

Учебная литература ТГМУ

В.Г. Зенкина, О.А. Солодкова

ОСНОВЫ КЛАССИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Учебное пособие



Владивосток
Медицина ДВ
2016

ISBN 978-5-98301-087-1



9 785983 010871



Издательство «Медицина ДВ»
690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 4
Тел.: (423) 245-56-49. E-mail: medicinaDV@mail.ru

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Тихоокеанский государственный медицинский университет

В.Г. Зенкина, О.А. Солодкова

ОСНОВЫ КЛАССИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Учебное пособие



Владивосток
Медицина ДВ
2016

УДК 575(075.8)
ББК 52.54я73
3 563

*Издано по рекомендации редакционно-издательского совета
Тихоокеанского государственного медицинского университета*

Рецензенты:

С.С. Целуйко – д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой биологии и гистологии
Амурской государственной медицинской академии
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ю.В. Максимова – д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой медицинской генетики и биологии
Новосибирского государственного медицинского университета
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Зенкина, В.Г.

3 563 Основы классической генетики : учебное пособие / В.Г. Зенкина,
О.А. Солодкова. – Владивосток : Медицина ДВ, 2016. – 92 с.
ISBN 978-5-98301-087-1

В учебном пособии даны основные понятия, термины и законы общей генетики, закономерности наследования при моно- и полигибридном скрещивании, виды взаимодействия аллельных и неаллельных генов, хромосомная теория наследственности и сцепленное с полом наследование.

Учебное пособие составлено по дисциплине «Биология», в соответствии с требованиями Федеральных государственных образовательных стандартов высшего профессионального образования, предназначено для студентов, обучающихся по программам специалитета, по специальностям Лечебное дело, Педиатрия.

УДК 575(075.8)
ББК 52.54я73

ISBN 978-5-98301-087-1

© В.Г. Зенкина, О.А. Солодкова,
ТГМУ, 2016
© «Медицина ДВ», 2016

ВВЕДЕНИЕ

Предлагаемое учебное пособие предназначено для студентов по изучению одного из наиболее обширных и сложных для восприятия разделов биологии – генетики.

В краткой форме в учебном пособии представлены материалы по истории генетики. Сформулированы основные закономерности, а также виды взаимодействия аллельных и неаллельных генов. В пособии уделено внимание молекулярным механизмам наследственности, подробно рассмотрено строение молекулы ДНК, разных видов РНК, а также механизмы и принципы регуляции основных молекулярно-генетических процессов (репликации, транскрипции, процессинга, трансляции).

Учебное пособие включает раздел по изменчивости наследственной информации и роли мутаций в развитии наследственных болезней человека.

Наиболее важные термины выделены в тексте специальным шрифтом. Это обязательные элементы для запоминания – *опорные знания*, без них дальнейшее усвоение информации затруднено или невозможно.

В учебном пособии представлены тестовые задания к каждой главе и эталоны ответов к ним.

В четвертой главе размещены ситуационные задачи на различные взаимодействия генов, а также даны эталоны их решения. Кроме этого, подобраны задачи для самостоятельного решения.

Рисунки заимствованы из учебника Ярыгина В.Н. Биология : учебник (в 2 т.). – Том 1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 736 с.

ОСНОВЫ КЛАССИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ

1.1. Закономерности наследования на организменном уровне. Задачи и методы генетики

Наследственность – воспроизведение у потомства признаков предков – представляет собой одно из наиболее удивительных и существенных свойств всех живых организмов – от вирусов и бактерий до высших растений, животных и человека. Наука о закономерностях наследственности и изменчивости – ГЕНЕТИКА (от греч. генозис – рождение, происхождение) – показала, что наследственность обусловлена передачей потомкам генетической (наследственной) информации о всех (видовых и индивидуальных) свойствах данного организма. Термин ГЕНЕТИКА был предложен Уильямом Бэтсоном в 1906 г.

Задачи генетики:

- 1) выяснение механизмов хранения и передачи генетической информации от родительских форм к дочерним;
- 2) уточнение механизма реализации этой информации в виде признаков и свойств организмов в процессе их индивидуального развития под контролем генов и влиянием условий внешней среды;
- 3) определение типов, причин и механизмов изменчивости всех живых существ;
- 4) изучение взаимосвязи процессов наследственности, изменчивости и отбора как движущих факторов эволюции органического мира.

Современная генетика, созданная трудами многочисленных ученых разных стран мира, представляет собой науку глубоко материалистическую, основанную на изучении дискретных наследственных структур – генов. Генетика вносит фундаментальный естественнонаучный принцип дискретности в биологические науки.

Методы современной генетики

При изучении наследственности и изменчивости на разных уровнях организации живой материи (молекулярный, клеточный, организменный, популяционный) в генетике используются разнообразные методы современной биологии: *гибридологический, цитогенетический, биохимический, генеалогический, близнецовый, мутационный,*

иммунологический, метод соматической гибридизации, клонирование и др. Среди множества методов и изучения закономерностей наследственности центральное место принадлежит гибридологическому методу. Суть его заключается в гибридизации (скрещивании) организмов, отличающихся друг от друга по одному или нескольким признакам, с последующим анализом потомства. Учитывается не весь комплекс признаков у родителей и гибридов, а анализируется наследование по отдельным альтернативным признакам. Проводится точный количественный учет наследования каждого альтернативного признака в ряду нескольких поколений. Этот метод позволяет анализировать закономерности наследования и изменчивости отдельных признаков и свойств организма при половом размножении, а также изменчивость генов и их комбинирование.

1.2. Периоды в развитии генетики

I период. 1900-1912 гг. – период переоткрытия законов Менделя.



Рис. 1. Грегор Иоганн Мендель.

Грегор Мендель (1822-1884) – монах, а затем настоятель монастыря, учитель естествознания, чешский ученый, открывший основные законы наследования признаков в результате исследований, проведенных на горохе (*Pisum sativum*) в 1856-1863 годах. (рис. 1). Свои результаты он доложил в 1865 году, затем опубликовал «Опыты над растительными гибридами» в 1866 году в «Записках общества естествоиспытателей в Брюнне». До 1900 года труды Г. Менделя оставались малоизвестными, пока немецкий профессор Карл Корренс, голландский

ботаник Хуго де Фриз и австрийский ученый-генетик Эрих Чермак-Зейзенегг в своих независимых исследованиях не пришли к аналогичным выводам.

- 1900 г. переоткрытие законов Г. Менделя: Х. де Фризом, К. Корренсом и Э. Чермаком (год рождения науки).
- 1906 г. У. Бэтсон ввел название науки – ГЕНЕТИКА.
- 1909 г. В. Иогансен ввел понятия: ген, генотип, фенотип.

Это период утверждения открытых Менделем законов наследственности гибридологическим методом, проведенным в разных стра-

нах на высших растениях и животных (лабораторных грызунах, курах, бабочках и др.), в результате чего выяснилось, что законы эти имеют универсальный характер. В течение этих лет генетика оформилась как самостоятельная биологическая дисциплина.

II период. 1912-1925 гг. Создание хромосомной теории наследственности.

Американский генетик Томас Гент Морган (1866-1945) и три его ученика: А. Стертевант, К. Бриджес, Г. Меллер провели исследования на плодовой мушке дрозофиле, которая благодаря ряду своих свойств (удобству содержания в лаборатории, быстроте размножения, высокой плодовитости, малому числу хромосом), стала излюбленным объектом генетических исследований.

- 1902-1907 гг. Т. Бовери, У. Сэттон и Э. Вильсон установили взаимосвязь между менделевскими законами наследования и распределением хромосом в процессе клеточного деления (митоз) и созревания половых клеток (мейоз), доказан хромосомный механизм определения пола Т. Морганом и Э. Вильсоном.
- 1913 г. А. Стертевант – создана первая генетическая карта X-хромосомы дрозофилы.
- 1925 г. Н.В. Тимофеев-Рессовский и О. Фогт – установлены понятия экспрессивности и пенетрантности признака.

III период. 1925-1940 гг. Исследование мутаций.

- 1925 г. Г.А. Надсон и Г.С. Филиппов – выявлены искусственные мутации в опытах по облучению дрожжей радием.
- 1927 г.г. Меллер – открыты мутации у дрозофилы рентгеновскими лучами.
- 1927-1940 гг. – обнаружено мутагенное действие УФО и химических веществ.
- 1930 – де Фриз – выявлен химический мутагенез.

IV период. 1941-1953 гг. Исследование структуры ДНК.

