Т. к. давление естественного отбора было ослаблено, в течение десятилетий люди рожали потомство без оглядки на генетику. В результате заметно снижение потенции, учащение случаев бесплодия, трудностей зачатия. К этому могут приводить самые разные причины. Но в любом случае, генетики, биологи, клеточные биологи, иммунологи в данной области науки очень тесно связаны с медициной.

Экстракорпоральное оплодотворение

Экстракорпоральное оплодотворение – один из способов борьбы с бесплодием.

Бесплодием считается ситуация, при которой зачатие не произошло в течение года при регулярных попытках 2–3 раза в неделю.

Функционально активные сперматозоиды крайне важны для оплодотворения. В норме (нормоспермия) сперматозоиды активно передвигаются за счёт биений жгутика. Направление и частоту биений можно вычислить в эксперименте. Однако может наблюдаться и *астенотеразооспермия* – заболевание, при котором сперматозоидов мало, среди них много дефективных, они малоподвижны или их движения не продуктивны. Причины этого могут быть и генетическими, и эпигенетическими.

Решить описанную выше проблему можно отбором сперматозоидов в лаборатории. Из препарата спермы отбираются удачные здоровые сперматозоиды и из них медики создают концентрированный препарат спермы. В итоге получается *капацитированная* сперма – сперма, обработанная химическим путём (тем же самым, каким они взаимодействуют с химическими веществами в половых путях женщин), улучшенная по сравнению с обычной.

При нарушениях в работе яйцеклеток прибегают к провоцированию у женщины с помощью гормональной терапии множественной овуляции. В результате получают несколько яйцеклеток (оплодотворение – вероятностный процесс, поэтому много яйцеклеток необходимо для повышения шансов оплодотворения), которые гинекологическим путём извлекаются из тела женщины.

Ооцит второго порядка (яйцеклетка) в размере составляет порядка 0,1 мм. Это самая крупная клетка организма из моноядерных. *Блестящая оболочка* яйцеклетки – это

защитная оболочка. *Лучистый венец* – это множество клеток, окружающих яйцеклеток, выглядит хаотично. Все эти оболочки защищают клетку от внешних факторов и осуществляют функциональный отбор сперматозоидов.

In vitro капацитированные сперматозоиды оплодотворяют яйцеклетки. Затем препараты помещаются в термостат, где поддерживаются необходимые температура, влажность, концентрации газов и т. д. Происходит оплодотворение «в пробирке».

Через время порядка суток образуется зигота. На этом этапе завершается второе деление мейоза, имеются 2 полярных тельца. У зиготы образовались два *пронуклеуса* (см. рис. 12. 1). Материнские и отцовские хромосомы встречаются на стадии метафазы, т. е. пронуклеусы ещё не объединились.

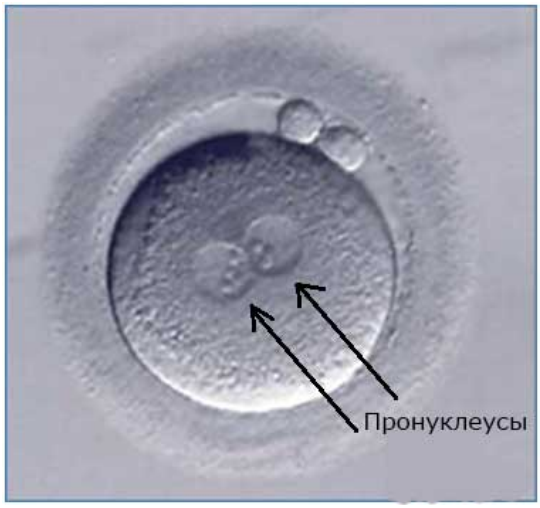

Рис. 12. 1. Зигота, второе деление мейоза.

После этого начинаются процессы, обусловленные генами. Начинаются деление дробления. Все процессы на этом этапе обеспечиваются материнскими ресурсами. После завершения 1 деления дробления образуются два *бластомера*, затем они уже могут превратиться в большее количество бластомеров (см. рис. 12. 2). На этом этапе ещё сохраняется блестящая оболочка. Объём зиготы не возрастает.

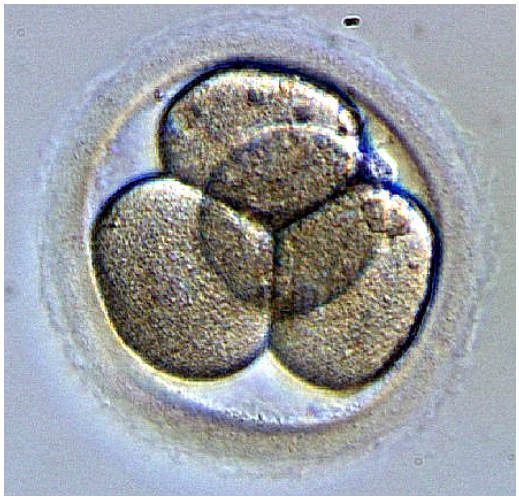

Рис. 12. 2. Бластомеры на 2 сутки после оплодотворения.

Деление дробления осуществляется несинхронно, поэтому возможно нечётное количество бластомеров.

Когда бластомеров становится много, то возникает стадия – *некомпактная морула*. Обычно на данном этапе клеток уже много, нельзя определить их точное количество, но при этом они расположены рыхло (70–90 часов после оплодотворения).

