

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБОУ ВПО «КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Агрономический факультет
Кафедра генетики, селекции и семеноводства

ГЕНЕТИКА

Курс лекций

для аспирантов по программе подготовки

06.06.01 – Биологические науки

Краснодар
КубГАУ
2015

Составитель: Цаценко Л. В.

Генетика : курс лекций / сост. Л. В. Цаценко. – Краснодар : КубГАУ, 2015. – 31 с.

Курс лекций предназначен для аспирантов по направлению подготовки 06.06.01– биологические науки.

Рассмотрено и одобрено методической комиссией агрономического факультета _____ г., протокол №

Председатель методической
комиссии

В. П. Василько

© Цаценко Л. В., 2015
© ФГБОУ ВПО «Кубанский
государственный аграрный
университет», 2015

Лекция 1

История развития генетики. Классическая и современная генетика. Парадоксы непризнания.

Историко-методологические основания исследований

Генетика — наука, изучающая закономерности и материальные основы наследственности и изменчивости организмов, а также механизмы эволюции живого. Наследственностью называется свойство одного поколения передавать другому признаки строения, физиологические свойства и специфический характер индивидуального развития. Свойства наследственности реализуются в процессе индивидуального развития.

Основные закономерности передачи наследственных признаков были установлены на растительных и животных организмах, они оказались приложимы и к человеку. В своем развитии генетика прошла ряд этапов.

Первый этап связан с открытием Г. Менделем (1865) дискретности (делимости) наследственных факторов и разработкой гибридологического метода, изучения наследственности, т.е. правил скрещивания организмов и учета признаков у их потомства. Дискретность наследственности состоит в том, что отдельные свойства и признаки организма развиваются под контролем наследственных факторов (генов), которые при слиянии гамет и образовании зиготы не смешиваются, не растворяются, а при формировании новых гамет наследуются независимо друг от друга.

Значение открытий Г. Менделя оценили после того, как его законы были вновь переоткрыты в 1900 г. тремя биологами независимо друг от друга: де Фризом в Голландии, К. Корренсом в Германии и Э. Чермаком в Австрии. Результаты гибридизации, полученные в первое десятилетие XX в. на различных растениях и животных, полностью подтвердили менделевские законы наследования признаков и показали их универсальный характер по отношению ко всем организмам, размножающимся половым путем. Закономерности наследования при-

знаков в этот период изучались на уровне целостного организма (горох, кукуруза, мак, фасоль, кролик, мышь и др.).

Менделевские законы наследственности заложили основу теории гена — величайшего открытия естествознания XX в., а генетика превратилась в быстро развивающуюся отрасль биологии. В 1901–1903 гг. де Фриз выдвинул мутационную теорию изменчивости, которая сыграла большую роль в дальнейшем развитии генетики.

Важное значение имели работы датского ботаника В. Иоганнсена, который изучал закономерности наследования на чистых линиях фасоли. Он сформулировал также понятие «популяция» (группа организмов одного вида, обитающих и размножающихся на ограниченной территории), предложил называть менделевские «наследственные факторы» словом ген, дал определения понятий «генотип» и «фенотип».

Второй этап характеризуется переходом к изучению явлений наследственности на клеточном уровне. Т. Бовери (1902–1907), У. Сэттон и Э. Вильсон (1902–1907) установили взаимосвязь между менделевскими законами наследования и распределением хромосом в процессе клеточного деления (митоз) и созревания половых клеток (мейоз). Развитие учения о клетке привело к уточнению строения, формы и количества хромосом и помогло установить, что гены, контролирующие те или иные признаки, не что иное, как участки хромосом. Это послужило важной предпосылкой утверждения хромосомной теории наследственности. Решающее значение в ее обосновании имели исследования, проведенные на мушках дрозофилах американским генетиком Т. Г. Морганом и его сотрудниками (1910–1911). Ими установлено, что гены расположены в хромосомах в линейном порядке, образуя группы сцепления. Число групп сцепления генов соответствует числу пар гомологичных хромосом, и гены одной группы сцепления могут перекомбинироваться в процессе мейоза благодаря явлению кроссинговера, что лежит в основе одной из форм наследственной комбинативной из-

менчивости организмов. Морган установил также закономерности наследования признаков, сцепленных с полом.

Третий этап в развитии генетики отражает достижения молекулярной биологии и связан с использованием методов и принципов точных наук — физики, химии, математики, биофизики и др. — в изучении явлений жизни на уровне молекул. Объектами генетических исследований стали грибы, бактерии, вирусы. На этом этапе были изучены взаимоотношения между генами и ферментами и сформулирована теория «один ген — один фермент» (Дж. Бидл и Э. Татум, 1940): каждый ген контролирует синтез одного фермента; фермент в свою очередь контролирует одну реакцию из целого ряда биохимических превращений, лежащих в основе проявления внешнего или внутреннего признака организма. Эта теория сыграла важную роль в выяснении физической природы гена как элемента наследственной информации.

В 1953 г. Ф. Крик и Дж. Уотсон, опираясь на результаты опытов генетиков и биохимиков и на данные рентгеноструктурного анализа, создали структурную модель ДНК в форме двойной спирали. Предложенная ими модель ДНК хорошо согласуется с биологической функцией этого соединения: способностью к самоудвоению генетического материала и устойчивому сохранению его в поколениях — от клетки к клетке. Эти свойства молекул ДНК объяснили и молекулярный механизм изменчивости: любые отклонения от исходной структуры гена, ошибки самоудвоения генетического материала ДНК, однажды возникнув, в дальнейшем точно и устойчиво воспроизводятся в дочерних нитях ДНК. В последующее десятилетие эти положения были экспериментально подтверждены: уточнилось понятие гена, был расшифрован генетический код и механизм его действия в процессе синтеза белка в клетке. Кроме того, были найдены методы искусственного получения мутаций и с их помощью созданы ценные сорта растений и штаммы микроорганизмов — продуцентов антибиотиков, аминокислот.

В последнее десятилетие возникло новое направление в молекулярной генетике — *генная инженерия* — система приемов, позволяющих биологу конструировать искусственные генетические системы. Генная инженерия основывается на универсальности генетического кода: триплеты нуклеотидов ДНК программируют включение аминокислот в белковые молекулы всех организмов — человека, животных, растений, бактерий, вирусов. Благодаря этому можно синтезировать новый ген или выделить его из одной бактерии и ввести его в генетический аппарат другой бактерии, лишенной такого гена.

Таким образом, третий, современный этап развития генетики открыл огромные перспективы направленного вмешательства в явления наследственности и селекции растительных и животных организмов, выявил важную роль генетики в медицине, в частности, в изучении закономерностей наследственных болезней и физических аномалий человека.

Лекция 2-3

Типы размножения. Генетический контроль митоза и мейоза. Мейоз у гаплоидов и полиплоидов, у отдаленных гибридов

В основе роста, развития и преемственности жизни на Земле лежат процессы деления клеток. У многоклеточных организмов с половым размножением различают два основных типа деления клеток: митоз и мейоз. Центральная роль в обоих типах деления играет самокопирование и распределение по дочерним клеткам носителей генов – хромосом. У растений и животных хромосомы представляют собой гигантские линейные молекулы ДНК, связанные с белками. Именно ДНК обладает свойством самокопирования, или репликации. Хромосомы индивидуальны в смысле состава ДНК. Каждая из них несет лишь часть от общего набора генов. Число и структура хромосом относительно

постоянны у большинства особей одного вида. У высших организмов набор хромосом парный: одна половина от матери, другая – от отца. Такие пары называются гомологичными.

Суть митоза (от греч. – нить) состоит в репликации и точном распределении между дочерними клетками набора хромосом клеточного ядра. Так обеспечивается преемственность материальных носителей наследственной информации. В случае же мейоза (от греч. – уменьшение, убывание) происходит закономерное уменьшение вдвое числа хромосом (редукция). Половые клетки, или гаметы, несут лишь по одному гомологу каждой пары хромосом. Именно мейоз лежит в основе законов наследования Менделя и хромосомной теории наследственности и их сочетание у потомков основано на независимом расхождении разных пар гомологичных хромосом в гаметы. В мейозе могут обмениваться гены, лежащие и в одной хромосоме.

Мейоз как основа полового размножения

Интерес к мейозу резко возрос в конце 60-х годов, когда выяснилось, что одни и те же контролируемые генами ферменты могут принимать участие во многих процессах, связанных с ДНК. В последнее время ряд биологов развивают оригинальную идею: мейоз у высших организмов служит гарантом стабильности генетического материала, ибо в процессе мейоза, когда пары хромосом-гомологов тесно соприкасаются, происходит проверка нитей ДНК на точность и восстановление повреждений, затрагивающих сразу обе нити. Изучение мейоза связало методы и интересы двух наук: цитологии и генетики. Это привело к рождению новой ветки знания – цитогенетики, тесно соприкасающейся ныне с молекулярной биологией и генной инженерией.

Биологическое значение мейоза сводится к двум фундаментальным событиям, которые у высших организмов осуществляются в ходе единого процесса мейоза с двумя делениями ядра. Это, *во-первых*, разделение наборов гомологичных хромосом – собственно редукция числа хромосом, и, *во-вторых*, рекомбинация генного фонда на уровне как целых хромосом (в

результате их независимого распределения для каждой пары гомологов), так и отдельных генов или групп генов (в результате кроссинговера). У простейших наблюдается значительное разнообразие процессов мейоза.