- 1941 г. Изучение биохимических процессов, лежащих в основе формирования наследственных признаков разных организмов, привело к важному обобщению, сделанному американскими генетиками Дж. Бидлом и Э. Тейтумом, согласно которому всякий ген определяет синтез в организме одного фермента (Нобелевская премия по медицине в 1958 году совместно Дж. Ледебергом за исследования по генетике микроорганизмов).
- 1944 г. Американский генетик О. Эвери выяснил, что ДНК является носителем генетического материала. В течение мно-

гих лет считалось, что генетическая информация содержится в белках. Эвери, Мак Леод и Мак Карти изучали явление наследственности, продолжая работы Гриффитса, начатые в 1928 году. В ходе экспериментов была изучена возможность передачи генов между бактериями при помощи различных органических соединений, выделенных из бактерий. После обработки экстрактов бактерий протеазами было показано, что белки не являются хранителями наследственной информации, а после обработки экстрактов дезоксирибонуклеазами (ферментами, разрушающими ДНК), было доказано, что именно ДНК – носитель генетического материала.

- 1952 г. американские генетики Дж. Ледберг и Н. Зиндер подтвердили генетическую роль молекулы ДНК, обнаружив явление трансдукции.
- 1953 г. расшифровка строения молекулы ДНК Дж. Уотсоном и Ф. Криком.

V период. 1953 г. Развитие молекулярной генетики.

- 1953 г. – выявлена структурная модель ДНК (Дж. Уотсон);
- 1961 г. – расшифрован генетический код (Ф. Крик);
- 1966 г. – первое издание книги В. Мак Кьюсика «Менделевское наследование у человека. Каталог аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных и X-сцепленных фенотипов»;
- 1969 г. – химическим путем синтезирован ген (Г. Корана);
- 1972 г. – рождение генной инженерии;
- 1977 г. – расшифрован геном бактериофага X 174, секвенирован первый ген человека;
- 1980 г. – создана первая трансгенная мышь;
- 1990 г. – сделан проект «Геном человека» под руководством Джеймса Уотсона;
- 1995 г. – становление геномики как раздела генетики, секвенирован геном бактерии;
- 1997 г. – клонирована овца Долли;
- 2000 г. – расшифрован геном человека.

Большой вклад в развитие генетики внесли отечественные ученые. Научные генетические школы созданы Н.И. Вавиловым, Н.К. Кольцовым и др. Г.С. Филиппов получил мутации искусственным путем (рентгеновскими лучами). Н.И. Вавилов сформулировал закон гомологических рядов наследственной изменчивости. Г.Д. Карпеченко работал над отдаленной гибридизацией, полиплоидными формами, предложил метод преодоления бесплодия у некоторых гибридов.

С.С. Четвериков – основатель учения о генетике популяций. А.С. Серебровский показал сложное строение и дробимость гена, предложил метод определения размеров гена в условных единицах перекреста. А.С. Астауров разработал эффективные методы получения партеногенеза, создал ядерно-цитоплазматические гибриды. Г.А. Надсон – исследовал действие повреждающих факторов на микроорганизмы. Н.В. Тимофеев-Ресовский работал в области популяционной и радиационной генетики и экологии.

1.3. Основные термины общей генетики

- *Единица наследственности* – ген – это отрезок молекулы ДНК, который занимает в хромосоме определенный локус.
- *Локус* – участок хромосомы, в котором находится ген.
- *Признаки* – физиологические, морфологические, биохимические и др. свойства организма, по которым он отличается от других.
- *Альтернативные признаки* – взаимоисключающие признаки (противоположные).
- *Гомозиготный организм* – организм, у которого в обеих гомологичных хромосомах находятся одинаковые аллельные гены, дает один сорт гамет.
- *Гетерозиготный организм* – организм, у которого в обеих гомологичных хромосомах находятся различные аллельные гены и образуется два типа гамет по данному признаку.
- *Генотип* – совокупность всех генов одного организма.
- *Фенотип* – совокупность всех признаков и свойств организма. Фенотип развивается на генетической основе в результате взаимодействия организма с условиями внешней среды.
- *Скращивание*, в котором родительские особи анализируются по одной паре альтернативных признаков, называется моногибридным, по двум – дигибридным, по трем и более – полигибридным.

1.4. Закономерности наследования при моно- и полигибридном скрещивании

Первым этапом возникновения особи любого вида, размножающегося половым путем, будь то растение, животное или человек, является слияние гамет, в хромосомах которых находятся гены (наследственные зачатки, по гениальному научному предвидению Менделя, еще не подозревавшего наличие хромосом), обуславливающие передачу многих признаков по наследству. Чтобы это доказать, Мендель решил n -е число уравнений с n -м количеством неизвестных, в послед-

ствии правильно истолковал полученные данные и выявил закономерности, известные нам как законы Менделя.

I закон единообразия гибридов первого поколения: при скрещивании гомозиготных особей, которые отличаются друг от друга по одной паре альтернативных признаков, все потомство будет единообразно как по фенотипу, так и по генотипу. $BB \times bb = Bb$ (рис. 2).

II закон расщепления: при скрещивании гибридов первого поколения между собой в потомстве наблюдается расщепление по фенотипу 3:1, по генотипу 1:2:1. $Aa \times Aa = AA, 2Aa, aa$ (рис. 3).

III закон чистоты гамет: аллельные гены, находясь в гетерозиготном состоянии, не сливаются, не разбавляются и не изменяют друг друга.

IV закон независимого комбинирования признаков: при скрещивании гомозиготных особей, отличающихся друг от друга двумя и более парами альтернативных признаков, во втором поколении наблюдается независимое наследование признаков. В результате появляются гибридные формы, несущие признаки в сочетаниях, несвойственных родительским особям. $AaBb \times AaBb = 16$ вариантов генотипов у потомков (рис. 4).

Признаки, наследуемые по законам Менделя, называются менделирующими.

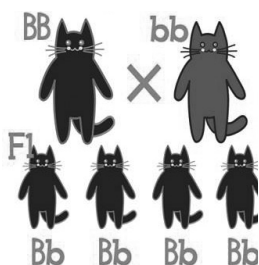


Рис. 2. Закон единообразия гибридов первого поколения

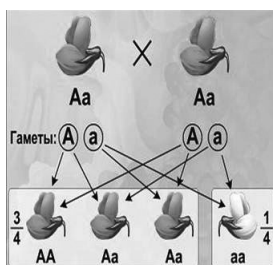


Рис. 3. Закон расщепления

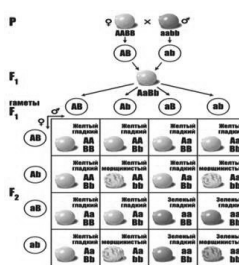


Рис. 4. Закон независимого комбинирования признаков

1.5. Виды взаимодействия аллельных генов. Генетические маркеры групп крови

Аллельные гены – гены, расположенные в одном и том же локусе (месте) гомологичных (парных) хромосом и отвечающие за развитие альтернативных признаков. Виды взаимодействия:

- 1 – полное доминирование
- 2 – неполное доминирование
- 3 – сверхдоминирование
- 4 – кодоминирование.

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

Неполное доминирование – такое взаимодействие, при котором доминантный ген неполностью скрывает рецессивный, один признак как бы «разбавляется» другим. У гетерозигот признак проявляется частично, тогда как у доминантных гомозигот полностью. Пример: ген заболевания цистиинурии (камни в почках) в гетерозиготном состоянии возможны отдельные признаки заболевания, а в гомозиготном – тяжелая форма болезни.

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

Кодоминирование – такое взаимодействие, при котором оба гена из аллельной пары проявляют себя в равной степени доминантными, в результате у гетерозигот появляются новые свойства, непохожие на свойства родителей. Пример: наследование групп крови. Ген группы крови **A** и ген группы крови **B** совместно в генотипе дают **IV** группу крови **AB** (табл. 1).

Таблица 1

Группы крови по системе АВ0

Группа крови	Антиген в эритроците	Антитело в сыворотке	Генотип
0 (I)	0	$\alpha\beta$	I^0I^0
A (II)	A	β	I^AI^0 и I^AI^A
B (III)	B	α	I^BI^0 и I^BI^B
AB (IV)	AB	0	I^AI^B

Люди с первой группой крови не имеют антигена в эритроцитах, следовательно, могут быть универсальными донорами крови (теорети-

чески). А люди с четвертой группой крови, не имеющие антител в сыворотке крови – универсальными реципиентами (теоретически) (рис. 5).

Группа крови	$\alpha\beta$ (I)	β (II)	α (III)
I	●	●	●
II	●	●	●
III	●	●	●
IV	●	●	●
IV (AB0) сыворотка		●	

Рис. 5. Реакция агглютинации при определении групп крови по системе ABO

Кодоминирование наблюдается и при наследовании групп крови по системе MN, открытой в 1927 году. Эта система определяется двумя аллелями: I^M , I^N . Оба аллеля кодоминантны, поэтому существуют люди со следующими генотипами: $I^M I^M$, $I^N I^N$, $I^M I^N$. В сыворотке крови людей с тем или иным фенотипом по этой системе нет антител к соответствующим антигенам, поэтому при переливании крови эта система может не учитываться.