Через 80–110 часов после оплодотворения наступает стадия *компактной морулы* (см. рис. 12. 3). Все клетки всё ещё в пределах блестящей оболочки. Всё это время зигота движется по маточной трубе к полости матки, прикрепление осуществляется позже.

Рис. 12. 3. Компактная морула.

Следующий этап – *бластоциста*, образуется через 120–130 часов после оплодотворение (см. рис. 12. 4). Клетки располагаются по периферии плодного яйца, по-прежнему окружённому блестящей оболочкой. При этом часть клеток выделяется в отдельную группу – *клетки внутренней массы* (ВКМ, *эмбриобласт*). Из этой группы клеток в дальнейшем сформируется эмбрион – будущий организм. *Трофоэктодерма* (*трофобласт*) – формируют обслуживающее эмбрион окружение. Эти клетки вместе с материнскими образуют плаценту. Внутри бластоцисты образуется полость.

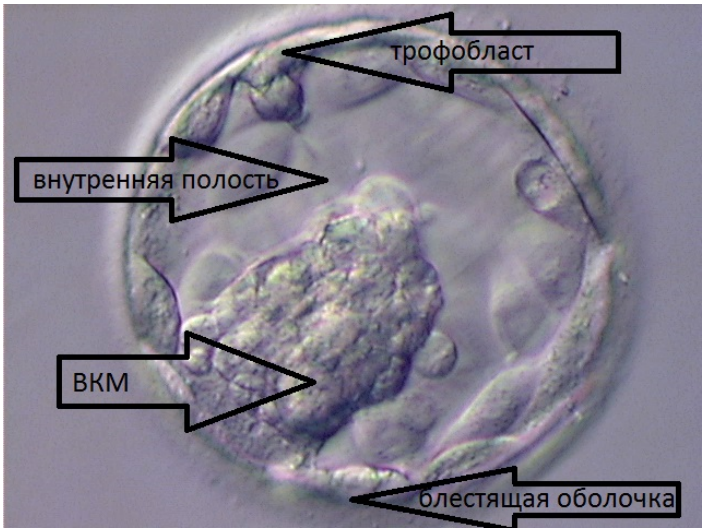

Рис. 12. 4. Бластоциста.

На следующем этапе (120–150 часов) происходит «первое рождение» человека – вскрывается блестящая оболочка. Экспендированная бластула начинает выворачиваться наружу. Этот процесс называется *хэтчинг* – вылупление.

На данном этапе можно судить о том, выживет ли эмбрион и ласт ли он начало новому организму.

После освобождения бластоцисты (см. рис. 12. 5) зигота свободна, клетки трофобласта свободны, могут образовывать плаценту. После этой стадии и идёт внедрение эмбриона в стенку матки. Если это произошло на более раннем этапе, то случается внематочная беременность, которая требует хирургического вмешательства.

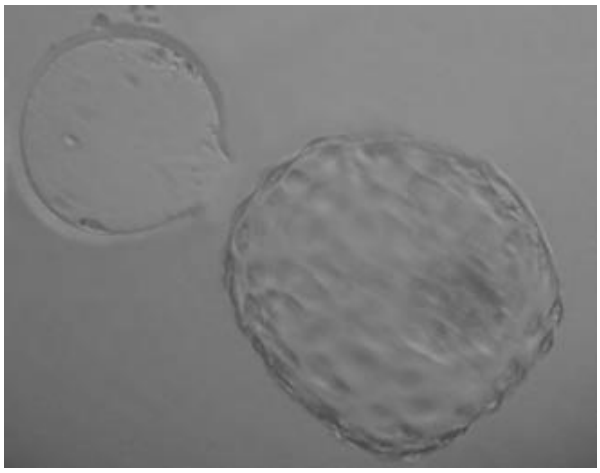

Рис. 12. 5. Освобождение бластоцисты.

Описанный выше процесс можно осуществить при наличии нормально функционирующих яйцеклеток и сперматозоидов, однако бывают и другие ситуации.

Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ)

Если хороших, подвижных сперматозоидов мало, то прибегают к интроплазматической инъекции сперматозоида. В этой процедуре сперматозоид искусственным образом вводится в яйцеклетку.

Схема метода изображена на рис. 12. 6. При помощи создания области пониженного давления на конце одной иглы, к устройству притягивается яйцеклетка, и таким образом фиксируется. Второй капилляр более тонкий, однако достаточно прочный и острый, т. к. он должен преодолеть блестящую оболочку и плазмолемму. С помощью второго капилляра прокалывается яйцеклетка и мужской генетический материал поступает в яйцеклетку.

Используются для этого в основном удачные сперматозоиды, выделенные из препарата спермы, которым отсекается жгутик, а затем эти сперматозоиды всасываются в капилляр, который уже в дальнейшем и прокалывает яйцеклетку.

В данном способе травмируется яйцеклетка, однако эта травма не критична для развития эмбриона.

Рис. 12. 6. Схема интрацитоплазматической инъекции сперматозоида.

Криоконсервация эмбрионов

Если эмбрионов в лаборатории было получено больше, чем необходимо для оплодотворения, то излишки можно сохранить методом *криоконсервации* – заморозки при температуре жидкого азота.