В процессе мейоза происходит еще одно существенное явление. Это процесс активации синтеза РНК (или транскрипционной деятельности хромосом) в ходе профазы (диплотены), связанный с формированием хромосом типа ламповых щеток (обнаружены у животных и некоторых растений). Эта реверсия профазы к интерфазному состоянию (при митозе только в интерфазе идет синтез иРНК) является специфической характеристикой мейоза, как особого типа деления клеток. Продолжительность мейоза может отличаться в зависимости от вида растений и животных.

Первое деление мейоза

Профаза I – самая длительная стадия. Началу первого деления мейоза предшествует репликация ДНК. В течение профазы I гомологичные хромосомы конъюгируют, идет синапсис. Конъюгирующие хромосомы называются бивалентами, которые связаны хиазмами. Хромосомы в этой стадии сильно спирализованы, что делает возможным наблюдение их под микроскопом. Каждый бивалент состоит из двух хромосом и четырех хроматид, где каждая хромосома пришла от своего родителя. В середине профазы осевые тела гомологичных хромосом сближаются друг с другом до предельного расстояния, образуя **синаптонемный комплекс**. В синаптонемном комплексе происходит обмен участками между гомологичными хроматидами. Этот процесс, называемый кроссинговером, приводит к тому, что хроматиды теперь имеют иной состав генов.

К концу профазы I синаптонемный комплекс распадается. Затем разрушается ядерная оболочка и обычно исчезают ядрышки, т.к. приостанавливается синтез РНК. Гомологичные хромосомы разъединяются, однако хроматиды удерживаются вместе в хиазмах (местах контакта) и расходятся очень медленно.

но. По мере расхождения хроматид некоторые хиазмы смещаются к концу плеча хромосомы. В каждом плече хромосомы можно встретить одну или более хиазм или одну на весь бивалент; структура отдельных бивалентов может быть самой разнообразной в зависимости от числа хиазм.

Стадия профазы I подразделяется на следующие стадии:

- 1) **лептотена** – стадия тонких нитей;
- 2) **зиготена** – стадия двойных нитей;
- 3) **пахитена** – стадия толстых нитей;
- 4) **диplotена** – кроссинговер;
- 5) **диакинез** – исчезновение ядерной оболочки и ядрышка.

В ранней профазе и лептотене происходит подготовка к конъюгации хромосом. Хромосомы уже удвоены, но сестринские хроматиды в них еще не различимы. Хромосомы начинают упаковываться (спирализоваться). В отличие от профазы митоза, где хромосомы расположены по мембране ядра конец в конец и, упаковываясь, притягиваются к мембране, лептотенные хромосомы своими теломерными участками (концами) располагаются в одном из полюсов ядра, образуя фигуру «букета» у животных и сжатие в клубок «синезис» - у растений. Такое расположение или ориентации в ядре позволяет хромосомам быстрее и легче осуществлять конъюгацию гомологичных локусов хромосом.

В зиготене профазы I происходит конъюгация (сближение) гомологичных хромосом и образование пар – бивалентов. После конъюгации хромосомы заметно укорачиваются.

В пахитене хромосомы спирализованы настолько, что можно различить в составе одной хромосомы две сестринские хроматиды, а в составе бивалента – четыре хроматиды. Начинается процесс кроссинговера – обмена гомологичными участками между хромосомами в составе бивалента.

В диplotене гомологичные хромосомы после спаривания и кроссинговера начинают отталкиваться друг от друга. Процесс отталкивания начинается с центромер. Расхождению гомологов препятствуют хиазмы – место соединения несестринских хрома-

тид, возникших в результате перекреста. Обычно перекрестов бывает несколько и чем длиннее хромосомы, тем их больше, поэтому в диплотене, как правило, несколько хиазм в одном биваленте.

В стадии диакинеза происходит уменьшение числа хиазм. Биваленты располагаются по периферии ядра. Ядрышко растворяется, мембрана разрушается и начинается переход к метафазе I. На протяжении всей профазы сохраняется ядрышко и ядерная оболочка. Перед профазой в период синтетического периода интерфазы происходит репликация ДНК и репродукция хромосом. Однако полностью этот синтез не заканчивается: ДНК синтезируется на 99,8%, а белки – на 75%. Синтез ДНК заканчивается в пахитене, белков – в диплотене.

В **метафазе I** становится заметной веретеновидная структура, образуемая микротрубочками. В ходе мейоза к центромерам хромосом каждого бивалента прикрепляются отдельные микроклубочки. Затем пары хромосом перемещаются в экваториальную плоскость клетки, где выстраиваются в случайном порядке. Центромеры гомологичных хромосом располагаются в противоположных сторонах от экваториальной плоскости; в метафазе митоза, напротив, центромеры отдельных хромосом располагаются в экваториальной плоскости.

В метафазе I биваленты располагаются в центре клетки, в зоне экваториальной пластинки.

Анафаза I начинается с расхождения гомологичных хромосом и движения их в направлении полюсов. В анафазе митоза центромеры делятся и идентичные хроматиды расходятся. В анафазе I мейоза центромеры не делятся, хроматиды остаются вместе, а разъединяются гомологичные хромосомы. Однако из-за обмена фрагментами в результате кроссинговера хроматиды не идентичны, как в начале мейоза. В анафазе I (A I) конъюгирующие гомологи расходятся к полюсам. В дочерних клетках число хромосом вдвое меньше (гаплоидный набор), при этом

масса ДНК уменьшается также вдвое и хромосомы остаются дихроматидными.

В **телофазе I** происходит сосредоточение хромосом у полюсов, некоторая их деконденсация, за счет чего спирализация хромосом ослабевает, они удлиняются и снова становятся неразличимыми. По мере того, как телофаза постепенно переходит в интерфазу, из эндоплазматического ретикулума возникает ядерная оболочка (в том числе и из фрагментов оболочки ядра материнской клетки), а также клеточная перегородка. Наконец вновь образуется ядрышко и возобновляется синтез белка.

В интеркинезе образуются диады спор, в ядре каждой из них n дихроматидных хромосом. ДНК здесь не реплицируется. Состояние ядра профазное (видны хроматиновые нити).

Второе деление мейоза

В период второго деления мейоза сестринские хроматиды каждой хромосомы расходятся к полюсам. Поскольку в профазе I мог произойти кроссинговер и сестринские хроматиды могли стать неидентичными, то принято говорить, что второе деление протекает по типу митоза, однако это не настоящий митоз, при котором в норме дочерние клетки содержат хромосомы идентичные и по форме и по набору генов.

В начале второго мейотического деления хроматиды все еще связаны центромерами. Это деление похоже на митоз: если в *телофазе I* образовалась ядерная оболочка, то теперь она разрушается, и к концу короткой *профазы II* исчезает ядрышко.

В *метафазе II* снова можно увидеть веретено и хромосомы, состоящие из двух хроматид. Хромосомы прикрепляются центромерами к нитям веретена и выстраиваются в экваториальной плоскости. В *анафазе II* центромеры делятся и расходятся, а сестринские хроматиды, ставшие теперь хромосомами, движутся к противоположным полюсам. В *телофазе II* образуются новые ядерные оболочки и ядрышки, сжатие хромосом ослабевает и в интерфазном ядре они становятся невидимыми.

Завершается мейоз формированием четырех гаплоидных клеток - **тетрады спор** – потомков исходной клетки с редуцированным вдвое (гаплоидным) набором хромосом и гаплоидной массой ДНК (исходная клетка $2n$, $4C$, - споры – n , C).

Синаптонемный комплекс

Синаптонемный комплекс (СК) – лентовидная структура, которая располагается в пространстве между параллельно лежащими гомологичными хромосомами на пахитенной стадии мейоза. СК состоит из двух параллельных **латеральных элементов**, сформированных плотно уложенными белками и менее плотного **центрального элемента**.

Каждый латеральный элемент формируется парой сестринских хроматид в виде продольной оси лептотенной хромосомы и до того, как становится частью СК, носит название осевого элемента. Боковые петли хроматина лежат вне СК, окружая его со всех сторон. СК начинает формироваться с началом синапсиса хромосом. С этого момента начинается зиготенная стадия мейоза. **Формирование синаптонемного комплекса и синапсис хромосом** – синонимы.

В цитологических исследованиях синапсиса в последние два десятилетия важную роль играет метод распластывания профазных мейотических клеток животных и растений под действием гипотонического раствора. Метод вошел в цитогенетику после работ Мозеса и сыграл такую же роль, какую в свое время сыграл метод приготовления «давленных» препаратов для исследования метафазных хромосом, избавив цитогенетиков от микротомных срезов. Метод Мозеса и его модификации стали более удобными, чем анализ СК на ультратонких срезах. Этот метод положен в основу исследований мейоза и постепенно охватил вопросы генного контроля мейоза у животных и растений.

Развитие СК в процессе мейоза:

Лептотена – структура хромосом, вступивших в лептотену, сразу же оказывается необычной: в каждом гомологе наблю-

дается продольный тяж, идущий по оси хромосом на всем ее протяжении.

Зиготена – на этой стадии осевые тяжи гомологов сближаются, при этом концы осевых тяжей, прикрепленных к ядерной мембране как бы скользят по ее внутренней поверхности навстречу друг к другу.

Пахитена. Наибольшее развитие СК достигает в пахитене, когда все элементы его приобретают максимальную плотность, а хроматин – вид плотной сплошной «шубы» вокруг него.

Функции СК:

1. Полностью развитый синаптонемный комплекс необходим для нормального удержания гомологов в биваленте так долго, как это необходимо для осуществления кроссинговера и закладки хиазм.

2. Синаптонемный комплекс необходим для того, чтобы предотвращать слишком прочное соединение гомологов и удерживать их на определенном расстоянии, сохранить их индивидуальность, дать возможность оттолкнуться в диплотене и разойтись в анафазе.