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

Такое понятие как **множественный аллелизм** в противоположность множественному действию генов, обозначает взаимодействие нескольких пар аллельных генов, отвечающих за развитие одного признака. Они получили название серии множественных аллелей. Возникают в результате многократного мутирования одного и того же локуса в хромосоме. Так, кроме доминантного и рецессивного аллелей гена появляются промежуточные аллели, которые по отношению к доминантному ведут себя как рецессивные, а по отношению к рецессивному – как доминантные. Наличие множественных аллелей показывает, что возможно существование не двух состояний гена – доминантного и рецессивного, а целого ряда изменений определенного участка хромосомы, возникающих путем мутаций. Данный вид взаимодействия наблюдается при наследовании групп крови, структуры гемоглобина, цвета глаз дрозофилы, окраски шерсти кроликов и т.д. Описываемый феномен открыт относительно недавно, но уже известно более 100 моногенных болезней, обусловленных мутациями одного гена по типу аллельной серии. Например,

точковые мутации гена рецептора тирозинкиназы – RET, вызывают четыре наследственные болезни: семейную медуллярную карциному щитовидной железы, болезнь Гиршпрунга, множественную эндокринную неоплазию двух типов – 2А и 2В.

Компаунд-гетерозигота – гетерозиготность по двум аномальным аллельным генам, приводящая к тяжелой форме заболевания. Примером такого наследования может быть наследование структуры гемоглобина (Hb А – гемоглобин взрослого человека, Hb Р – анемия Пенджа, Hb D – анемия Джамбул, Hb О – анемия Ораб и т.д.). Некоторые лица с этим метаболическим нарушением представляют собой компаунд-гетерозиготы, а не истинные гомозиготы. Компаунд-гетерозиготами называют лиц, получивших разные, а не идентичные мутантные аллели определенного локуса от каждого родителя. Первыми идентифицированными компаунд-гетерозиготами были лица с болезнью гемоглобина SC. Они наследуют ген гемоглобина S от одного из родителей и ген гемоглобина C от другого. Эти больные обладают двойной дозой мутации по синтезу β -глобиновой цепи, и поэтому у них не образуются нормальные β -цепи. Клинически и химически они отличаются от истинных SS- или CC-гомозигот. Компаунд-гетерозиготы выявлены также среди больных с цистинурией, иминоглицинурией, недостаточностью галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы, L-идуронидазы, метилмалонил-КоА-мутазы и цистатионинсинтетазы. У некоторых, но не у всех компаунд-гетерозигот, тяжесть состояния не уступает таковой у истинных гомозигот, что зависит от природы наследуемых мутантных аллелей.

Межаллельная комплементация – восстановление у гетерозиготы по двум мутантным формам пептида нормально функционирующей четвертичной структуры белка. Все гены, аллели которых взаимодействуют таким образом, контролируют структуру ферментов, построенных из одинаковых белковых субъединиц. Если же мутантные аллели отличаются тем, что кодируют полипептиды различных доменов, то при их объединении в гетерозиготе в молекуле фермента соберутся все необходимые функциональные центры, (так как мутантные аллели ответственны за дефектность лишь некоторых из них). Ферментативная активность, а значит – и нормальный фенотип будут восстановлены. Примером данного типа взаимодействия аллелей служит проявление мутации *ade* у дрожжей, заключающейся в отсутствии активности фермента фосфорибозиламиноимидазолкарбоксилазы. При этом мутанты имеют красный цвет, обусловленный тем, что из-за отсутствия фермента они вынуждены поглощать

экзогенный аденин и субстрат вместе с ним, а последний, накапливаясь в клетках, придает им красную окраску. У нормальных форм сохраняется белый цвет.

Аллельное исключение – у гетерозиготного организма в различных клетках, синтезирующих разнообразные белки, проявляется действие разных аллелей. Возможность экспрессии разных аллелей увеличивает многообразие синтезируемых белков. Такая картина наблюдается в В-лимфоцитах, синтезирующих антитела к определенным антигенам. Поскольку эти иммуноглобулины моноспецифичны, каждый лимфоцит должен выбрать между экспрессией отцовского или материнского аллеля. Аллельное исключение происходит и при инактивации одной из X-хромосом у особей гомогаметного пола, приводящего в соответствие дозы X-генов у всех представителей пола. К примеру, у женщин в каждой клетке экспрессируется лишь одна X-хромосома, другая же переходит в неактивный гетерохроматин (тельце Барра). Таким образом, женский организм является мозаичным, т.к. в разных клетках могут экспрессироваться разные хромосомы. При этом выделяются только аллели, находящиеся в активной X-хромосоме, те же аллели, которые пребывают в инактивированной, как бы исключаются и не проявляются в фенотипе. При этом в каждой клетке экспрессируется или один, или другой аллель, в зависимости от того, какая X-хромосома была инактивирована.

Эффект положения генов – это влияние расположения генов в хромосоме на проявление их активности, изменение экспрессии гена при перемене занимаемого им положения в хромосоме (в ряду нуклеотидных последовательностей). Эффект положения не связан с нарушением структуры гена: он и его промоторная область сохраняются как единица транскрипции. Уровень экспрессии зависит от местоположения гена в геноме: либо в районах конденсированного гетерохроматина, либо в районах деконденсированного хроматина (эухроматина). При перемещении гена в область гетерохроматина (неактивную часть генома) его активность снижается. Так, у гетерозигот вследствие эффекта положения, затронувшего доминантный ген, будет наблюдаться фенотип рецессивного. Либо, наоборот, «молчащий» ген перемещается в активно транскрибируемую область генома. Свойство обратимости при эффекте положения гена используется для доказательства того, что наблюдаемое изменение проявления данного гена – эффект положения гена, а не его мутация. В результате исчезают пuffs в эухроматиновых участках, нарушается синтез ДНК и РНК: гетерохроматин при переходе в эухроматин активируется и становится цитологически неотли-

чим от эухроматина. Нарушение активности при эффекте положения гена может наблюдаться одновременно у нескольких эухроматиновых генов, расположенных за геном, непосредственно прилегающим к гетерохроматину, причем влияние гетерохроматина всегда направлено от места перестройки к ближайшему эухроматиновому гену, и по мере увеличения расстояния между эухроматиновыми и гетерохроматиновыми генами это влияние ослабляется (эффект поляризованного пространства). Примером эффекта положения может быть наследование резус-фактора крови человека. Резус-положительная группа крови определяется присутствием на поверхности эритроцитов особой группы антигенов. Они имеют сложную структуру, их синтез обусловлен тремя доминантными генами. Однако на самом деле проявление признака носит более сложный характер: один из трех генов – определяющий, но наличие двух других в доминантном или рецессивном варианте воздействует на его экспрессию. Лица с генным комплексом CDE/Cde имеют те же гены, что и лица с генным комплексом cDe/CDE. Однако у первых – много антигена E и мало антигена C, а у вторых – наоборот, что объясняется неодинаковой локализацией генов C и E – на одной хромосоме или на разных хромосомах, соответственно. Эффект положения может проявляться при некоторых видах рака.

Модифицирующее действие генов – действие одного гена может усиливать (интенсификатор) или ослаблять (супрессор) действие другого гена.

1.6. Взаимодействие неаллельных генов

В период зарождения генетики считалось, что один ген влияет на реализацию одного признака. Приблизительно через полвека получены неоспоримые доказательства того, что чем сложнее признак, тем большее число генов контролирует его проявление.

Неаллельные гены – гены, находящиеся в разных хромосомах, но отвечающие за развитие одного признака. Виды взаимодействия: комплементарность, эпистаз, полимерия.

Комплементарность – взаимодополняющие гены, при взаимодействии которых (обычно доминантных) формируется признак. $A+B = \text{эффект (признак)}$. Расщепление при комплементарном взаимодействии может быть: 9:7, 9:6:1, 9:3:3:1, 9:3:4. Примером такого взаимодействия может быть случай с наследованием строения гребня у кур. Куры, обладающие в своем генотипе одним доминантным геном из двух пар возможных (RRpp), имеют розовидные гребни; куры с другим доминантным геном из двух пар возможных (rrPP) имеют гороховид-

ные гребни; гибриды с обоими доминантными генами (RP) обладают ореховидными гребнями; куры со всеми рецессивными генами (rrpp) имеют листовидные гребни. У человека нормальный слух обусловлен взаимодействием нескольких пар неаллельных генов, но в парах должен находиться, как минимум, один доминантный аллель. Если же человек окажется рецессивной гомозиготой (хотя бы по одной паре неаллельных генов), то он будет глухой.

Эпистаз – это форма взаимодействия, при которой один ген (супрессор или подавитель) подавляет действие другого из иной неаллельной пары. Ген-подавитель может быть доминантным и рецессивным. Расщепление: 13:3, 12:3:1, 9:3:4. Пример: у чистопородных кур леггорн есть доминантный ген окраски А, но он не проявляется благодаря действию тоже доминантного гена-супрессора В. Белые чистопородные куры имеют оба гена в рецессивном состоянии (aabb). Примером рецессивного эпистаза может служить «бомбейский феномен» в наследовании групп крови по системе АВО. Он описан у женщины, унаследовавшей от матери аллель I^B , но фенотипически получившая первую группу крови. Оказалось, что деятельность аллеля I^B подавлена действием редкого рецессивного аллеля, который в гомозиготном состоянии подавляет экспрессию антигенов, находящихся на поверхности эритроцитов. «Бомбейский феномен» встречаются среди индусов, живущих в окрестностях Мумбаи, с частотой 1:13000.