Эмбрионы сохранять можно не только для того, чтобы родить ещё одного ребёнка в будущем, но и для донорства другим людям, а кроме того – для возможного выращивания органов в будущем.

В ходе этой процедуры эмбрионы помещаются в капилляр, который затем запечатывают с обоих концов и опускают в жидкий азот (-196 °C), при этой температуре останавлюваются все жизненные процессы, но не происходит их умиравния. Клетки эти можно разморозить и осуществить инкубацию в организм матери.

Бесплодие может быть вызвано и иммунологическими причинами – несовместимости мужчины и женщины с биологической точки зрения. Это решается зачастую сменой партнёра.

Генетические аспекты поведения

Поведение – такой же генетический признак, как и цвет глаз. Поведение – это совокупность проявлений жизнедеятельности организма. Поведение сложный признак, рассматриваемый на полигенном уровне.

Гены, затрагивающие поведение, не просто воздействуют на поведение сами по себе, они подвергаются влиянию множества факторов, таких как:

1) Взаимодействие генов и среды;
2) Эффекты генов, контролирующих формирование нервной системы (НС);
3) Гены, контролирующие работу ЦНС;
4) Модели заболеваний НС человека;
5) Генетико-популяционные механизмы формирования поведения и его изменений в процессе микроэволюции.

Пункты со 2 по 4 – это область изучения нейрогенетики.

Выделим элементарные признаки (связанные с одним геном):

- Предрасположенность к судорогам;
- Общая возбудимость;
- Локомоторная активность;
- Ориентировочно-исследовательские реакции;
- Разные аспекты репродуктивного поведения;
- Пищевое поведение;
- Классические и инструментальные условные реакции;
- Реактивность к фармакологическим веществам.

Таксис – это реакция организма на раздражители.

Фиксированный комплекс действий (ФКД) – поведенческий признак, в основе которого лежит несколько элементарных признаков, жёстко связанных друг с другом. Изменить последовательность включения элементарных признаков и их амплитуду невозможно без генетических манипуляций.

Инстинкт – совокупность нескольких ФКД, включающихся в ответ на внешнее воздействие.

С генетической точки зрения анализ идёт от элементарного признака к количественному анализу генов.

Генотип у всех организмов разный, поэтому от разных организмов ждать одинакового поведения не приходится. Окружающая среда воздействует и на проявление генов, и на степень их проявления. В результате имеется комплекс реакций, которые называются поведением, а через поведение реализуются решения проблем, с которыми сталкивается организм. В результате решается проблема с выживанием, а выжившие организмы решают проблему размножения. В результате размножения происходит репродукция генотипа и тех конкретных генов, повлиявших на поведение.

Пример: у людей бывают правши, левши и амбидекстеры, и это значительно сказывается на образе жизни человека. В природе же существуют крючкоротые цихлиды – рыбы-паразиты, обитающие в африканских озёрах. Появление человека как вида произошло примерно в том же месте планеты, рыбы – наши далёкие предки. Цихлиды прикрепляются к хозяину с левой или с правой стороны, в зависимости от того, где находится ротовой аппарат. Т. е. среди цихлид существуют правши и левши, а разделение происходит на уровне мутации одного гена.

Примеры поведения, обусловленного генами

Зоологи анализировали миграционное поведение птиц. Обыкновенная горихвостка – аборигенный вид в Центральной России. Горихвостка-чернушка обитает восточнее и южнее. Горихвостка-чернушка из Сибири, с Урала прилетает зимовать в западную Европу и в Малую Азию, зимует она около месяца. Обыкновенная горихвостка зимует в экваториальной Африке, но зато зимует она 3–4 месяца. Гибриды этих двух видов могут возникать в результате интрагрессии – взаимного проникновения, перекрытия ареалов. Такие виды – гибриды – зимуют в обоих указанных регионах,

однако в зимовке они проводят количество месяцев, соответствующее промежуточному значению для двух видов. Т. е. это случай, аналогичный неполному доминированию.

Среди интересных исследований зоологов и наследование направлений перелёта на зимовку. Есть птицы, которые летают группами или по одиночке, разные поколения летают в отдельности от остальных, у некоторых существует обучение и т. д. Славка-черноголовка – вид, проживающий на территории всей Европы. Те птицы, которые гнездятся в Норвегии, летят на зимовку в Западную Африку: сначала на Британские острова, затем на Иберийский полуостров, затем в Западную Африку. Птицы, которые живут в Германии, летят сразу в Пиренеи, а оттуда – в Западную Африку. Птицы из Восточной Европы летят в Восточную Африку через Турцию и через Сахару.

Если взять птиц, родившихся в Германии и перевезти их в Англию, и там выпустить их, тогда они летят на зимовку путём норвежских птиц, а не возвращаются в Германию. Если взять потомков этих птиц и вернуть их из Англии в Британию, то для полёта на зимовку они сначала возвратятся в Британию, а потом уже полетят оттуда привычным норвежским маршрутом. Если скрестить два описанных выше случая, то все потомки летят через Британию, а значит, есть некоторая доминирующая линия поведения, которая, по-видимому, и была изначальной.

Поведенческие реакции направлены на реализацию определённых стратегий в поведении, которые позволяют решать различные проблемы. Посмотрим, как у птиц осуществляется гнездо строение. Есть птицы, которые делают гнёзда самостоятельно, есть те, кто живёт в дупле, а есть такие, кто роют норы. Всё это разные формы поведения у птиц, у которых различный генотип, а т. е. их поведение относится к генетическим особенностям.