Генетический контроль мейоза

Значение закономерностей генетической регуляции мейоза дает исследователю ключи управления этим сложным и важным процессом в жизни организмов с половым воспроизведением. В век биотехнологии и генной инженерии, давших небывалые возможности для конструирования новых генотипов животных и растений, проблемы мейоза выступают на первый план, поскольку независимо от того, как созданы организмы, их судьба будет зависеть от способности гамет пройти «сито» мейоза и оставить жизнеспособное потомство. В данном случае мейоз выступает в одной из своих эволюционных функций – как барьер на пути нежизнеспособных комбинаций хромосом и генов.

Необходимость прямого изучения генетики мейоза следовала из исследований в области цитогенетики пшеницы и отдаленных гибридов подтрибы *Triticinae*.

Оказалось, что цитогенетическая стабильность созданных в природе и опыте гибридов и их возможность оставить потомство зависит от генов, контролирующих поведение хромосом в мейозе.

От общего вопроса, контролируется ли мейоз генетически, поставленного в 30-е годы, в 70-е годы перешли к решению конкретных вопросов:

1. Сколько и каких генов вовлечено в мейоз.
2. Каковы генетические механизмы его запуска.
3. Как происходит регуляция ключевых событий мейоза.
4. Каким образом гены контролируют переход от одного события мейоза к другому.
5. Каков порядок включения генов в ходе мейоза.

Для ответа на поставленные вопросы необходимо было разработать методологию исследований, прежде всего поиск мей-мутантов и создание коллекций. Такие коллекции были созданы на объектах: *Saccharomyces cerevisiae*, *Neurospora crassa*, *Drosophila melanogaster*, *Pisum sativum*, *Zea mays*.

Благодаря полученным коллекциям мей-мутантов были установлены следующие **ключевые события мейоза**:

1. Готовность клеток к мейозу.
2. Запуск мейоза.
3. Регуляция первого деления мейоза (редукция).
4. Узнавание, сближение и синапсис гомологов.
5. Образование и поддержание хиазм.
6. Расхождение гомологичных хромосом.
7. Деление клетки или цитокинез. Митоз после мейоза.

Одним из предварительных способов обнаружения мейотических мутантов служит выявление стерильных форм у растений и животных. Затем определяют, не зависит ли стерильность от нарушений в мейотическом делении. Появление анеуплоидных организмов в потомстве указывает на нарушение распределения хромосом в мейозе. По этому показателю открыты гены типа *claret* у различных видов дрозофилы. Нарушение ожидае-

мого соотношения отдельных аллелей в потомстве – следующий показатель появления мейотических мутаций.

Следующий этап – это классификация **мей-мутантов**. Систематизация мей-мутантов показала, что в растительном царстве - от одноклеточной водоросли и грибов до покрытосеменных растений, и в царстве животных – от дрозофилы до человека – существуют однотипные мутации.

1. Строгий генетический контроль 7 ключевых цитогенетических событий мейоза, каждый из которых контролируется группой генов, действующих относительно независимо друг от друга.

2. Существование нескольких (по крайней мере, трех) уровней иерархии генов. И.Н.Голубовская выделяет три группы генов, управляющих мейозом:

- гены, контролирующие ключевые блоки мейоза;
- элементарные события в пределах блока;
- особенности поведения хромосом.

3. Ступенчатое включение мей-мутаций в процессе мейоза.

Эволюция мейоза

Эволюция мейоза в жизни организмов неразрывно связана с возникновением полового процесса. Появление различных типов мейоза указывает на неоднозначное становление этого сложного и столь важного процесса в жизни организмов.

Мейоз с одним делением ядра - под этим понятием понимается спаривание, а затем расхождение гомологов без предварительной их редупликации. Биваленты при таком мейозе не четырех хроматидные, а двух хроматидные, хиазмы не возникают. Весь процесс хромосомной редукции завершается в одном делении. Если за ним и будет следовать второе деление, оно окажется чисто митотическим с обычной предшествующей ему редупликацией хромосом. Одноступенчатый мейоз впервые описан Э.Кливлендом у жгутиконосцев – кишечных паразитов таракана. Наиболее существенная черта одноступенчатого мейоза – это отсутствие удвоения хромосом в мейотической профазе.

Именно это делает невозможным образование хиазм и кроссинговер. При одноступенчатом мейозе не происходит предмейотической репликации ДНК.

Исключение 1. У некоторых низших Protozoa имеет место одноступенчатый мейоз, при котором кинетохор в начале анафазы не расщеплен, но в ходе анафазы он расщепляется и тогда идет каскадный процесс разъединения сначала гомологов, а затем сестринских хроматид каждого гомолога.

Исключение 2. Это мейоз без СК (синаптонемного комплекса), встречается у грибов *S.pombe* и *A.nidulans*. В профазе I мейоза у *S.pombe* формируются линейные элементы, которые затем не превращаются в латеральные элементы СК.

Исключение 3. Это мейоз у самцов дрозофиллы, при котором редукция числа хромосом не происходит без СК, кроссинговера и хиазм. Вместо хиазм гомологичные хромосомы в метафазе I мейоза у самцов на короткое время соединяются белковыми волокнистыми структурами – коллахорами. У самцов и самок одного вида функционируют разные механизмы мейоза.

Мейоз с двумя делениями ядра. В мейотической профазе происходит конъюгация хромосом. В диакинезе и в метафазе первого мейотического деления биваленты сильно укорачиваются, в анафазе - разъединяются на диады. В интеркинезе диады имеют характерную четырехплечую форму; в метафазе второго деления хроматиды диад разъединяются. Таким образом, мейоз полностью укладывается в классическую схему.

У простейших можно наблюдать образование синаптонемного комплекса, где просматриваются боковые элементы и центральный элемент.

Эволюционные преимущества двухступенчатого мейоза очевидны: он обеспечивает значительно большую частоту наследственной рекомбинации по сравнению с одноступенчатым: если в одноступенчатом мейозе происходит рекомбинация только тех генов, которые относятся к разным группам сцепления (за счет независимого расхождения хромосом в анафазе), то

в двухступенчатом мейозе происходит рекомбинация генов, относящихся и к одной, и к разным группам сцепления (т.к. осуществляется кроссинговер).

Мейоз у отдаленных гибридов

Основу цитогенетических исследований отдаленных гибридов составляет изучение конъюгации хромосом в процессе мейоза. В процессе отдаленной гибридизации у гибридов можно встретиться с двумя ситуациями.

Первая: родительские формы, несмотря на различие в генах, имеют «соответствующие» хромосомы, которые могут конъюгировать, не снижая жизнеспособности и фертильности гибридов. К этой группе относятся скрещивания некоторых рас, разновидностей и видов. Такие скрещивания называются конгруэнтными.

Вторая: родительские формы имеют «несоответствующие» хромосомы или их разное число, в результате чего у гибридов возникают нарушения в мейозе.

В зависимости от характера конъюгации хромосом выделяют несколько типов конфигурации хромосом в мейозе:

Биваленты – конфигурации, состоящие из двух хромосом. Открытые биваленты – соединены одной хиазмой, закрытые – двумя.

Триваленты – конфигурация из трех хромосом, соединенных двумя хиазмами.

Квадривалент – конфигурация, состоящая из четырех хромосом. Выделяют несколько типов квадривалентов, однако наиболее часто встречаются квадриваленты открытые и закрытые.

Хромосомы, которые не нашли партнера, являются одиночными и называются **унивалентами**.

В процесс конъюгации у отдаленных гибридов могут вступать несколько типов хромосом:

Гомологичные – полностью одинаковые хромосомы.

Гомеологичные хромосомы - это хромосомы, у которых последовательность локусов чаще всего нарушена, вследствие чего их конъюгация затруднена или отсутствует.

Типы нарушений в мейозе у отдаленных гибридов :

■ Неравномерное расхождение хромосом к полюсам в анафазе I.

■ Образование женских и мужских гамет с разным числом хромосом и как следствие различная жизнеспособность гамет. Чаще гибнут мужские гаметы с несбалансированным числом хромосом, а при нормальном оплодотворении – появляются анеуплоидные растения.

■ В анафазе I задержка унивалентов (одного или нескольких) на экваторе.

■ Образование микроядер в диаде микроспор и макроспор, образование хромосомных и хроматидных мостов, а также нарушение функций веретена деления.

■ Нарушение процесса мейоза во время второго деления. Появление отстаивания хромосом, мостов, фрагментов, многополюсность.

■ Часто в пределах одного пыльника встречаются клетки, находящиеся в стадиях от диакинеза до тетрад, наблюдается асинхронность деления.

■ Возникновение дефективных тетрад. Это тетрады с различным числом микроядер, образование полиад – пентад, гексад.

Мейоз у полиплоидов

Полиплоидия – это геномная мутация, заключающаяся в увеличении числа хромосом, кратного гаплоидному набору. Различают два вида полиплоидии: автополиплоидию и аллополиплоидию. При **автополиплоидии** повторен один и тот же геном, а при **аллополиплоидии** – два или более разных генома.

Особенности поведения хромосом в мейозе у автополиплоидов определяются следующим:

- индивидуальными особенностями отдельных организмов;
- длиной хромосом: более длинные хромосомы чаще формируют поливаленты, чем короткие;
- местоположением центромеров, т.к. от них зависит частота образования хиазм;
- присутствием В-хромосом. Большое количество добавочных хромосом может вызвать конкуренцию среди А-хромосом за конъюгацию.

Ключевым местом, определяющим поведение хромосом, является стадия метафазы, т.к. здесь происходит коориентация мультивалентов.

Стадия анафазы выявляет все «огрехи» процесса коориентации. Можно наблюдать появление несбалансированных гамет, что приводит к появлению триад, пентад и гексад вместо тетрад. В результате наблюдается снижение фертильности и плодовитости.