Полимерия – такое взаимодействие, при котором различные доминантные неаллельные гены могут оказывать действие на один и тот же признак, усиливая его проявление (признаки полигенные). Чем больше доминантных генов, тем ярче признак. Полимерные гены обозначаются одной буквой с индексом: А1, А2, А3 и т.д. Полимерно наследуются цвет кожи, рост, масса тела, артериальное давление, уровень интеллекта, форма плодов у пастушьей сумки, цвет зерен пшеницы, сахаристость свеклы и т.д. Биологическое значение полимерии заключается в том, что определяемые этими генами признаки более стабильны, чем кодируемые одним геном. Организм без полимерных генов был бы крайне неустойчив: любая мутация или рекомбинация приводила бы к резкой изменчивости. При полимерном взаимодействии расщепление может быть 15:1, 1:4:6:4:1.

1.7. Хромосомная теория наследственности Т. Моргана. Кроссинговер. Карты хромосом

Во всех примерах скрещивания, которые приводились выше, имело место независимое комбинирование генов, относящихся к различ-

ным аллельным парам. Оно возможно только потому, что рассматриваемые нами гены локализованы в различных парах хромосом. Однако число генов значительно превосходит число хромосом. Следовательно, в каждой хромосоме локализовано много генов, наследующихся совместно. Закономерности наследования генов, локализованных в одной хромосоме, должны быть иные, чем при независимом наследовании. Явление совместного наследования генов было впервые описано Пеннетом, назвавшим это явление «притяжением генов». Томас Гент Морган (1866-1945 гг.) – американский профессор, эмбриолог, генетик и его сотрудники подробно изучили явление сцепленного наследования генов и вывели законы сцепленного наследования, благодаря которым стало понятно, что гены, локализованные в одной хромосоме, называют группой сцепления. У каждого вида число групп сцепления равно числу пар хромосом, т.е. у дрозофилы их 4, у гороха – 7, у томата – 12, у человека 23 у женщин и 24 у мужчин. Установленный Менделем принцип независимого наследования и комбинирования признаков проявляется только тогда, когда гены, определяющие эти признаки, находятся в разных парах хромосом (относятся к разным группам сцепления). Свои опыты Морган проводил на плодовой мушке дрозофиле, отличающейся по цвету тела (серые и черные) и длине крыльев (длинные и зачаточные). В результате первого опыта при скрещивании серой самки с длинными крыльями и самца с черным телом и зачаточными крыльями все потомство оказалось исключительно нормальным с серым телом и длинными крыльями, вследствие доминирования нормальной окраски над черной и длинных крыльев над зачаточными.

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

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

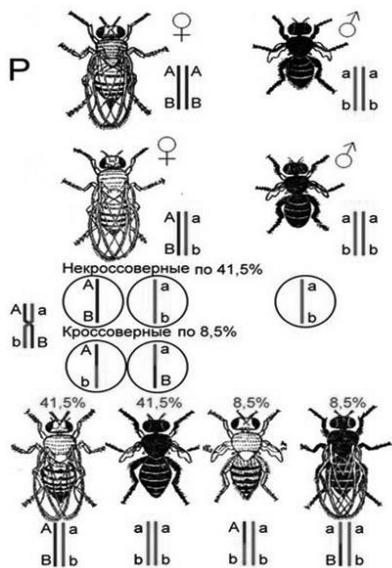


Рис. 6. Неполное сцепления генов.

крыльями и черные с нормальными крыльями) (рис. 6). Постановка повторных опытов подобного рода показала, что этот результат при одних и тех же условиях постоянен. Таким образом, у гибридных самок происходит нарушение сцепления, ведущее к появлению новых комбинаций генов (в данном случае их в опыте $8,5 + 8,5 = 17\%$). Этот процесс получил название КРОССИНГОВЕРА (перекреста) или обмена генами в гомологичных хромосомах. Перемещение генов из одной хромосомы в другую происходит с определенной частотой, которая обратно пропорциональна расстоянию между генами: чем меньше расстояние, тем слабее вероятность кроссинговера (основное правило

кроссинговера). Единица расстояния между генами названа в честь Моргана морганидой и равна проценту кроссинговера между генами. Постоянство результатов позволило сделать Моргану следующие выводы: сцепленное наследование может быть **полным** – явление полного сцепления генов, при котором группа сцепления не нарушается, все гены наследуются совместно (гибридный самец), и **неполным** (гибридная самка) – группа сцепления нарушается явлением **кроссинговера**. Кроссинговер начинается в пахине профазы I мейоза и заканчивается в диплоне профазы I мейоза.

Виды кроссинговера:

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

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

$$N = \frac{B+C}{P} \times 100\%, \text{ где}$$

N – расстояние между генами, B – количество особей в одной кроссоверной группе, C – количество особей во второй кроссоверной группе, P – общее количество особей. 1% – это расстояние в 1 Морганиду.

Обмен участками гомологичных хромосом имеет большое значение для эволюции, т.к. непомерно увеличивает возможности комбинативной изменчивости. Вследствие перекреста отбор идет не по целым группам сцепления, а по группам генов и даже отдельным генам. В результате перекреста «полезные» для организма аллели могут быть отделены от «вредных» и, следовательно, возникнут более выгодные для существования вида генные комбинации – адаптивные! Существование кроссинговера позволило школе Моргана разработать в 1911-1914 гг. принцип построения карт хромосом. Есть два вида хромосомных карт: **морфологические (цитологические) и генетические (функциональные)**.

Морфологические карты показывают, какие гены и в какой последовательности находятся в хромосоме. **Генетические карты** – это прямые, на которых указан порядок расположения генов в хромосоме и расстояние между ними.

Наибольшее число генов локализовано в X-хромосоме – 95 (рис. 7). В наиболее крупной из аутосом – первой – 24 гена, в том числе ген ре-зус-фактора, эллиптоцитоза, рака груди, лейкемии, миопатии, систем-ной красной волчанки, катаракты и др. (рис. 8).

Один из наиболее популярных методов отнесения генетического маркера (функционально активного гена) к конкретной группе сцепления – **метод гибридизации соматических клеток** разных биологических видов организмов, один из которых – исследуемый. У межвидовых гибридов соматических клеток в процессе культивирования происходит утрата хромосом преимущественно одного из биологических видов. Потеря хромосом носит, как правило, случайный характер, и образующиеся клоны клеток содержат оставшиеся хромосомы в разных сочетаниях. Анализ клонов, содержащих разные наборы хромосом исследуемого вида, позволяет определить, с какой из этих оставшихся хромосом ассоциирована экспрессия исследуемого маркера, и, следовательно, локализовать ген на конкретной хромосоме. Если в культуре смешать клетки мыши и человека, то можно получить гибридные клетки, содержащие хромосомы одного и другого вида. В гибридных клетках от 41 до 55 хромосом, причем хромосомы мыши сохраняются все, а утрачиваются хромосомы человека. В гибридных клетках хромосомы как мыши, так и человека функционируют, син-

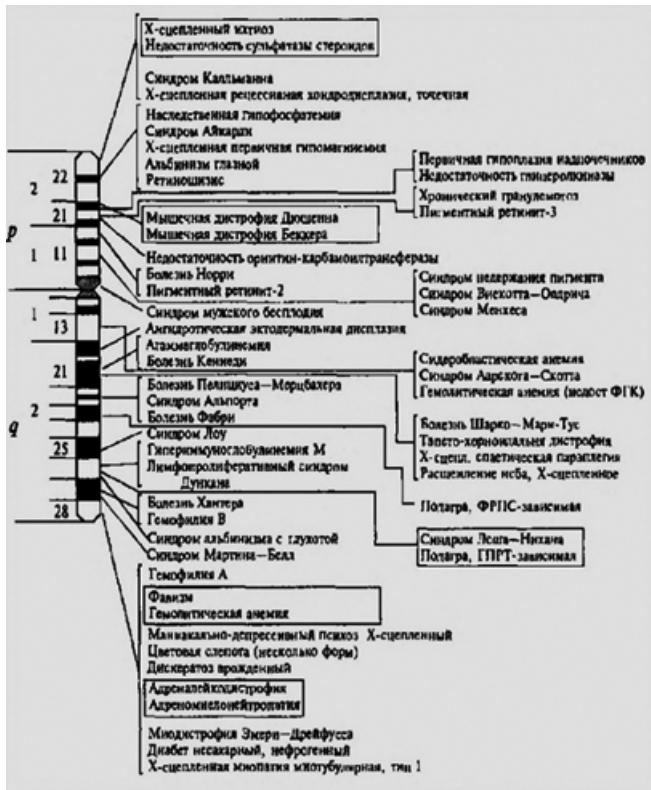


Рис. 7. Генетическая карта X-хромосомы человека.