Попугаи неразлучники нарезают клювом из газеты полоски, крепит их в перьях хвоста, переносит их в область формирования гнезда, а затем сбрасывает их и формирует гнездо из этих полосок. В природе газету заменяют древесные палочки.

Неразлучник розовощёкий и неразлучник Фишера – разные виды этих птиц. Оба вида – социальные. Если у розовощёкого неразлучника нет пары своего вида, то он формирует пару с другими видами, в том числе и с неразлучником Фишера. Неразлучник розовощёкий переносит материалы для гнезда в хвосте, как было описано выше. Неразлучник же Фишера поступает по-другому, он переносит полоски в клюве.

Детёныш этих двух видов не способен выполнить ни один из этих сценариев поведения. Т. е. мы имеем два вида, два разных генотипа, а потомок скрещивания этих видов находится «по середине».

Поведение – это не только внутренняя мотивация, но и реакция на окружающий мир. На одном из этапов развития человека, люди обнаружили расслабляющее действие этанола. Однако помимо этого эффекта есть у него и токсические, и гипногенные эффекты (вызывает сонливость). Среди мышей есть виды короткоспящих и долгоспящих: после воздействия этанола на мышей, можно увидеть, что среди них есть те, кто спят мало, а есть те, кто спят долго. При скрещивании коротко- и долгоспящих видов мышей можно вывести чистые линии (инбредные линии) – гомозиготы. Т. е. ген находится в обоих аллелях или в доминантном, или в рецессивном состоянии. Можем

вывести и изогенные линии – т. е. в одной линии все организмы одинаковы, клоны. При этом они будут одинаковы фенотипически, но у них могут быть те или иные особенности поведения, которые позволят их отличить друг от друга. Если их можно отличить, значит, изогенизация прошла не по всем генам.

Поведение у видов, относящихся к разным уровням организации, также разное. Чем проще объект – тем проще поведение.

Бактерии тоже обладают поведением, даже несмотря на то, что у них нет нервной системы. Тем не менее, у них есть рецепторы, которые, при соединении с аттрактантом/репеллентом, приводят в свою очередь жгутики. После соединения рецептора с эффектором рецептор приобретает сродство к генам, запускающим движение жгутиков, а т. е. даже такое простое поведение – результат работы и взаимодействия генов. Мутации на любом этапе провоцирования этого поведения могут привести к изменениям поведениям, например, деформация жгутиков, изменение рецептора. Есть бактерии, у которых жгутики двигаются либо по, либо против часовой стрелки, т. е. правши и левши.

Paramecium aurelia – инфузория, животное, одноклеточный организм. Это подвижный организм. Если в жидкую среду, в которой обитают эти инфузории, поместить то или иное вещество, то поведение парамеции будет меняться. Можно наблюдать реакции избегания – удаление от вещества, причём в норме со скоростью 2 м за 9 секунд. Если есть мутация в гене fast, то это перемещение осуществляется гораздо быстрее, причём с многочисленными поворотами. Если мутация происходит в гене pawn, то будет наблюдаться отсутствие реакции избегания. Мутация в гене paranoiac приводит к усилению реакции избегания. Мутация в гене sluggish приводит к потере способности к быстрым передвижениям, т. е. даже если она узнаёт вещество, то вяло движется в противоположную от него сторону.

Рассмотрим круглого червя Caenorhabditis elegans. Про эту нематоду мы знаем очень много, знаем строение всех 1000 клеток. Про каждую клетку мы можем сказать, какие гены работают в ней. Анализируя поведение нематоды, понимаем, что она способна к передвижению по различным путям. Если посадить её в середину чашки петри, то видим, что в норме она движется достаточно хаотично, но по концентрическим траекториям, как бы обследуя территорию вокруг себя, постепенно удаляясь от начальной точки. Если ввести мутацию в ген bent-head, приводящим к особенностям морфологического строения, но кроме того, и к тому, что нематода начинает двигаться хаотично. Т. е. ген влияет сразу на несколько признаков. Мутации в генах приводят к различным поведенческим особенностям: в гене slow – к медленному передвижению, в гене roller – к переворачиванию через голову, в гене bent-head – к изменению движения по спирали, в гене uncoordinated – к неподвижности ил нескоординированным движениям, в гене egl-4 – к длинному сну.

ЛЕКЦИЯ 13. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВЕДЕНИЯ.

Аспекты поведения моллюсков

Aplysia californica – вид моллюсков, очень ценный для биологов, т.к. у них очень крупные нейроны, что позволяет при изучении использовать макрометоды. Особенности поведения у моллюсков заключаются в том, что почти все формы поведения у них, кроме таксиса, проявляются в виде фиксированных комплексов действия. После копуляции во время размножения выделяются определённые пептиды, эти пептиды приводят к возбуждению нейросекреторных клеток, которые в свою очередь выделяют нейропептиды, активирующие нейронные сети. При активации нейронных сетей начинается откладка яиц. При этом происходит торможение локомоции, усиление дыхательных движений, специфические движения головы, с помощью которых жгут с яйцами вытягивается, сворачивается и приклеивается к субстрату. За формирование набора химических агентов, запускающих ФКД откладки яиц аплизии, отвечает один ген.