Картина мейоза у автополиплоидов в конечном итоге идет к стабилизации.

Мейоз у гаплоидов

Гаплоиды – организмы с половинным набором генов, однако этого бывает достаточно для реализации полных событий мейоза. Несмотря на то, что мейоз у гаплоидов происходит, тем не менее, он имеет свои отклонения. В метафазе I из-за отсутствия партнеров в большинстве клеток образуются только униваленты, иногда могут встречаться биваленты, но только открытого типа. Как следствие неполноценного синапсиса в метафазе I, в анафазе I хромосомы неравномерно расходятся к полюсам. Чаще всего AI у гаплоидов представляет собой вереницу делящихся на хроматиды хромосомы с отставшими или убежавшими к полюсам хромосомами, образуются мосты.

Второе деление мейоза протекает также аномально: часто происходит только в одном ядре, как следствие, возникают не тетрады, а триады спор.

Отличительные особенности поведения хромосом в мейозе у гаплоидов по сравнению с диплоидами состоят в следующем:

- не происходит дополнительной репликации ДНК, т.к. количество ее в АI и последующих фазах вплоть до тетрад не увеличивается.

- В результате нарушений на различных стадиях мейоза, фертильность пыльцы низкая (в среднем 8%).

Отличие митоза и мейоза

Митоз	Мейоз
1	2
Митоз – это деление клетки, при котором происходит равномерное распределение хромосом по дочерним клеткам. Набор хромосом дочерних клеток идентичен материнскому. Митоз характерен для соматических клеток.	Мейоз – это редукционное деление клетки, при котором у дочерних клеток происходит уменьшение числа хромосом в два раза по сравнению с материнской. В результате мейоза образуются половые клетки.
Митоз – основа бесполого размножения, при котором потомство идентично своим родителям. Протекает в одно деление.	Мейоз – основа полового размножения, при котором потомство отличается от обоих родителей. Протекает в два деления, первое из которых называется редукционным, второе – эквационным.
Профаза относительно короткая, в ней происходят такие характерные как для митоза, так и для мейоза процессы, как исчезновение ядерной оболочки и утолщение хромосом в результате их спирализации, расхождение центриолей к полюсам клетки.	Профаза длинная, разделена на ряд подфаз, в ней происходят такие характерные только для мейоза процессы, как конъюгация (синяпсис) гомологичных хромосом с образованием бивалентов и кроссинговер (обмен гомологичными участками между гомологичными хромосомами).
Метафаза митоза – в экваториальной плоскости выстраиваются хромосомы , к центромерам которых присоединяется веретено деления.	В метафазе I в экваториальной плоскости клетки выстраиваются биваленты , к центромерам которых присоединяется веретено деления.

1	2
<p>В анафазе каждая хромосома в результате разрыва центромеры разделяется на две сестринские хроматиды, которые расходятся к разным полюсам клетки.</p>	<p>В анафазе I каждый бивалент разрывается на две гомологичные хромосомы, которые отходят к разным полюсам клетки.</p>
<p>В телофазе число хроматид у каждого полюса идентично числу хромосом материнской клетки.</p>	<p>Число хромосом у каждого полюса в два раза меньше числа хромосом материнской клетки.</p>
<p>В интерфазе происходит редупликация (удвоение) ДНК.</p>	<p>Интерфаза между двумя делениями мейоза называется интеркинезом и в ней не происходит удвоения ДНК.</p>
<p>Консервативный процесс. Генотип дочерних клеток полностью идентичен генотипу родительских. Клетки, подвергающиеся митозу, могут быть как диплоидные, так и гаплоидные</p>	<p>Активный процесс. Продуцирует образование новых продуктов. Клетки, подвергающиеся мейозу, только диплоидны.</p>
<p>Важное генетическое отличие митоза от мейоза в том, что митоз поддерживает константность геномов.</p>	<p>мейоз создает новые комбинации генов (сцепления аллелей) и хромосом.</p>
<p>Митоз поддерживает постоянство числа хромосом на уровне популяции клеток многоклеточного организма</p>	<p>Мейоз поддерживает постоянство числа хромосом на уровне популяции организмов.</p>
<p>Митоз сохраняет прежнее состояние генов (аллелей) в пределах генотипа.</p>	<p>Мейоз, переводя аллели в гемизиготное (одинарное, однодозовое) состояние, подставляет их под проверочный «удар» естественного отбора.</p>

Лекция 4

Хромосомная теория наследственности. Кроссинговер

Теория Т. Бовери и У. Сэттона

В 1900 г. встал вопрос: что такое ген и где он в клетке расположен?

В 1903 г. немецкий биолог Т. Бовери и студент Колумбийского университета У. Сэттон независимо друг от друга предположили, что общеизвестное поведение хромосом во время созревания половых клеток, а также при оплодотворении позволяет объяснить характер расщепления наследственных единиц, постулированный теорией Менделя, т.е. по их мнению, гены должны располагаться в хромосомах.

Открытие явления, наследованного с полом

В 1906 г. английский генетик У. Бэтсон и Р. Пэннет в опытах с душистым горошком обнаружили явление сцепления наследственных признаков при передаче потомству, а другой английский генетик Л. Донкастер тоже в 1906 г. в опытах с бабочкой крыжовниковой пяденицей открыл наследование, сцепленное с полом.

Хромосомная теория наследственности

С 1910 г. начинаются эксперименты группы Т. Моргана. Вместе со своими учениками А. Стертевантом, К. Бриджесом и Г. Меллером, ставшими также основоположниками современной генетики, он к середине 20-х гг. сформулировал хромосомную теорию наследственности, согласно которой **гены расположены в хромосомах, как бусы на нити**, были определены порядок расположения и даже относительные расстояния между генами.

Один ген — один полипептид

В 1941 г. Дж. Бидл и Э. Тейтум сделали заключение о том, что всякий ген определяет синтез одного фермента. Они предложили формулу: «один ген — один фермент», позднее, после

уточнения: «один ген — один белок» или «один ген — один полипептид».

Экспериментальная модель гена

В 1935 г. Н. В. Тимофеев-Ресовский, К. Циммер и М. Дельбрюк в статье «О природе генных мутаций гена», изданной в виде небольшой брошюры с зеленой обложкой и получившей название «Классическая зеленая тетрадь», впервые развили экспериментально обоснованную модель гена как макромолекулярной структуры — сегмента структуры более высокого порядка — хромосомы и даже рассчитали размер гена.

Открытие модели ДНК

Расшифровка в 1953 г. структуры ДНК Дж. Уотсоном и Ф. Криком, которые обобщили данные рентгеноструктурного анализа, полученные М. Уилкинсом и Р. Франклином. Модель признали быстро и повсеместно. Это открыло пути для понимания множества других фундаментальных механизмов генетических процессов. Именно время открытия Уотсона и Крика многими современными учеными считается датой рождения молекулярной биологии.

Мутационная теория

Гуго де Фриз (1848–1935) один из тех, которые открыли забытые труды Менделя, автор классических трудов о плазмоллизе растительных клеток и связанных с этим исследований осмотического давления, известен, прежде всего, как автор теории мутации, которая была основана на исследованиях растения под названием *Oenothera lamarckiana* — по-русски Ослиник.

Возникновение мутаций

Де Фриз пришел к убеждению, что новые виды не возникают путем постепенного накопления непрерывных флюктуационных изменений, как считали дарвинисты, а путем внезапного появления резких изменений, превращающих сразу один вид в другой.

Выбор объекта исследований

Появление этих внезапных изменений, преобразующих один вид в другой, де Фриз назвал мутацией. Длительные поиски вида, который обладал бы этими мутационными изменениями, оставались безрезультатными до того времени, пока де Фриз не нашел большое количество двулетних дикорастущих растений из вида *Oenothera lamarckiana*.

Растения этого вида своим поведением полностью соответствовали взглядам де Фриза на процесс эволюции.

У дикорастущих растений отмечалась флюктуационная изменчивость во всех органах. Кроме того, они образовали определенное количество аномальных форм, некоторые из них созревали в течение одного года, другие — в течение двух, или, редко, в течение — трех и четырех лет.

Мутационная теория де Фриза, значительно сокращая время, в которое путем эволюции возникают новые виды, как бы подогнала биологическую эволюцию к требованиям физики XIX века. Это было одной из важных причин первоначального огромного успеха, которого добился де Фриз.

Работы С. И. Коржинского

В 1898 г. русский ботаник Сергей Иванович Коржинский (1861–1900 гг.), а спустя два года нидерландский ботаник де Фриз (1848–1935 гг.) делают независимо друг от друга чрезвычайно важное генетическое обобщение, получившее название мутационной теории.

Мутационная теория утверждает, что из двух категорий изменчивости (непрерывной и прерывистой), только последняя передается по наследству.

Основные положения этой теории:

- мутация возникает внезапно, без всяких переходов;
- мутантные формы вполне устойчивы;
- мутации — изменения качественные и в отличие от наследственных изменений (флуктуаций) не образуют непрерывных рядов, не группируются вокруг среднего типа;

- мутации возникают в разных направлениях и могут быть как полезными, так и вредными;

- выявление мутаций зависит от числа проанализированных особей;

- одни и те же мутации могут возникать повторно.

Основная ошибка мутационной теории.