тезируя соответствующие белки. Морфологически каждую из хромосом можно отличить и установить, какие именно хромосомы человека присутствуют в данном наборе, и, следовательно, выяснить, синтез каких белков связан с генами данных хромосом. Гибридные клетки обычно теряют ту или иную хромосому человека целиком. Это дает возможность считать, что если какие-либо гены присутствуют или отсутствуют постоянно вместе, то они должны быть отнесены к одной группе сцепления.

Закономерности, открытые школой Т. Моргана, подтвержденные, углубленные на многочисленных объектах, известны под общим названием **хромосомной теории наследственности**, основные положения которой следующие:

- 1) гены локализованы в хромосомах;

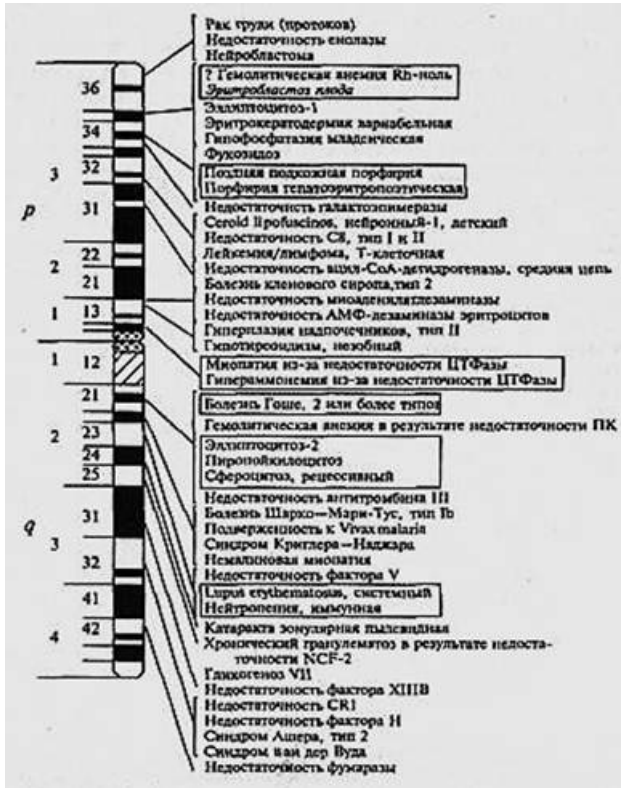


Рис. 8. Генетическая карта 1-ой хромосомы человека.

2) гены расположены в хромосомах в определенной линейной последовательности (в дальнейшем выделили мобильные генетические элементы или «прыгающие гены» (транспозоны), которые перемещаются по геному с одной хромосомы на другую, нарушая линейный порядок расположения;

3) гены наследственно дискретны;

4) каждый ген имеет определенное место (локус) в хромосоме;

5) гены относительно стабильны;

6) гены могут изменяться (мутировать);

7) гены, локализованные в одной хромосоме, наследуются совместно, образуя *группу сцепления*;

8) число групп сцепления равно гаплоидному набору хромосом и постоянно для каждого вида организмов;

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

1.8. Генетика пола.

Сцепленное с полом и зависимое от пола наследование

Пол – это совокупность морфологических, физиологических, биохимических и других признаков организма, обуславливающих воспроизведение себе подобного. Выделяются **первичные половые признаки**, которые принимают непосредственное участие в процессах воспроизведения (гаметогенез, оплодотворение): наружные и внутренние половые органы.

Вторичные половые признаки не принимают участия в репродукции, но способствуют привлечению особей обоих полов и развиваются под воздействием половых гормонов (у человека в 11-15 лет): особенности скелета, подкожной жировой клетчатки, волосяного покрова, тембра голоса, поведения.

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

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

- Набор хромосом женщины может быть представлен записью: $44A + XX$, а мужчины – $44A + XY$.

- Пол, имеющий две одинаковые половые хромосомы (XX), называется **гомогаметным**, так как он образует только один тип гамет, содержащих X-хромосому.
- Пол, определяемый различными половыми хромосомами (XY), называется **гетерогаметным**, так как образует два типа гамет. У человека гомогаметный пол – женский, а гетерогаметный – мужской. У птиц гомогаметный пол мужской, гетерогаметный – женский.

Существуют три вида определения пола:

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

2. Сингамное (хромосомное) – пол определяется в момент оплодотворения и не зависит от внешних условий. Если в зиготу человека попадают разные половые хромосомы XY, то будет мальчик, если одинаковые – девочка.

А) с мужской гетерогаметностью (млекопитающие, дрозофила XY; прямокрылые X0) – ♀ XX × ♂ XY; ♀ XX × ♂ X0.

Б) с женской гетерогаметностью (птицы, бабочки ZW, моль, клопы Z0) – ♀ ZW × ♂ ZZ; ♀ Z0 × ♂ ZZ.

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

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

В половых хромосомах выделяют аллельные и неаллельные участки.

В неаллельном участке X-хромосомы (негомологичный участок) содержатся рецессивные гены дальтонизма, гемофилии, мышечной

дистрофии Дюшена и Беккера, ихтиоза, мужского бесплодия и доминантные гены темной эмали зубов, витаминно-устойчивого рахита и др.

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

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

- Гены, лежащие в неаллельном участке X-хромосомы, могут наследоваться как по мужской, так и по женской линиям.
- Признаки, гены которых лежат в неаллельном участке Y-хромосомы, передаются только от отца к сыну. Такой тип наследования по мужской линии называют голландрическим.
- Гены, лежащие в неаллельных участках X- и Y-хромосом, наследуются сцепленно с полом.
- Скрещивания, которые характеризуются взаимно противоположным сочетанием анализируемого признака и пола, называются рецiproкными скрещиваниями (крис-крос), сыновья наследуют фенотипический признак матери, а дочери – признак отца.
- Лица женского пола могут быть как гомо- так и гетерозиготными X^aX^a , X^AX^a . Лица мужского пола называют гемизиготными X^AY , так как ген из аллельной пары присутствует в единственном числе.

Наследование, сцепленное с полом, зависит от двух факторов:

1. Доминантный или рецессивный аллель вызывает признак.
2. В гомо- или гемизиготном состоянии находится аллель.

Наследование, зависимое от пола (ограниченное или контролируемое полом). Признаки, гены которых лежат не в половых хромосомах, а в аутосомах, и их проявление у того или иного пола разное. Основоположником изучения признаков, контролируемых полом, является Бернштейн, который проанализировал наследование певческих голосов у взрослых европейцев и пришел к выводу: шесть различных певческих голосов (бас, баритон, тенор, сопрано, меццо-сопрано и альт) контролируются одной парой аллелей. Тип голоса определяется половой конституцией, начиная с периода полового созревания,

и находится под воздействием половых гормонов, следовательно, проявляется у мужского и женского пола по-разному. У стройных андрогенных мужчин более низкий тембр голоса, у полных женоподобных мужчин – более высокий тембр. Помимо тембра голоса к признакам, ограниченным полом можно отнести аллопецию (лысость) как доминантный признак у мужчин и рецессивный у женщин, тип ожирения, строение плечевого пояса и таза и т.д.

Основной вопрос генетики – **возможно ли предопределить пол у человека?**

Гипотеза Мартина: среди сперматозоидов выделяются «зайцы» – Y-сперматозоиды и «черепахи» – X-сперматозоиды. Y-сперматозоиды активнее, чем X-сперматозоиды, но быстрее погибают. Если яйцеклетка готова к оплодотворению, то первый ее оплодотворяет Y-сперматозоид, а если нет, то вероятность оплодотворения X-сперматозоидов возрастает, так как Y-сперматозоиды быстро погибают.

Гипотеза Джеймса: закономерности распределения полов обусловлены гормональными изменениями в организме родителей. Он считает, что повышение уровня тестостерона и эстрогенов у обоих родителей увеличивает вероятность рождения мальчиков, а возрастание уровня гонадотропина – девочек.

Гипотеза Триерта и Вилларда: соотношение полов у млекопитающих объясняется адаптивными механизмами (особенно у полигамных, проявляющих заботу о потомстве). Если самка ослабленная, то пол, скорее всего, будет женским (будущая самка, даже не очень сильная, сможет найти себе супруга). Если же у матери прекрасное физическое здоровье, то, скорее всего, это будет самец (сильный самец сможет иметь много детенышей, а слабый у полигамных видов чаще остается без потомства).

Лоррен и Столковский предложили метод, с помощью которого можно планировать пол будущего ребенка. Его суть – в особом режиме питания, при котором в течение шести недель, предшествующих зачатию, необходимо отдавать предпочтение определенным пищевым продуктам. Женщины, которые хотят иметь сыновей, должны употреблять острые продукты с повышенным содержанием солей натрия и калия. Женщины, желающие иметь дочерей, должны есть больше молочных продуктов, богатых кальцием и магнием.