Аспекты поведения насекомых

Медоносная пчела – объект, хорош знакомый человеку и изученный. Одной из сложнейших форм поведения является ориентация и передача информации о положении источника нектара и пыльцы. Такая передача информации осуществляется за счёт специфических движений, которые называются танцем пчёл (см. рис. 13. 1). Этот танец привлекает внимание сборщиц на сотах внутри улья, ориентация движений пчелы идёт относительно солнца.

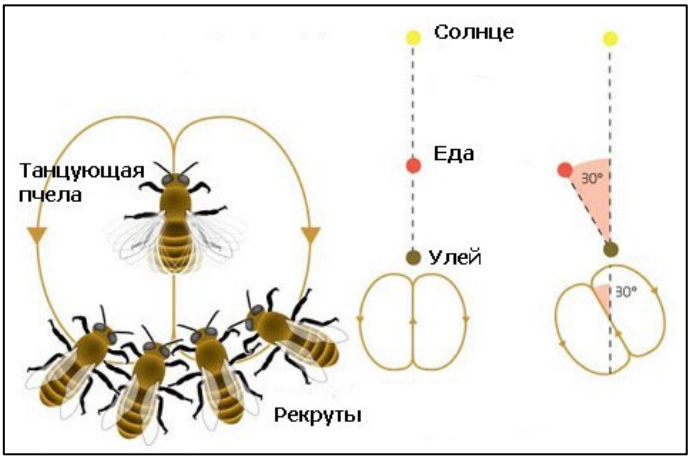

Рис. 13. 1. Танец пчёл, который позволяет им передавать информацию о местонахождении нектара и пыльцы.

Важен для нас не столько сам танец, сколько его ритм, т. к. ритм танца задаёт расстояние, на которое нужно удаляться пчёлам. Ген chartrese-red обеспечивает синтез зрительных пигментов (метаболизм триптофана, накопление 3-гидроксикинуренина), благодаря которым пчела может видеть. Одновременно с этим этот ген модулирует уровень возбудимости НС, контролирует ритм танца. Т. е. отдельный ген влияет на передачу информации.

Геотаксис Drosophila melanogaster

Опять обратимся к Drosophila melanogaster. Этот объект много знаний дал в области развития генетики поведения. Даже у сложных форм организации имеют простейшие формы поведения. Одна из таких форм – *геотаксис*. На рис. 13. 1 видим прибор, который позволяет анализировать геотаксис. Насекомые помещаются на «старт», а затем имеется система дихотомически ветвящихся ходов, которая позволяет разделять особей, которые движутся вниз или вверх, таким образом разделяя насекомых на тех, которые проявляют положительный или отрицательный геотаксис, т. е. притяжение к земле.

В результате получаются различного рода распределения мух по камерам. Наблюдается, что линии (генетически одинаковые особи) разделяются на две группы – положительный и отрицательный геотаксис. Дрозофилы всегда стремятся удалиться от земли, двигаться вверх, если это дикие особи. Однако иногда наблюдаются колебания у некоторых особей и хаотичный геотаксис, а есть линии с отрицательным геотаксисом. Отбирая особей с максимальным и минимальным геотаксисами и скрещивая их, мы можем получить такие линии, особи из которых всегда будут проявлять одно и то же поведение. Наличие группы с отрицательным (нехарактерным) геотаксисом в эксперименте объясняется тем, что и в природе происходит это скрещивание, и более того, особи с таким геотаксисом подвергаются отбору. Это значит, что есть гены, которые руководят конкретно этим поведением.

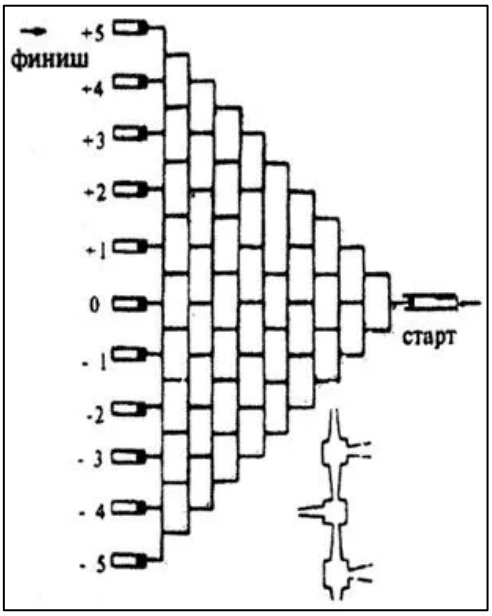

Рис. 13. 2. Схема эксперимента для определения геотаксиса у дрозофил.