Основной ошибкой в теории де Фриза было утверждение, что в результате мутации без участия естественного отбора могут сразу возникать новые виды. В действительности мутационная изменчивость наряду с комбинативной создаёт материал для естественного отбора, который формирует виды в процессе эволюции. В дальнейшем выяснилось, что ошибка де Фриза была связана с тем, что растение энотера, с которым он работал, представляло собой сложную полигетерозиготу, а изменения, которые де Фриз принял за мутации, — результат расщепления этой гетерозиготы. Тем не менее реальность мутационной изменчивости была в дальнейшем доказана многочисленными исследователями, и основные положения мутационной теории получили развитие и экспериментальные подтверждения.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

Мутационная теория де Фриза это один из тех интересных и показательных фактов из истории науки, когда гипотеза, основанная на ошибочных фактических данных, оказывается впоследствии правильной в своей основе.

1. Т. Бовери и У. Сэттон объяснили характер расщепления наследственных единиц.

2. А. Стертеван, К. Бриджес и Г. Меллер — сформулировали хромосомную теорию наследственности.

3. Н. В. Тимофеев-Ресовский, К. Циммер и М. Дельбрюк развили экспериментально обоснованную модель гена как макромолекулярной структуры.

4. Гуго де Фриз и С. И. Коржинский выдвинули мутационную теорию и доказали реальность мутационной изменчивости.

Различия в наборе хромосом у организмов различных полов.

Кроссинговер — перекрест, взаимный обмен гомологичными участками гомологичных хромосом в результате разрыва и соединения в новом порядке их нитей — хроматид; приводит к новым комбинациям аллелей разных генов. Важнейший механизм, обеспечивающий комбинативную изменчивость в популяциях и тем самым дающий материал для естественного отбора. Протекает в мейотически, реже — в митотически делящихся клетках. Может приводить к рекомбинации больших участков хромосомы с несколькими генами или частей одного гена (внутригенный кроссинговер), обеих нитей молекулы ДНК или только одной. Частота кроссинговера между генами отражает расстояние между ними в хромосоме. Иными словами, в паре гомологичных хромосом между несестринскими хроматидами происходит обмен гомологичными участками. Поскольку в паре хромосом одна хромосома происходит от матери, а другая — от отца, процесс кроссинговера ведет к внутрихромосомным рекомбинациям наследственности. Молекулярный механизм кроссинговера окончательно не выяснен.

Лекция 5

Мутационная теория и классификация мутаций. Хромосомные перестройки

Хромосомные мутации (абберации, перестройки) - перемещение генетического материала, приводящее к изменению структуры хромосом в пределах кариотипа.

Хромосомные перестройки в зависимости от того, где они произошли, делятся на две группы:

Внутрихромосомные – структурные изменения, происходящие в пределах одной хромосомы. К таким мутациям относят нехватки, дупликации, инверсии.

Межхромосомные – структурные изменения, происходящие между двумя и более хромосомами. К данному типу мутаций относятся транслокации и транспозиции.

Нехватки

Представляют собой утерю участка хромосомы. Первые работы по выявлению таких нарушений хромосом были сделаны Барбарой Мак-Клинтон на кукурузе. Нехватки делятся на две группы: дефишенсии и делеции.

Выявляют нехватки на ранних стадиях мейоза, а именно на стадии пахитены, по образованию петель. Петля возникает на нормальной хромосоме при ее конъюгации с более короткой хромосомой, из которой выпал участок. Хромосомы с концевой нехваткой всегда «нежизнеспособны», т.к. нормальная хромосома обладает концевым участком – теломером. Отсутствие последнего ведет к гибели хромосомы.

На более поздних стадиях мейоза обнаружить нехватки трудно. Иногда в диакинезе бывают видны гетероморфные биваленты, т.е. биваленты, состоящие из неодинаковых партнеров – один большой, другой меньше.

У диплоидных организмов нехватки в гомозиготном состоянии всегда летальны, однако дрозофила, гомозиготная по нехватке гена yellow (желтого тела) жизнеспособна и имеет желтый цвет тела. Известны и у кукурузы растения с гомозиготными нехватками отдельных генов, также проявляющие рецессивные признаки. Имеются наблюдения, что у растений нехватки часто летальны для пыльцы, но могут передаваться через яйцеклетку. Если же нехватка велика, то погибают и гетерозиготные зародыши.

У полиплоидных организмов, например, пшеницы, у которой имеются в разных геномах одинаковые дублированные гены, выживают даже анеуплоиды с нехваткой целой хромосомы,

а также особи с нехваткой целого плеча. Линии с нехваткой одного плеча выживают у пшеницы как в гетерозиготном состоянии (монотелоцентрики), так и в гетерозиготном (дицентрики), хотя в последнем случае растения часто бывают ослаблены. Эти линии используются в цитогенетических исследованиях.

Дупликации

Представляют собой двукратное повторение одного и того же участка хромосомы, могут возникать при переносе участка из одной хроматиды на другую в пределах одной и той же хромосомы. Дуплицированный участок может быть расположен рядом с исходным с сохранением того же порядка генов (тандемная дупликация) или с обратным их порядком (инвертированная).

Кроссинговер в дуплицированных участках приводит к образованию дицентрических и ацентрических хромосом, а также к возникновению дупликаций по соседним локусам. Если дуплицированный участок будет перенесен в другую хромосому, то исходная будет иметь нехватку.

Амплификация – многократное повторение какого-либо участка. Повторения могут достигать до 8 раз.

Идентифицируют дупликации на стадии пахитены по образованию петель. Петля возникает на дуплицированной хромосоме при ее конъюгации с нормальной, более короткой. Выпетливается таким образом, тот участок, который встроился в исходную хромосому в результате дупликации.

Значение дупликаций: важный фактор эволюции, позволяющий увеличить количество генетического материала.

Инверсии

Поворот участка хромосомы на 180 градусов. Меняется порядок расположения генов, но с полным их сохранением.

В зависимости от участия в перестройке центромеры различают:

periцентрические инверсии (переворачивается участок с центромерой);

парацентрические инверсии (центромера в перестройке не участвует).

В зависимости от типов инверсий фертильность организмов будет различаться.

Характеристика инверсий:

- Приводят к изменению сцепления генов
- Подавляют кроссинговер у гетерозигот по инверсиям (являются запирающими кроссинговера)
- Гетерозиготы по инверсиям не жизнеспособны.

Методы выявления инверсий:

1. Генетический – это обнаружение мутаций, которые в гетерозиготном состоянии сильно подавляют кроссинговер в каком-то определенном районе хромосомы. Среди таких мутаций с большой вероятностью могут быть найдены инверсии.

2. Цитологический метод обнаружения инверсий связан с регистрацией специфических конфигураций при изучении мейоза. У гетерозигот по инверсии в значительном количестве можно наблюдать образование петель в том биваленте, где одна из хромосом несет инверсию. В анафазе второго деления при гетерозиготности по парацентрической инверсии можно наблюдать появление мостов между группами хромосом,двигающихся к полюсам.

Транслокации

Представляют собой взаимные обмены между негомолочными хромосомами. При образовании обычной транслокации происходит разрыв хромосомы в двух местах и обмен участками.

Если транслокации возникают на какой-либо стадии развития организма до мейоза, то несимметричные транслокации до него не доходят, т.к. ацентрик теряется при расхождении хромосом в анафазе митоза, а дицентрики обычно образуют в анафазе мост, разрываются, что приводит к образованию клеток с нехватками и дупликациями, которые маложизнеспособны. Таким образом, в мейозе встречаются лишь симметричные транслока-

ции, а случае выявления дицентриков – единичные. Наличие гетерозиготной транслокации приводит, как известно, в пахитене мейоза к образованию фигуры крестообразной формы вследствие конъюгации гомологичных локусов.

Транслокации довольно широко распространены в природе, особенно среди растений. Они часто встречаются в гетерозиготном состоянии, например у ржи. Важно отметить, что кольца из четырех хромосом наблюдаются на стадии диакинеза и метафазы I у растений, гетерозиготных по транслокациям, встречаются далеко не во всех клетках. Часто тетравалент распадается на тривалент и унивалент, а иногда на все униваленты.

Робертсоновские транслокации – особый тип транслокаций, который приводит к изменению числа хромосом. Такие транслокации могут приводить как к слиянию акроцентрических хромосом в метацентрические, так и к разделению метацентрических хромосом на акроцентрические.

Транспозиции

При транспозиции происходит перемещение генов в пределах одной или между разными хромосомами. Этот вид хромосомных перестроек занимает промежуточное положение между внутри- и межхромосомными перестройками. Осуществляется с помощью особых подвижных генетических элементов.

Впервые это явление было описано **Б. Мак-Клинток** в 1947 году у кукурузы.

Значение хромосомных перестроек

Изучение хромосомных перестроек в мейозе интересно и важно с различных точек зрения.

1) В мейозе можно выявить перестройки хромосом (транслокации, инверсии, нехватки) у гетерозиготных по ним организмов. Это имеет большое значение для анализа распространения разных типов перестроек в природных популяциях растений и животных, а также для выяснения вопроса о природе мутантов, возникающих в природе и опыте.

2) Гетерозиготность по разным типам перестроек приводит к появлению гамет с нехватками и дупликациями при расхождении хромосом в анафазах I и II деления мейоза, что влечет за собой снижение плодовитости организмов, важно установить закономерности расхождения хромосом и частоту возникновения несбалансированных гамет.

3) Необходимо выявлять появление новых перестроек хромосом в мейозе, как в естественных условиях, так и в экспериментах с различными мутагенами, в частности, определять чувствительность хромосом на разных стадиях мейоза к тем или иным мутагенам.

4) Перестройки хромосом используются для изучения определенных явлений мейоза: так, наличие истинных обменов участками хромосом в процессе кроссинговера было доказано благодаря использованию хромосом, «меченых» транслокациями.