Генетика пола играет существенную роль в медицинской практике при диагностике наследственных заболеваний, связанных с половыми хромосомами (глава III).

Тестовые задания к главе I

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АЛЛЕЛЬНЫХ ГЕНОВ – ЭТО
 - 1) полимерия
 - 2) кодоминирование
 - 3) эпистаз
 - 4) комплементарность
 - 5) сверхдоминирование

2. СВОЙСТВО ОРГАНИЗМОВ ПОВТОРЯТЬ В РЯДУ ПОКОЛЕНИЙ СХОДНЫЕ ПРИЗНАКИ – ЭТО
 - 1) преемственность
 - 2) наследственность
 - 3) изменчивость
 - 4) эспрессивность

3. ЭЛЕМЕНТАРНАЯ ДИСКРЕТНАЯ ЕДИНИЦА НАСЛЕДСТВЕННОСТИ – ЭТО
 - 1) хромосома
 - 2) ДНК
 - 3) ген
 - 4) РНК
 - 5) аминокислота

4. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ, ПРИ КОТОРОМ ПРОЯВЛЯЮТСЯ МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЕНА – ЭТО
 - 1) кодоминирование
 - 2) сверхдоминирование
 - 3) плейотропия
 - 4) полимерия
 - 5) эпистаз

5. АНТИГЕН В ЭРИТРОЦИТАХ И АНТИТЕЛО В СЫВОРОТКЕ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ II ГРУППЫ КРОВИ ПО СИСТЕМЕ АВО – ЭТО
 - 1) антиген А
 - 2) антиген В
 - 3) антиген О
 - 4) антитело α

- 5) антитело β
 - 6) антитело O
6. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕНОВ ПРИ НАСЛЕДОВАНИИ ГРУПП КРОВИ ПО СИСТЕМЕ АВО – ЭТО
- 1) полное доминирование
 - 2) неполное доминирование
 - 3) кодоминирование
 - 4) плейотропия
 - 5) сверхдоминирование
7. МЕЖАЛЛЕЛЬНАЯ КОМПЛЕМЕНТАЦИЯ – ЭТО
- 1) сочетание двух аномальных генов в генотипе с последующим развитием более тяжелой формы заболевания
 - 2) сочетание двух аномальных генов в генотипе с последующим развитием нормы
 - 3) сочетание двух здоровых генов с последующим развитием заболевания
8. ПРИЗНАКИ ЧЕЛОВЕКА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕСЯ ПОЛИМЕРНЫМИ ГЕНАМИ – ЭТО
- 1) рост
 - 2) цвет кожи
 - 3) величина артериального давления
 - 4) цвет глаз
 - 5) праворукость
9. ОРГАНИЗМ, ДАЮЩИЙ ДВА СОРТА ГАМЕТ – ЭТО
- 1) гетерогаметный
 - 2) гомозиготный
 - 3) моногибридный
 - 4) дигибридный
 - 5) полигибридный
10. ГОЛАНДРИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЧЕЛОВЕКА ОБУСЛОВЛЕННЫ ГЕНАМИ, ЛЕЖАЩИМИ
- 1) в аллельном участке X-хромосомы
 - 2) в аллельном участке Y-хромосомы
 - 3) в неаллельном участке X-хромосомы
 - 4) в неаллельном участке Y-хромосомы

11. ТИП ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛА У ЧЕЛОВЕКА

- 1) эпигамный
- 2) прогамный
- 3) сингамный

12. В ДИПЛОИДНОМ НАБОРЕ МУЖЧИНЫ СОДЕРЖИТСЯ

- 1) 22 пары аутосом+XX
- 2) 23 пары аутосом+XX
- 3) 22 пары аутосом+XY
- 4) 23 пары аутосом+XY

13. У КАРЕГЛАЗЫХ РОДИТЕЛЕЙ РОДИЛСЯ ГОЛУБОГЛАЗЫЙ РЕБЕНОК. ВЕРОЯТНОСТЬ РОЖДЕНИЯ СЛЕДУЮЩЕГО РЕБЕНКА ГОЛУБОГЛАЗЫМ СОСТАВЛЯЕТ

- 1) 100%
- 2) 75%
- 3) 50%
- 4) 25%

14. ПОТЕМНЕНИЕ ЗУБОВ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ДОМИНАНТНЫМ ГЕНОМ В НЕАЛЛЕЛЬНОМ ЛОКУСЕ X-ХРОМОСОМЫ. МАТЬ ИМЕЕТ ТЕМНЫЕ ЗУБЫ, ЕЕ СЫН И МУЖ – СВЕТЛЫЕ. СЫН ПОЛУЧИЛ СВЕТЛЫЕ ЗУБЫ ПО ЛИНИИ

- 1) матери
- 2) отца
- 3) матери и отца

15. ГЕН ИХТИОЗА РАСПОЛОЖЕН

- 1) в аллельном участке X-хромосомы
- 2) в аллельном участке Y-хромосомы
- 3) в неаллельном участке X-хромосомы
- 4) в неаллельном участке Y-хромосомы

16. ГРУППА СЦЕПЛЕНИЯ – ЭТО ГЕНЫ

- 1) лежащие в одной хромосоме
- 2) лежащие в одной паре хромосом
- 3) в гаплоидном наборе хромосом
- 4) в диплоидном наборе хромосом

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Наследственная природа организма определяется набором генов (геномом), заключенным в ДНК каждой клетки. Во второй половине XX века задачами молекулярной биологии стали: доказательства генетической роли ДНК, установление химической природы хромосом, строение нуклеиновых кислот, биосинтез белка, регуляция генной активности и др.

2.1. Доказательства генетической роли ДНК

История изучения нуклеиновых кислот начинается с 1869 года, когда швейцарский биолог Иоганн Фридрих Мишер в ядрах клеток гноя обнаружил особое вещество. Вначале новое вещество получило название нуклеин, а позже, когда Мишер определил, что это вещество обладает кислотными свойствами, его назвали нуклеиновая кислота. Биологическая функция новооткрытого вещества была неясна, и долгое время ДНК считалась запасником фосфора в организме. Более того, даже в начале XX века многие биологи считали, что ДНК не имеет никакого отношения к передаче информации, поскольку строение молекулы, по их мнению, было слишком однообразным и не могло содержать закодированную информацию.

Доказательствами генетической роли ДНК занимались многие ученые, в результате чего сформировалось четкое представление о наследственном материале. В 1928 году английский микробиолог Ф. Гриффитс обнаружил явление *трансформации* у бактерий. Взяв два штамма пневмококков S и R, заражал ими мышей. Штамм S имел капсульную оболочку и отличался особой вирулентностью (болезнетворностью). При введении этих бактерий мышам, последние заболели пневмонией и погибали (антибиотики не проникали через капсулу бактерий). Бактерии штамма R не имели капсульной оболочки (менее болезнетворны), при введении их животным гибели не наступало (антибиотики убивали данные бактерии). При введении мышам убитого нагреванием до 60° S штамма мыши выживали. Неожиданный результат получил Ф. Гриффитс, когда ввел мышам смесь из неvirulentного R и убитого нагреванием virulentного S штаммов. По-

допытные животные заболели пневмонией и погибли, а из крови этих мышей был выделен вирулентный S штамм. Таким образом, оказалось, что свойство убитых бактерий – наличие капсулы и вирулентность передались от убитых бактерий к живым, произошла трансформация R штамма в S. При нагревании погиб только белок капсулы, а ДНК вирулентного штамма встроилась в ДНК других бактерий, а впоследствии эти бактерии стали синтезировать себе такую же капсулу, как у вирулентного штамма.

Трансдукция заключается в том, что вирусы, покидая бактериальные клетки, в которых они паразитировали, могут захватывать с собой часть их ДНК и, перемещаясь в новые клетки, передавать новым хозяевам свойства прежних.

Следующие доказательства генетической роли ДНК были получены также в ряде опытов:

- 1) изотопный способ: бактериофаги помечали радиоактивной серой и фосфором, в результате вновь образованные фаги содержали только фосфор, которым была помечена ДНК;
- 2) опыты по гибридизации вирусов, когда гибриды содержали белковый футляр одного вида, а нуклеиновую кислоту другого;
- 3) конъюгационный перенос: две бактерии *E. Coli* могут конъюгировать между собой, и ДНК одной переходит к другой бактерии;
- 4) клонирование клеток, метод соматической гибридизации и др.

2.2. Химический состав хромосом и строение нуклеиновых кислот

Изучение химической организации хромосом эукариотических клеток показало, что они состоят в основном из ДНК и белков, которые образуют нуклеопротеиновый комплекс – *хроматин*, получивший свое название за способность окрашиваться основными красителями. ДНК является материальным носителем свойств наследственности и изменчивости и заключает в себе биологическую информацию – программу развития клетки, организма, записанную с помощью особого кода. Количество ДНК в ядрах клеток организма данного вида постоянно и пропорционально их пloidности. Белки составляют значительную часть вещества хромосом. На их долю приходится около 60-65% массы этих структур. Все хромосомные белки разделяются на две группы: гистоны (основные) – 70% и негистоновые (кислые) белки – 30%.