Гигиеническое поведение пчёл

У пчёл есть паразит – гнилец, который поражает личинок и взрослых особей. Фенотипически выглядит это как загнивание особей в ячейках. Т. к. у пчёл компактный способ проживания, они стараются поддерживать там чистоту. Пчёлы, выполняющие роль ухода за потомством, постоянно инспектируют ячейки. Если они обнаруживают,

что какой-то ячейке начался процесс загнивания, то они вскрывают ячейку и удаляют её содержимое. Такие формы *гигиенического поведения* так и называются вскрывание (В) и удаление (У). Оказывается, что человек в силу селекционных процессов, может вывести линии, которые имеют гигиеническое поведение (вв, уу, рецессивные), и те, которые не имеют гигиенического поведения (ВВ, УУ, доминантные). Самцы у пчёл имеют гаплоидный набор хромосом. Тогда, скрещивая особи из двух линий, получаем потомство, при котором все самки проявляют негигиеническое поведение . Чтобы установить, какие гены влияют на это, надо скрестить самок с их «братьями» с гаплоидным набором хромосом, а затем проанализировать поведение пчёл. Увидим, что во втором поколении наблюдается расщепление: есть гигиенические, есть те, которые только вскрывают, есть те, которые только удаляют, а есть и такие, которые не являются гигиеническими. Т. е. комплекс поведения контролируется взаимодействием двух генов. Фиксированный комплекс действий гигиенического поведения таким образом является проявлением гомозиготности по рецессивным аллелям.

За фиксированный комплекс действий не обязательно отвечает один ген, и описанная выше ситуация тому пример.

Циркадный (суточный) ритм

За ритмические процессы у живых организмов отвечают ряд генов. У дрозофилы такие гены: timeless(tim), cycle (cyc), clock (clk), double time (dbt), vrille (vri), cryptochrome (cry), pigment dispersing factor (pdf), а кроме того, следующие (указаны последствия мутаций):

- arhythmic – суточные колебания отсутствуют;
- period short/long/per 0 – укорачивают цикл активности до 19 ч / удлиняют цикл активности до 28 ч / суточный ритм практически отсутствует;

Схема устройства циркадного ритма дрозофилы на клеточном уровне показана на рис. 13. 3. Ключевое взаимодействие осуществляется между геном timeless и periodic, продукты взаимодействия – матричные РНК, белки и т. д. Они уже проникают в ядро, и там происходит активация или дезактивация других генов, например cycle и clock.

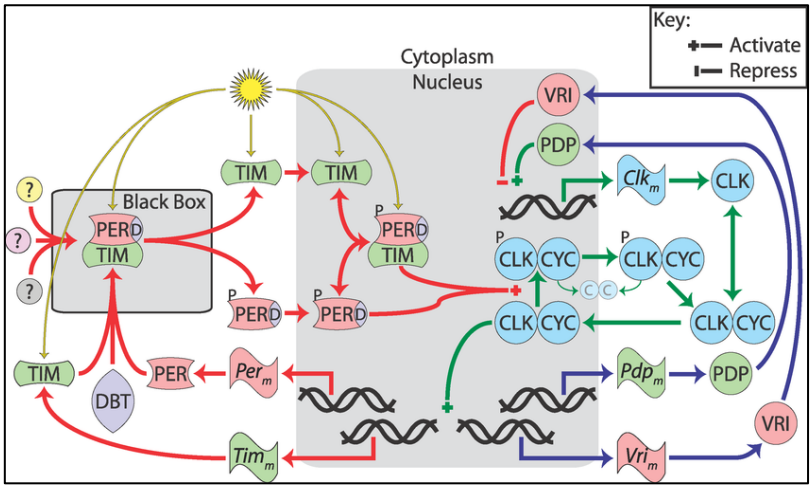

Рис. 13. 3. Схема циркадного ритма дрозофилы на клеточном уровне.

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

Ритуал ухаживания у дрозофил – также фиксированный комплекс действий. Каждая из стадий процесса размножения важна для удачного оплодотворения. У дрозофил, казалось бы, просто устроенных в плане поведения насекомых, процесс размножения – сложный комплекс. Начинается всё с ориентации (рис 13. 4, a), когда самец альфакторным способ определяет, самка или самец перед ним. Самка при это должна находиться в стадии рецептивности. Если всё в порядке, то самец начинает занимать определённую позицию в пространстве. Он как бы пытается дать понять самке, что у него есть намерения, для этого её поглаживает, постукивает (рис. 13. 4, b). Если самка не против, то начинается стадия пения, самец издаёт звуки при помощи крыльев. (рис. 13. 4, c). Если самку удовлетворила песня, то наступают следующие стадии – непосредственное оплодотворение.