5) Транслокации обеспечивают изоляцию новых форм и способствуют эволюционной дивергенции в пределах вида. Также транслокации интенсивно используются в селекционной работе. У ячменя транслокации были использованы для создания сбалансированной линии с генной мужской стерильностью, которая внедрена в производство и обеспечивает культивирование гетерозиготного ячменя.

6) Возникшие инверсии и дупликации генетического материала поставляют материал, который способствует генетической изоляции новых форм в процессе их внутривидовой дивергенции.

7) Значение транспозиций заключается в том, что одна из полезных функций подвижных элементов состоит в том, что они способствуют включению в геном организмов новых «чужих» генов.

В современном мире методы молекулярной биологии позволяют определить точную первичную структуру продуктов действия генов. Так, у всех позвоночных, начиная с самых при-

митивных, имеются два типа белков – глобинов, ответственных за перенос кислорода – мио-глобин и гемоглобин. Эти гены – пример того, что эволюция генома регулярно осуществлялась посредством появления дупликаций и последующей их дивергенцией. Появившаяся около 500 млн. лет тому назад у древнейших позвоночных первая дупликация послужила основой для создания двух вариантов молекул, переносящих кислород – миоглобина и гемоглобина. Первоначально молекулы гемоглобина были мономерными. Возможно, делеция и ряд других изменений в гене привели к образованию В-подобных молекулы, способной к полимеризации.

Пример с генами глобинов, один из наиболее хорошо изученных, подтверждает концепцию о большой роли дупликаций как генетической основы прогрессивной эволюции, базирующейся на возникновении генов, способных обеспечить новые функции, более разнообразные и совершенные механизмы адаптации организмов.

Лекция 6-7

Полиплоидия

Полиплоидия – это геномная мутация, заключающаяся в увеличении числа хромосом, кратного гаплоидному набору. **Полиплоиды** – это эуплоиды, у которых соматические клетки имеют множественный набор основных хромосом, больший, чем диплоидное число. Полиплоиды и числа основных хромосом могут быть следующими: Триплоид 3 x, Тетраплоид 4 x, Пентаплоид 5 x, Гексаплоид 6 x,

Сентаплоид 7 x, Октоплоид 8 x

Полиплоидные растения могут возникать за счет удвоения генома одного вида – автополиплоид или автополиплоидия (auto – одинаковый) или за счет комбинирования геномов двух

или более неродственных видов, аллополиплоид или аллополиплоидия (allo – различный).

Если аллополиплоид произошел от комбинирования хромосом двух различных диплоидных видов, он называется аллотетраплоид или **амфидиплоид**.

Полиплоидные формы отличаются от своих диплоидных прародителей большей относительной мощностью: имеют более крупные листья, цветки, семена, более мощные и грубые стебли. Полиплоидные клетки и их ядра также крупнее.

Если в результате геномной мутации все клетки зародыша оказываются полиплоидными, то из него развивается целый полиплоидный организм, а если только часть клеток организма является полиплоидной, то такой организм называется **химерным**.

Полиплоиды в большинстве случаев имеют большую силу роста и урожайность. Полиплоиды с нечетным числом хромосом – триплоиды или пентаплоиды – в большинстве случаев бесплодны и могут быть использованы в дальнейшем для улучшения культуры по числу хромосом. Ряд агрокультур произошли как естественные полиплоиды. Примерно 70% диких видов семейства злаковых и 23% бобовых – полиплоиды. Большинство естественных полиплоидов являются аллополиплоидами.

У некоторых видов высших растений гаплоидное и диплоидное число хромосом возрастает в арифметической прогрессии. **Геном** – это основной моноплоидный набор хромосом вида (или группы родственных видов), он содержит только один вид каждой хромосомы. Моноплоидное или основное число хромосом вида обозначается символом x . Гаплоидное или гаметное число хромосом вида обозначается символом n , а диплоидное или соматическое число хромосом – $2n$. Для описания хромосомных чисел вида используют следующие термины:

Моноплоид (основное число хромосом)

Гаплоид (гаметное число хромосом)

Диплоидное (соматическое) число хромосом.

Например, у кукурузы, основное и гаплоидное число - 10,
Диплоидное и соматическое число - 20.

Гаплоидное число записывается: $n = x = 10$,

Диплоидное или соматическое число: $2n = 2x = 20$.

У мягкой пшеницы основное число 7,

Гаплоидное число – 21,

Соматическое – 42,

Все записывается следующим образом: $2n = 6x = 42$.

Методы получения полиплоидов различных растений

Полиплоиды могут возникать в природе естественным путем, как, например, следующие виды:

Аллополиплоиды: хлопок, овсяница, твердая пшеница, мягкая пшеница, табак, овес.

Частота встречаемости автополиплоидов: в природе подчас больше, чем диплоидных видов (пшеница, картофель, люцерна, ежа сборная).

Происхождение полиплоидов

Автополиплоиды и аллополиплоиды могут возникать как путем эндомитоза, так и в результате образования нередуцированных гамет, когда число хромосом не уменьшается вдвое в процессе мейоза, и гаметы содержат соматическое число хромосом. Могут возникать мужские или женские нередуцированные гаметы, и их взаимодействие возможно следующим образом:

- $(2n + n)$ – женские гаметы нередуцированы, мужские редуцированы;

- $(n + 2n)$ – женские гаметы редуцированы, мужские нередуцированы;

- $(2n + 2n)$ – обе гаметы – мужские и женские – нередуцированы.

Например, *Dactylis glomerata* является автотетраплоидом. Хорошо известно, что диплоидный субвид *Dactylis glomerata* произошел от формы с $2n$ яйцеклетками и пыльцой от материнского и отцовского растения. Так происхождение многих полип-

лоидов связано с нередуцированными гаметами. В большинстве случаев все возникает спонтанно.

Искусственная индукция

Полиплоиды могут возникать посредством среднего стресса или под действием химических агентов, т.е. всего того, что нарушает нормальное движение хромосом.

Среди химикатов, обладающих таким действием, можно отметить следующие: Колхицин, Колцемид, Аценафтен.

Колхицин разрушает веретено деления, и поэтому хромосомы прекращают свое движение к полюсам. Колхицин наносят на меристему растущих органов в качестве раствора или спрея.

Искусственное получение автополиплоидов

Автополиплоиды фертильны, имеют бивалентную и мультивалентную конъюгацию хромосом. Для таких форм высокая семенная продуктивность подчас не всегда важна, большее значение имеет вегетативная масса, что важно для злаковых трав и прядильных культур.

Искусственное получение аллополиплоидов

У таких форм возможна гомеологичная – частично гомологичная – конъюгация хромосом. Ярким примером такой конъюгации является пшеница и роль системы генов Ph, которая контролирует этот процесс.

Методы идентификации полиплоидных растений

Методы идентификации полиплоидных растений:

■ Выделение полиплоидных растений возможно как косвенными, так и прямыми методами.

■ Под **косвенными** понимают методы идентификации по изменениям морфологических или цитологических признаков, характерных для полиплоидных растений.

■ В эту группу методов входят анализ морфологических признаков:

■ Увеличение размеров вегетативных органов, замедленное развитие;

■ Увеличение размеров устьичных клеток и числа хлоропластов в замыкающих клетках устьиц;

■ пониженная фертильность, более крупные размеры пыльцевых зерен, измененная форма и количество пор пыльцы.

■ **Прямым методом** является подсчет числа хромосом.

Влияние полиплоидии на фенотип растений различно и трудно предсказуемо. Селекционеры-садоводы вызывают удвоение хромосом, чтобы увеличить размер цветка. Автополиплоиды часто имеют большие размеры меристематических клеток.

Роль полиплоидии в эволюции и селекции

Автополиплоидия и селекция

Не все виды с увеличенным числом хромосом имеют оптимальные размеры. Многие виды растений имеют максимальные размеры только при одном уровне пloidности.

Пример: кукуруза имеет максимальный размер при диплоидном числе хромосом. Увеличение их количества до тетраплоидного ведет в большинстве случаев к снижению агрономического интереса. Для банана оптимален диплоидный уровень. Диплоидный банан имеет семена. Люцерна, шпинат, картофель, кофе, лилия – эти виды имеют максимум силы на тетраплоидном уровне.

Земляника лучше отзывается на полиплоидный уровень от 2 до 12 х.

Часто хромосомное удвоение связано с применением колхицина. При получении полиплоидов важно учитывать следующие три правила:

1) Получение полиплоидов должно обеспечивать большой вегетативный рост и уменьшение семенной продуктивности, т.к. автополиплоиды более урожайны по вегетативным частям (корнеплоды, цветы, облиственность), чем культуры, выращенные из семян.

2) Наибольший успех в получении сильных и фертильных автополиплоидов достигается путем удвоения числа хромосом у диплоидов с низким числом хромосом.

3) Автополиплоиды, произошедшие от перекрестно-опыляющихся видов могут быть более успешны, чем автополиплоиды от самоопыляющихся видов, потому что перекрестное опыление способствует интенсивной генной рекомбинации по сравнению с самоопылением и дает возможность получить баланс в полиплоидном генотипе.

У полиплоидов, относящихся к видам с большим числом хромосом, происходит большой дисбаланс по числу хромосом в мейозе и нарушение ядерно-цитоплазматических отношений.

Удачными полиплоидами являются корнеплоды: сахарная свекла, турнепс, кормовая свекла.

Коммерческие полиплоиды сахарной свеклы были ани-соплоидны – т.е. смешанный триплоид, тетраплоид и диплоид.

Межвидовые скрещивания полиплоидов

Скрещивания между близкородственными диплоидными и тетраплоидными видами часто возможны за счет удвоения числа хромосом или нахождения диплоидных гамет, которые позволяют перевести диплоидный вид на тетраплоидный уровень.