Гистоны представлены пятью фракциями: H1, H2A, H2B, H3, H4. Являясь положительно заряженными основными белками, они достаточно прочно соединяются с молекулами ДНК, чем препятствуют считыванию заключенной в ней биологической информации. В этом

состоит их регуляторная роль. Кроме того, эти белки выполняют структурную функцию, обеспечивая пространственную организацию ДНК в хромосомах.

Число фракций *негистоновых* белков превышает 100. Среди них ферменты синтеза и процессинга РНК, редупликации и репарации ДНК. Кислые белки хромосом выполняют также структурную и регуляторную роль. Помимо ДНК и белков в составе хромосом обнаруживаются также РНК, липиды, полисахариды, ионы металлов.

РНК хромосом представлена отчасти продуктами транскрипции, еще не покинувшими место синтеза. Некоторым фракциям свойственна регуляторная функция. Регуляторная роль компонентов хромосом заключается в «запрещении» или «разрешении» списывания информации с молекулы ДНК.

Массовые соотношения компонентов хромосом представлены: ДНК (1): гистоны (1): негистоновые белки (0,2-0,5): РНК (0,1-0,15): липиды (0,01-0,03). Другие компоненты встречаются в незначительном количестве.

ДНК – полимерная молекула, которая состоит из повторяющихся мономерных звеньев, называемых нуклеотидами. **Нуклеотид** – структурно-функциональная единица ДНК, включающая азотистое основание, сахар – дезоксирибозу и остаток фосфорной кислоты. Азотистые основания в ДНК подразделяются на пуриновые (аденин и гуанин) и пиримидиновые (тимин и цитозин). К первому атому углерода в молекуле пентозы С-1' присоединяется азотистое основание, к пятому атому С-5' с помощью эфирной связи – фосфат, у третьего атома С-3' всегда имеется гидроксильная группа – ОН. Соединение нуклеотидов в макромолекулу происходит путем взаимодействия фосфата одного нуклеотида с гидроксилом другого так, что между ними устанавливается фосфодиэфирная связь (рис. 9).

Правило Э. Чаргаффа: 1) у всякого организма число адениновых нуклеотидов равно числу тиминовых, а число гуаниновых – числу цитозиновых: $A=T$, $G=C$; 2) число пуриновых оснований равно числу пиримидиновых оснований: $A+G=T+C$; 3) соотношение $A+T/G+C =$ видовому индексу (у человека 1,53); 4) количество нуклеотидов в молекуле ДНК равно 100% или 1: $A+G+T+C = 100\%$.

Молекула ДНК представляет собой не одну цепь нуклеотидов, а две, соединенные друг с другом водородными связями между их азотистыми основаниями **по принципу комплементарности**: аденин одной цепи соединяется двумя водородными связями с тимином другой цепи, а между гуанином и цитозином разных цепей образуются три

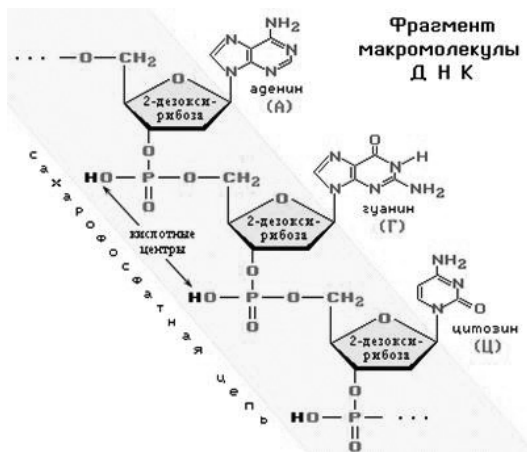


Рис. 9. Строение нуклеотидов молекулы ДНК.

водородные связи. Полинуклеотидные цепи в молекуле ДНК антипараллельны, т.е. взаимнопротивоположны: 5'-конец одной цепи соединяется с 3'-концом другой, и наоборот. На 5'-конце цепи ДНК всегда расположен свободный фосфат у 5'-атома углерода, на противоположном 3'-конце – свободная ОН-группа у 3' атома углерода.

Все **свойства ДНК** можно суммировать: двухцепочечная, правозакрученная спираль, гены в которой располагаются линейно, обладающая антипараллельностью цепей, прерывистостью (интроны и экзоны). Ген – участок ДНК (реже РНК), состоящий из нуклеотидов от нескольких десятков до тысяч, кодирующий какой-либо признак. К **функциям ДНК относятся**: хранение и воспроизводство генетической информации.

Пространственная модель ДНК была предложена Френсисом Криком и Джеймсом Уотсоном в 1953 году на основании рентгеноструктурных данных, полученных Морисом Уилкинсом и Розалинд Франклин, правил Эрвина Чаргаффа. Диаметр спирали составляет 2 нм, длина шага – 3,4 нм. В каждый виток входит 10 пар нуклеотидов. В структурной организации молекулы ДНК можно выделить **первичную** структуру – полинуклеотидную цепь, **вторичную** – две комплементарные друг другу и антипараллельные полинуклеотидные цепи, соединенные водородными связями, и **третичную** – трехмерную спираль (рис. 10).

Уровни упаковки генетического материала:

1) нуклеосомный уровень. Белковая молекула (октаэдр), содержащая по 2 молекулы четырех гистонов H2A, H2B, H3, H4, вокруг кото-

рой двойная спираль ДНК образует 1,8 витка (200 пар нуклеотидов). Нуклеосомная нить имеет диаметр = 10-13 нм. Такая структура обеспечивает компактизацию ДНК примерно в 6-7 раз;

2) соленоидный уровень компактизации (супернуклеосомный). Формирование хроматиновой фибриллы диаметром 25-30 нм. В этом процессе участвует гистон Н1, который связывается с линкерной ДНК между нуклеосомными корами и сворачивает нуклеосомную фибриллу в спираль, с шагом в 6-8 нуклеосом. Длина ДНК сокращается в 50 раз;

3) третий уровень – петлевой. Соленоидная фибрилла складывается, образуя петли различной длины. Длина ДНК сокращается в 1000 раз. Диаметр структуры в среднем составляет 300 нм, типична для интерфазной хромосомы.

4) хроматидный уровень. Образуются хроматиды диаметром примерно 600-700 нм;

5) уровень метафазной хромосомы. Степень компактизации (в 7000 раз) характерна для метафазной хромосомы, ее диаметр равен 1400 нм (рис. 11).

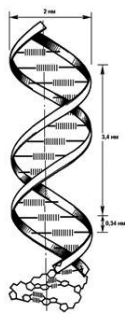


Рис. 10. Третичная структура молекулы ДНК.

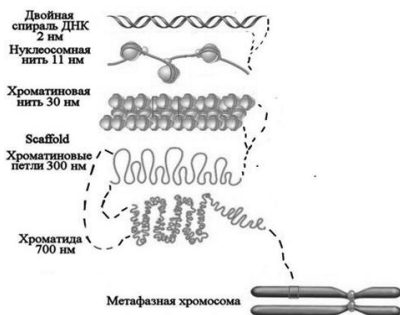


Рис. 11. Уровни упаковки генетического материала.

2.3. Генетический код

Генетический код – это последовательность нуклеотидов в цепи ДНК, которая определяет последовательность аминокислот в белке. В 1968 г. за открытие и интерпретацию генетического кода и его функции в белковом синтезе Нобелевская премия была присуждена Р. Холли, Х. Хорано и М. Ниренбергу. Генетический код обладает следующими свойствами:

1) *триплетность* – три нуклеотида (кодон) кодируют одну аминокислоту;

2) *коллинеарность* (линейность) – свойство, обуславливающее соответствие между последовательностями кодонов в гене и последовательностью аминокислот в белке;

3) *неперекрываемость* – один нуклеотид может входить только в один триплет;

4) *однозначность* (специфичность) – каждый кодон специфичен для определенной аминокислоты;

5) *избыточность* (вырожденность) – одна аминокислота может кодироваться несколькими триплетами. Некоторые гены у эукариот многократно повторены, следовательно, геном избыточен;

6) *универсальность* – код един для всех живых существ;

7) *непрерывность* – между триплетами нет знаков препинания, то есть информация считывается непрерывно.

2.4. Репликация ДНК

В S-периоде митотического цикла происходит процесс удвоения (репликация) ДНК, который заключается в точном воспроизведении обеих комплементарных полинуклеотидных цепей на каждой цепи двойной спирали материнской молекулы. Репликация происходит полуконсервативным или матричным способом, т.е. каждая дочерняя молекула ДНК состоит из одной старой и одной вновь синтезированной, комплементарной к ней полинуклеотидной цепи. Благодаря сложному, высокоспециализированному механизму репликации две дочерние молекулы точно воспроизводят исходную молекулу ДНК, что обеспечивает упоминавшийся ранее удивительный консерватизм наследственности. В 1959 г. Артуру Корнбергу была присуждена Нобелевская премия за открытие механизма биосинтеза ДНК.