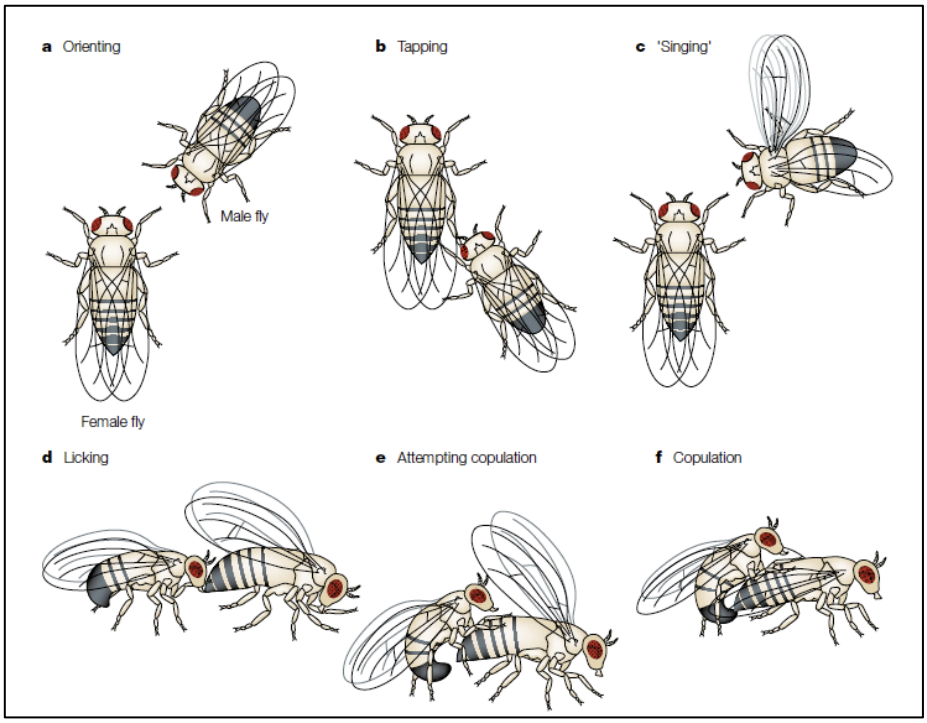

Рис. 13. 4. Ритуал ухаживания у дрозофил.

Если всё осуществляется без проблем, то стадии очень быстро переходят одна в другую. В стадии ориентации важную роль играют гены fruitless, nerd, voila (рецессивный) у самцов, dissatisfaction, spinster, chaste у самок. В стадии пения у самцов важны гены clock, dissonance, cacophony. Если аллели нарушены, то такой формы поведения наблюдаться не будет, а то есть, не будет и потомства.

Мутация в гене fruitless приведёт к тому, что изменяется узнавание пола, все представители вида кажутся самцами. Это не гомосексуальное поведение, размножения не будет.

Мутации в генах dissonance, cacophony нарушаются акустические характеристики песни. Песни либо пугают самок, либо непонятны самкам, размножения не наступает.

Похожее поведение есть и у животных, например у голубого кита по прозвищу 52 Герца. Прозвище получено потому, что киты в брачный период поют, и песни распространяются на большое расстояние, а пение этого конкретного кита происходит на частоте 51,75 Гц. Голубые киты при этом общаются на частоте 15–25 Гц, т. е. услышать этого кита – 52 Герца – никто из них никогда не сможет.

Личинки дрозофилы отличаются по своему поведению: есть «домоседы», которые не сдвигаются с места, а есть «бродяги», которые, вне зависимости от того, насколько богато ресурсами их место, они всё равно уходят. Эти линии отличаются генетически. Если скрестить обе линии между собой, то тогда почти всё потомство проявляет активность. А во втором поколении наблюдается расщепление 1:3. Т. е. за это поведение отвечает всего один ген – ген «авантюризма». Похожий ген есть и у человека.

Социальная амнезия

Человек может столкнуться *социальной амнезией*: пусть человек каждый день проходит мимо вас, не проявляя никаких положительных или отрицательных реакций, так, словно он вас не знает; затем в течение дня он подойдёт к вам так, будто вы в течение дня уже хорошо пообщались. Такие люди не узнают людей до тех пор, пока не будут проявлены какие-либо признаки идентификации, человек не может узнать лицо, ни на фотографии, ни вживую. Причина этого – мутация в генах, отвечающих за работу мозга.

Такая же патология наблюдается и у мышей. Если посадить рядом двух мышей, то можно отслеживать время, необходимое им на узнавание друг друга, и чем они больше знакомы, тем меньше это время. У млекопитающих первый фактор, влияющий на узнавание, – запах. У мышей есть такие линии, у которых есть мутация в гене Oxt, у них время узнавания не зависит от того, знакомы или не знакомы особь особи друг с другом. Т. е. они не узнают никого. Это и есть социальная амнезия.

Влияние гормонов на поведение рабочих пчёл

На поведение оказывают влияние не только гены, которые конкретно формируют поведенческие механизмы, но и гены, регулирующие эти гены и процессы, которые, казалось бы. Не имеют прямого отношения к поведению. Здесь речь как раз заходит о гормонах.

Вернёмся к пчёлам. Рабочая пчела живёт в среднем 25 дней. За это время она сменяет несколько форм активности (см. рис. 13. 5). Первые несколько дней она выполняет санитарную функцию. Затем эти пчёлы выступают в виде кормилец личинок. Через несколько дней им доверяют кормить взрослых пчёл. После этого они переходят к функции упаковщиц. А на заключительной стадии их жизненного пути они становятся пчёлами-сборщицами.

Контролируется смена ролей с помощью гормонов. Ген, контролирующий рост количества ювенильного гормона, работает с разной интенсивностью, что приводит к тому, что на протяжении жизни пчелы включаются различные гены.

Влияние гормонов на модификацию пола

У млекопитающих различное поведение наблюдается даже у представителей одного помёта, если речь о животных.

У части млекопитающих матка двурогая (например, у крысы), в каждом из этих рогов может находиться определённое количество эмбрионов. Эмбрионы, располагаясь в ряд, могут иметь различный пол. Самка может развиваться в окружении самцов и наоборот. Мужские половые гормоны в онтогенезе вырабатываются раньше, чем женские половые гормоны, следовательно, включаются гены, ответственные за мужское развитие. И в случае, если рядом есть эмбрионы самки, то мужские гормоны, за счёт того, что среда, в которой развиваются эмбрионы, едина, могут влиять на эмбрионы самок. Влияние гормонов будем выражено в меньшей степени, если плацента не едина.