Например: диплоидный вид → обработка колхицином → автотетраплоид → тетраплоидный вид.

Диплоидный набор хромосом вида *Agropyron cristatum* был удвоен за счет индуцирования автотетраплоида *Agropyron desertorum*.

Аллополиплоиды и селекция растений

Естественные аллополиплоиды включают такие важные культуры, как пшеница, овес, хлопок, табак, горчицу, сахарный тростник, овсяницу луговую.

В пример можно привести геномные отношения в природе у видов *Brassica spp.*

Три диплоидных вида горчицы – *B.campestris*, *B.nigra* и *B.oleraceae* имеют гаплоидное число хромосом 10, 8 и 9 и, соответственно, геномы А, В и С. *Brassica juncea* (ААВВ) является природным амфидиплоидом, в который вошли геномы

B.campestris (AA) и *B.nigra* (BB), *B.napus* (AACC) – природный амфидиплоид, который содержит геномы *B.campestris* (AA) и *B.oleraceae* (CC) и наконец *B.carinata* (BBCC) природный амфидиплоид, который содержит геномы *B.nigra* (BB) и *B.oleraceae* (CC).

Происхождение тетраплоидных видов *Brassica* демонстрирует возможность успешного сосуществования амфидиплоидов, их гомологию, о чем свидетельствуют пары бивалентов в мейозе и высокая фертильность гибридных растений.

Использование аллополиплоид

Хотя аллополиплоидов встреч _____ больше, чем автополиплоидов, селекционеры уделяют их получению гораздо меньше внимания.

Некоторое использование аллополиплоидов для селекции состоит в следующем:

1) Идентификация генетического происхождения полиплоидных видов.

Аллополиплоиды очень важны в эволюции растительных видов. Знания о пloidных отношениях между некоторыми видами полезно для понимания генетического происхождения пшеницы, табака, хлопчатника и других культур.

2) Получение новых растительных генотипов и видов растений.

Интенсивные попытки соединить геном пшеницы и ржи с целью получения искусственного аллополиплоида привели к появлению новой культуры – тритикале (*Triticale*). Тритикале является самоопыляющейся культурой, которая формирует семена. Главное достоинство тритикале в том, что она объединила качество пшеницы с устойчивостью ржи. В производстве тритикале были получены формы гексаплоидного тритикале с геномом ржи, вместо генома D – пшеницы, AABBRR и октаплоидная форма тритикале, где к геному пшеницы добавлен геном ржи AABBDDRR.

Фертильные гибриды пшеницы и ржи были получены впервые в Германии в 1888 году, затем успешные попытки были сделаны в России и Швеции, позже - в США, Канаде, Мексике, Венгрии и других странах.

Анеуплоидия

Анеуплоиды – организмы с неполным набором хромосом, т.е. неравным типичному для данного вида. Неправильное расхождение хромосом является следствием анеуплоидии.

Анеуплоидия чаще встречается вследствие неправильного расхождения хромосом при митозе или мейозе под воздействием какого-либо фактора или условий среды.

Растения, имеющие больше или меньше, чем $2n$ хромосом, называются **полисомиками**, число хромосом у них описывается формулой $2n \pm K$, где K – число утраченных или приобретенных хромосом. В зависимости от того, какое число хромосом отсутствует или превышает число хромосом в диплоидном наборе, различают :

Анеуплоиды ценны в генетическом плане тем, что отсутствие той или иной хромосомы позволяет понять ее роль для генотипа. Применение анеуплоидии позволяет идентифицировать каждую хромосому. У таких полиплоидов, как тетраплоидная или гексаплоидная пшеница, создана целая анеуплоидная серия.

Лекция 8

Генетический анализ. Картирование генов.

Сцепление генов и картирование

Исследование сцепления генов - важнейший подход, используемый как для картирования генома, так и в генодиагностике. Вероятность кроссинговера между двумя генами определяет генетическое расстояние между ними, выражаемое в сантиморганидах . Расстояние между генами в одну сантиморганиду означает, что вероятность их рекомбинации в мейозе состав-

ляет 1 %. В среднем в мейозе у мужчин происходит 30-35 рекомбинаций, а у женщин - вдвое больше.

Существенный вклад в исследование сцепления генов внесло открытие полиморфизма длин рестрикционных фрагментов - то есть различия в длинах фрагментов ДНК, получаемых из генома разных людей (не однойцевых близнецов) после обработки рестриктазами. Полиморфизм длин фрагментов ДНК - отражение гетерогенности, причем варианты полиморфизма наследуются в соответствии с законами Менделя.

Обработка ДНК рестриктазами с последующим блоттингом по Саузерну позволяет использовать эти варианты в качестве маркеров определенных участков генома.

Замена нуклеотидов в рестрикционном сайте или изменение длины ДНК приводят к изменению длин рестрикционных фрагментов. Особенно информативен полиморфизм переменных по числу tandemных повторов. Такие участки, состоящие из повторяющихся сегментов длиной в десятки или сотни нуклеотидов каждый, расположены на разных хромосомах. В результате неравновесного кроссинговера возникают участки разной длины, которые являются аллелями данного локуса. В гене апопротеина (а) переменные по числу tandemные повторы включают два экзона, поэтому возникает полиморфизм не только длины гена, но и белка.

Короткими tandemными повторами называют повторяющиеся моно-, ди-, три- и тетра-нуклеотиды. Их полиморфизм возникает вследствие "пробуксовывания" ДНК-полимеразы при репликации, увеличивающего или сокращающего число повторов. Для коротких tandemных повторов характерна очень высокая степень полиморфизма, они широко распространены в геноме и легко поддаются анализу.

При анализе сцепления (с целью диагностики или составления генетической карты) выбирают маркеры ДНК, имеющие множественные аллели, чтобы можно было различить две го-

мологичные хромосомы одного человека и проследить их передачу потомству.

Вероятность кроссинговера можно определить между любыми генетическими маркерами, один из которых может быть мутантным геном, вызывающим болезнь. Человек наследует по одной копии каждой хромосомы от каждого из родителей.

Например, пара готовых к мейозу хромосом с нормальным (белый квадрат) и мутантным (серый квадрат) аллелями структурного гена. Четыре генетических маркера (обычно это полиморфные участки с динуклеотидными повторами), представленные аллелями A/B, F/G, K/L и R/S, расположены на расстоянии 0, 1, 10 и более 50 сантиморганид от структурного гена. После мейоза, при котором происходят три кроссинговера, образуются гаметы, в которых каждая хромосома составлена из участков исходных хромосом. Маркер A расположен внутри, а F - рядом со структурным геном, поэтому они попадают в хромосому с нормальным аллелем структурного гена. Маркеры, расположенные дальше от гена, с большей вероятностью подвергаются кроссинговеру. Например, маркер L теперь находится на хромосоме с нормальным аллелем, хотя до мейоза он был на одной хромосоме с мутантным аллелем. Чем больше расстояние между маркерами и генами, тем выше вероятность кроссинговера. Если аллели структурного гена и маркеры расположены на разных хромосомах, то они наследуются независимо.

Пример. показан пример распределения генетических маркеров в семье с аутосомно-доминантным заболеванием - болезнью Гентингтона. Маркер K/L расположен на расстоянии 10 сантиморганид от мутантного гена, а маркер Y/Z - на другой хромосоме. При попытке картирования мутантного гена, вызывающего заболевания, сначала будет изучено много маркеров типа Y/Z, наследование которых не связано с наличием заболевания. В конце концов будет найден маркер типа K/L, который расположен близко к нужному гену.

Если обследование и других семей подтвердит это наблюдение, то такой генетический маркер можно использовать для диагностики, и последующего клонирования.

Когда сцепленный маркер обнаружен, можно легко выявить маркеры, расположенные еще ближе к гену.

Лекция 9

Мобильные генетические элементы генома

Мобильные генетические элементы (МГЭ), присутствующие в геноме большинства организмов, сочетают в себе признаки эгоистических фрагментов ДНК («геномных паразитов») и важных составных частей генома, придающих ему пластичность и приспособляемость. Новосибирские ученые показали, что искусственный отбор по количественному признаку у мушки-дрозофилы приводит не только к изменению этого признака, но и к фиксации определенного «рисунка» распределения копий МГЭ по геному. Впрочем, осталось неясным, в какой мере этот «рисунок» реально влияет на отбираемый признак.

Мобильные генетические элементы (МГЭ) были обнаружены Барбарой МакКлинтон еще в 1951 году (у кукурузы). Однако МГЭ слишком долго считались «генетической экзотикой», их распространенность и роль в функционировании и эволюции геномов недооценивались, и в результате свою заслуженную Нобелевскую премию за это открытие МакКлинтон получила лишь в 1983 году, когда ей самой было уже за 80.

Мобильные генетические элементы (МГЭ, подвижные элементы, транспозируемые элементы, транспозоны и т.д.) повсеместно распространены в живой природе от плазмид, фагов и бактерий до высших животных и растений. Будучи нестабильными по своей локализации в геномах, они создают мощный источник изменчивости генов, систем их управления и геномов (Lambert et al., 1988). Будучи сами последовательностями нук-

леотидов, они тоже подвержены эволюции. Поэтому МГЭ выступают и как факторы эволюции содержащих их геномов, и как эволюционирующие объекты.

МГЭ как факторы изменчивости

В настоящее время МГЭ найдены у бактерий (включая их фагов и плазмид), низших грибов, насекомых, растений, животных и многих других объектов. Число известных семейств МГЭ, вероятно превышает 100. У хорошо изученных объектов найдены многие десятки семейств МГЭ: например у дрозофилы их число, вероятно, достигает 50 (Berg, Howe, 1989; Charlesworth, Langley, 1989). Некоторые семейства относятся к умеренным повторам, имея десятки-сотни копий на геном, другие - к повторам высокой множественности (Alu у человека - 5—6 млн копий на геном). В сумме МГЭ различных семейств могут составлять значительную часть генома (до 10% у дрозофилы). МГЭ нестабильны, т.е. с определенной вероятностью способны к транспозициям и исключению из отдельных позиций генома.

МГЭ способны к воспроизведению в клетке либо через репликацию ДНК, либо через прямую и обратную транскрипцию (ретротранспозоны).

В случаях, когда МГЭ не содержит генов, выполняющих клеточных функции, их часто считают "эгоистическими ДНК". Транспозиции обычно связаны с размножением копий МГЭ. В своей структуре МГЭ содержат гены транспозиции (ферментов-транспозаз - Тп-3, Тп-5) и др., ревертаз - ретропозоны. Поэтому фактически они являются отдельными репликонами. В некоторых случаях синтез транспозазы репрессируется при избыточной ее концентрации по механизму отрицательной обратной связи (Тп-3, Р-фактор дрозофилы).

МГЭ содержат также разнообразные функциональные сайты - знаки пунктуации и управления (промоторы, терминаторы, операторы, репликаторы, энхансеры, регуляторные сайты теплового шока), которые существенны для окружающих участков генома.

Функциональное значение мобильных элементов.

1. Перемещения и внедрение МЭ в гены может вызвать мутации. Около 80% спонтанных мутаций в разных локусах дрозофилы вызвано инсерциями МЭ. Внедряясь в ген, МЭ может повредить экзон, разорвав его. В таком случае ген перестанет кодировать белок. Попадая в район протоморов или энхансеров, мобильный элемент может повредить регуляторную зону гена, изменить его экспрессию. Инсерция в район интрона может оказаться безвредной.

2. Может измениться состояние активности гена. Длинные концевые повторы ретротранспозонов и сами ретротранспозоны содержат нуклеотидные последовательности, являющиеся энхансерами транскрипции. Поэтому перемещение этих сигналов в геноме может изменить регуляцию активности генов.

3. В результате кроссинговера между одинаково ориентированными элементами возникает дупликация и делеция материала, расположенного между инсерциями. Если МЭ ориентированы в противоположных направлениях, возникает инверсия.

В последние десятилетия произошел огромный прогресс в изучении эпигенетической изменчивости, под которой понимают разнообразные наследуемые, хотя, возможно, и обратимые изменения экспрессии генов, не связанные с нарушением структуры генетического материала. Сейчас очевидно, что эпигенетические факторы играют значительную роль в онтогенетической дифференцировке, и нарушение этой системы ассоциировано со многими патологическими состояниями. Регуляция работы многих генов осуществляется путем ДНК-белковых взаимодействий. Это относится, в частности, к контролю экспрессии генов транскрипционными факторами, обратной регуляции работы гена его продуктом или продуктами других генов при достижении ими определенных концентраций. Если под влиянием каких-то внешних воздействий произойдут изменения в подобных

белках-регуляторах, их последствия будут выражаться в виде нарушения экспрессии определенных генов.

Эпигенетические изменения могут наследоваться не только на клеточном уровне, но и на уровне целого организма. На экспрессию генов влияет характер гетерохроматинизации хромосом, который зависит не только от эндогенных, но и от экзогенных факторов. Это феномен впервые был изучен А. А. Проккофьевой-Бельговской, которая в материалах своей докторской диссертации убедительно показала, что «развитие признака в организме не определяется только наличием на участке хромосомы определенного гена, а контролируется еще состоянием данного участка, обнаруживаемого на микроскопическом уровне, то есть находится ли этот участок хромосомы в интерфазе в деконденсированном состоянии или он конденсирован». Активность многих белков определяется их посттрансляционными модификациями – фосфорилированием, ацетилированием, метилированием. В частности, подобные модификации, касающиеся гистоновых белков или белков, участвующих в регуляции работы генов, могут существенно влиять на их транскрипцию. Важную роль в регуляции экспрессии генов играют пространственные взаимоотношения между генами и соответствующими регуляторными комплексами. Все эти особенности работы генов определяют хорошо известное генетикам явление, получившее название «эффект положения» - то есть разный характер фенотипического проявления гена в зависимости от его локализации в специфических районах генома. Список явлений, которые могут быть объяснены с позиций эпигенетической изменчивости, может быть продолжен.

Одним из наиболее хорошо изученных эпигенетических механизмов является метилирование ДНК, проходящее, чаще всего, по 5-му углероду цитозина. Эта модификация ДНК играет значительную роль в регуляции экспрессии генов эукариот. 5'-нетранслируемые области генов содержат последовательности, обогащенные CpG-парами, так называемые CpG-островки. Во

многих случаях инактивация гена достигается за счет метилирования этих последовательностей, причем такое состояние может стабильно поддерживаться в течение многих поколений клеток. Метильные группы нарушают взаимодействия между ДНК и белками, препятствуя тем самым связыванию транскрипционных факторов. Кроме того, метилированные районы ДНК могут взаимодействовать с репрессорами транскрипции.

Лекция 10

Эпигенетическая изменчивость

В последние десятилетия произошел огромный прогресс в изучении эпигенетической изменчивости, под которой понимают разнообразные наследуемые, хотя, возможно, и обратимые изменения экспрессии генов, не связанные с нарушением структуры генетического материала. Сейчас очевидно, что эпигенетические факторы играют значительную роль в онтогенетической дифференцировке, и нарушение этой системы ассоциировано со многими патологическими состояниями. В каждом эпигенетическом событии необходимо выделять три составляющих: (1) сигнал, который действует на ген-переключатель, (2) восприятие сигнала рецепторной областью гена с последующим выбором одного из альтернативных режимов функционирования и (3) поддержание выбранного состояния в ряду клеточных поколений с помощью генетических или внешних факторов, таких как температура, плотность популяции, наличие симбионтов и др.

Регуляция работы многих генов осуществляется путем ДНК-белковых взаимодействий. Это относится, в частности, к контролю экспрессии генов транскрипционными факторами, обратной регуляции работы гена его продуктом или продуктами других генов при достижении ими определенных концентраций. Если под влиянием каких-то внешних воздействий произойдут изменения в подобных белках-регуляторах, их последствия бу-

дуг выражаться в виде нарушения экспрессии определенных генов. Механическое повреждение морфогенетических градиентов может привести к нарушению экспрессии сотен генов. Если, в частности, подобные нарушения коснутся первичных половых клеток плода беременной женщины, то их последствия могут проявиться у внуков. То есть, эпигенетические механизмы могут привести к такой ситуации, когда условия протекания беременности у бабушки будут ответственны за возникновение наследственных нарушений у внучатого потомства.

Эпигенетические изменения могут наследоваться не только на клеточном уровне, но и на уровне целого организма. Примером могут служить, в частности, результаты, полученные в опытах П. Г. Светлова (1965) по наследованию изменений в экспрессивности мутантных генов при однократном температурном воздействии на материнскую ооплазму. Под влиянием различных форм стресса происходят массовые перемещения мобильных элементов, следствием которых могут быть изменения в экспрессии генов, причем эти изменения часто носят наследственный характер.

На экспрессию генов влияет характер гетерохроматинизации хромосом, который зависит не только от эндогенных, но и от экзогенных факторов. Это феномен впервые был изучен А. А. Прокофьевой-Бельговской, которая в материалах своей докторской диссертации убедительно показала, что «развитие признака в организме не определяется только наличием на участке хромосомы определенного гена, а контролируется еще состоянием данного участка, обнаруживаемого на микроскопическом уровне, то есть находится ли этот участок хромосомы в интерфазе в деконденсированном состоянии или он конденсирован». Активность многих белков определяется их посттрансляционными модификациями – фосфорилированием, ацетилированием, метилированием. В частности, подобные модификации, касающиеся гистоновых белков или белков, участвующих в регуляции работы генов, могут существенно влиять на их транскрипцию.

Важную роль в регуляции экспрессии генов играют пространственные взаимоотношения между генами и соответствующими регуляторными комплексами. Все эти особенности работы генов определяют хорошо известное генетикам явление, получившее название «эффект положения» - то есть разный характер фенотипического проявления гена в зависимости от его локализации в специфических районах генома. Список явлений, которые могут быть объяснены с позиций эпигенетической изменчивости, может быть продолжен.

Известно влияние некоторых отцовских и материнских генов на вес плода, степень развития плаценты и другие особенности внутриутробного развития. В медицинской генетике выделяют группу болезней геномного импринтинга, к которым, в частности, относятся некоторые болезни экспансии. Однако обо всем этом мы будем говорить более подробно в следующих главах.

К разряду эпигенетических модификаций относится регуляция экспрессии генов молекулами РНК, которая может происходить на различных уровнях – транскрипции, процессинга преРНК, стабилизации мРНК и трансляции. К концу 90-х годов было накоплено много экспериментальных данных о присутствии в клетках различных типов РНК (не считая тРНК и рРНК), не обладающих белок-кодирующей способностью и не транслирующихся в полипептиды.

Таким образом, следует выделять три формы наследственной изменчивости: мутационную, вариационную и эпигенетическую, причем первые две обусловлены изменением структурных компонентов генома, тогда как последняя – нарушением регуляции экспрессии генов. Эпигенетическая регуляция резко увеличивает возможности взаимодействий между генами, их продуктами и факторами окружающей среды. Наряду с мутациями, вариациями и рекомбинацией, эпигенетическая изменчивость является важнейшей составляющей, обеспечивающей наследственную пластичность видов.