Под влиянием гормонов в случае, описанном выше, будут формироваться феминизированный самец (под влиянием эстрадиола) или маскулинизированная самка (под влиянием тестостерона).

У человека гормоны в процессе эмбрионального развития значительно влияют на пол. Определённый процент случаев гомосексуальности объясняется именно неправильной работой гормонов в ходе жизни эмбриона. При этом это могут быть совершенно различные гормоны, не только тестостерон и эстрадиол.

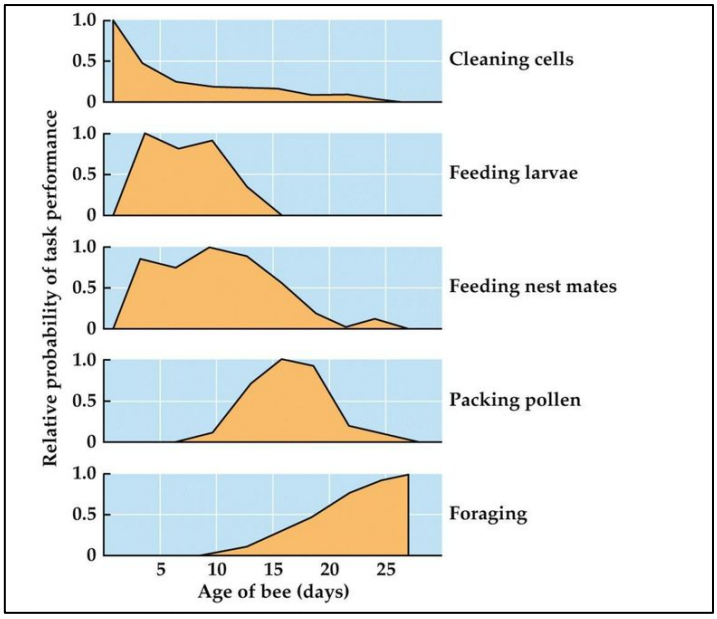

Рис. 13. 5. Смена ролей в жизни рабочей пчелы.

Родительское поведение

Родительское поведение даже у мышей может выглядеть по-разному. В нормальном случае у мышей мать следит за потомством. Если мать «плохая», то её детёныши разбросаны по клетке, а кормит она их только тогда, когда у неё скапливается много молока.

У человека есть аналоги этого поведения, но родительское поведение сильно связано с социальной средой, воспитанием и традициями.

У мышей же нет социальной среды, но есть видовые характеристики. Видовые характеристики говорят о том, что чаще всего встречаются «хорошие» матери. А «плохие» матери практически все происходят из мутантных линий. Гомозиготы по мутантным аллелям (ген fos B) получаются в результате инбридинга. Отбор направлен против этих мутантных линий, потомство таких линий выживает редко.

Нервная система – ещё один модулятор поведения. И ген fos B не влияет напрямую на поведение, а влияет на развитие гипоталамуса, а следовательно, и на ряд функций этой части мозга.

Экспрессивность генов

Если мышам ввести транквилизатор, то можно заметить, что некоторые из них после этого спят 40 мин, а другие 43 мин. Разница небольшая, но она есть. Причина этого в различной степени экспрессии генов.

Плейотропия

Замечено, что когда среди мышей появляются полосатые особи, то они обладают, помимо необычного окраса, рядом других признаков, среди которых: закрученные вибриссы у самцов, пониженная жизнеспособность, качающая походка, тремор, при поднятии за хвост вытягивают задние ноги, а не разводят их в стороны.

За эти симптомы отвечает АТФаза – фермент, который расщепляет АТФ. Нарушения в генах, кодирующих Cu-АТФазу, напоминают болезнь Менкеса.

Инстинкты – это совокупность фиксированных комплексов действий. Есть формы поведения, которые основаны на сочетании инстинктов, ФКД и обучения.

Области генетики

Носители генов переезжают с места на место, мы живём в эпоху глобального переселения народов. Нас интересует, что это приводит к различным изменениям в нашей жизни.

Этногенетика соприкасается с тем, что мы обсуждали в течение курса. Всё, что происходило в XX веке, немыслимо в наше время, т. к. не осталось народов, которые живут в изоляции.

Демографическая генетика изучает, как народы меняются в численности, половозрастном составе и т. д.

Все люди получают питание извне, и в зависимости от генов, люди не могут питаться одинаково. Гены отвечают за переваривание и усвоение пищи, и они непосредственно влияют на вкусовые предпочтения.

Фармакогенетика – область, которая изучает реакцию организмов на фармакологические и любые другие препараты, поступающие в организм извне. Нельзя одинаково лечить людей всех этнических групп, разного возраста, разного пола и т. д.

Эпигенетика – это надгенетические воздействия. Например, у человека могут быть похожие (даже идентичные) генотипы, но проявляться гены могут по-разному, например, близнецы могут быть один астенического, а другой – гиперстенического типа.

Это происходит за счёт того, что их одинаковые гены работают неодинаково. Эпигенетика изучает регуляцию работы генов в зависимости от того, что есть вокруг нас.

Экологическая генетика – всё то же самое, только в отношении факторов окружающей среды.

БИОЛОГИЧЕСКИЙ
ФАКУЛЬТЕТ
МГУ ИМЕНИ
М.В. ЛОМОНОСОВА

teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