Инициация репликации осуществляется в особых участках ДНК, которые узнаются специфическими белками. С помощью фермента геликазы, разрывающего водородные связи между двумя цепями ДНК, двойная спираль разделяется на две цепи. Образуется репликационная вилка. Фермент топоизомераза стабилизирует раскрученную спираль ДНК. ДНК-полимераза с 3' конца одной из цепей начинает синтезировать дочернюю цепь (лидирующая цепь) по принципу комплементарности. В противоположном направлении (принцип антипараллельности) синтезируется отстающая дочерняя цепь с помощью РНК-затравки (z-РНК) отдельными фрагментами Оказаки. Затем эти фрагменты сшиваются при помощи лигаз, формируя отстающую дочернюю цепь ДНК. Репликация осуществляется со скоростью 100000 пар нуклеотидов в минуту (рис. 12).

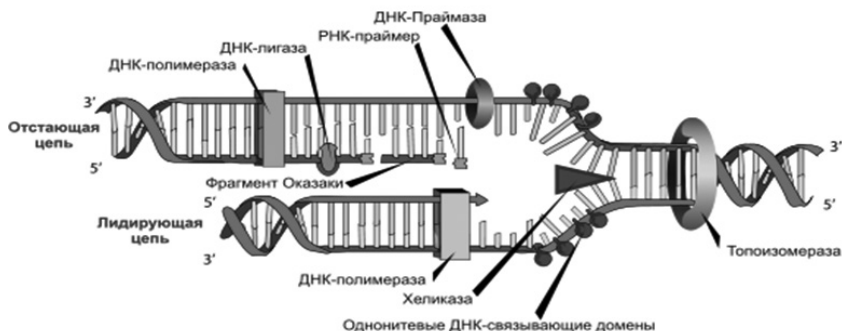


Рис. 12. Репликация молекулы ДНК.

Принципы репликации ДНК:

1. Прерывистость. Синтез новых цепей ДНК осуществляется фрагментами. Репликон – участок между двумя точками, в которых начинается синтез «дочерних» цепей.

2. Комплементарность. Нуклеотиды дочерней цепи выстраиваются в строго определенном порядке: аденин напротив тимина, гуанин напротив цитозина.

3. Полуконсервативность (одна цепь материнская, другая вновь синтезированная).

4. Антипараллельность. Синтез дочерней цепи начинается строго с 3' конца.

Выяснение процесса ауторепродукции молекул ДНК имеет огромное значение для развития молекулярной генетики. Ауторепродукция обеспечивает сохранение молекулярной структуры хромосом в ряду клеточных поколений, без чего нельзя было бы понять роль молекул ДНК в передаче наследственной информации.

2.5. РНК, виды, строение, функции

В отличие от ДНК, локализованной, прежде всего в хромосомах ядра, РНК есть в ядре, ядрышке и в особых многочисленных мельчайших органеллах – рибосомах. РНК также представляет собой цепочку нуклеотидов, но при этом азотистые основания связаны с остатками другого сахара – рибозы. Нуклеотиды РНК также содержат одно из четырех оснований, но одно из оснований, присутствующих в ДНК, – тимин – заменено в РНК на урацил. Существенное отличие молекул РНК также в том, что они состоят не из двух цепей нуклеотидов, а из одной. Молекулярный вес РНК достигает 1,5-2 млн, в то время как вес

ДНК – до 100-200 млн. Не так велико и количество оснований, составляющих молекулы РНК, – 4-6 тыс. Различается несколько видов РНК: информационная (матричная), рибосомальная, транспортная и затравочная. Все виды РНК образуются в ядре.

Информационная РНК формируется при считывании информации с ДНК, при этом последовательность нуклеотидов в ДНК как бы переписывается в комплементарную последовательность нуклеотидов РНК (транскрипция), но вместо тимина – урацил. На долю и-РНК приходится 1-10% от всех РНК. И-РНК определяет последовательность аминокислот в полипептидной цепи (белке) – трансляция. В молекулу входит от 300-3000 нуклеотидов, относительная молекулярная масса от нескольких сотен тысяч до 2000000. Существует в двух фракциях: зрелая и незрелая.

Рибосомальная РНК составляет основную массу РНК клетки (70-80%) и включает в себя до 3000-5000 нуклеотидов. Из р-РНК построен структурный каркас рибосом, ей принадлежит важная роль в инициации, окончании синтеза и отщеплении готовых молекул белка от рибосом. Р-РНК представлена тремя видами: высокополимерной Р-РНК большой субъединицы с молекулярной массой $1,0-1,5 \times 10^6$, высокополимерной Р-РНК малой субъединицы с молекулярной массой $0,5-0,8 \times 10^6$ и низкомолекулярной р-РНК с молекулярной массой около $4,0 \times 10^4$, входящей в состав большой субъединицы.

Транспортная РНК (10% от всей) – состоит из 70-100 нуклеотидов, обладает относительно небольшой молекулярной массой $25-30 \times 10^3$, содержится в цитоплазме клеток и осуществляет перенос аминокислот к рибосомам. Имеет вид клеверного листа. На одном из концов находится акцепторный участок, к которому прикрепляется определенная аминокислота, на другом – участок, где располагается антикодон – три нуклеотида, комплементарные кодону и-РНК (рис. 13).



Рис. 13. Виды РНК.

Затравочная РНК (Z-РНК) – это короткие молекулы полинуклеотидов, необходимые для синтеза фрагментов отстающей цепи ДНК при репликации, составляет около 0,1% от всех видов РНК.

2.6. Биосинтез белка – основа реализации наследственной информации

В нашем организме, как и в организме других живых существ, происходит постоянный синтез самых разнообразных и сложных белковых молекул. Биосинтез белков представляет собой сложный многоступенчатый процесс, в котором точно воспроизводится специфическая структура каждого белка, обеспечивающая его уникальные биологические свойства. В состав белков входит одна или несколько полипептидных цепей, состоящих в свою очередь из различных комбинаций 20 разных аминокислот. Длина полипептидной цепи варьирует в широких пределах. У большинства белков полипептидные цепи состоят из 100-200 аминокислотных остатков. Последовательность аминокислот в полипептидных цепях определяет важнейшую характеристику белка – его первичную структуру, от которой, в конечном счете, зависят и его биологические свойства. Последовательность аминокислот определяется последовательностью нуклеотидов в ДНК, которая считается уникальной не только для данного биологического вида, но даже и для индивидуума. Важнейшая роль в синтезе белков принадлежит нуклеиновым кислотам – дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) и рибонуклеиновой кислоте (РНК), рассмотренными нами выше.

Процесс биосинтеза белка в клетке состоит из трех этапов: транскрипции, процессинга и трансляции.

Транскрипция – процесс, в котором последовательность нуклеотидов в одной цепи ДНК переписывается в комплементарную ей последовательность и-РНК. Транскрипция осуществляется в несколько этапов: 1) связывание РНК-полимеразы с промотором → 2) инициация – начало синтеза → 3) элонгация – рост цепи РНК, т.е. последовательное присоединение нуклеотидов друг к другу в том порядке, в котором стоят комплементарные нуклеотиды в транскрибируемой нити ДНК → 4) терминация – завершение синтеза и-РНК.

И-РНК, образовавшаяся в результате транскрипции, называется незрелой, т.к. имеет в своем составе интроны (неинформативные участки) и экзоны (несущие информацию о белке). Процесс созревания – вырезание неинформативных участков – интронов называется **процессингом**, и в нем принимают участие ферменты рестриктазы.

А процесс сшивания экзонов – **сплайсинг** происходит с помощью ферментов лигаз.

В структуре зрелой и-РНК выделяются: 1) иницирующая часть: колпачок (узнает малую субъединицу рибосомы), лидер-кодон (присоединяется к комплементарному ему участку малой субъединицы рибосомы), стартовый кодон (АУГ – формил-метионин); 2) кодирующая часть (элонгатор) – экзоны, которые кодируют аминокислоты белка; 3) терминатор – триплет (УАА, УАГ, УГА), заканчивающий трансляцию – нонсенс-триплет, за которым следует полиадениловая последовательность (рис. 14).

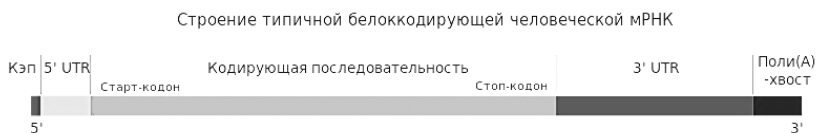


Рис. 14. Строение зрелой и-РНК.

Трансляция – это процесс реализации информации, закодированной в структуре м-РНК, в последовательность аминокислотных остатков белка. Идет в цитоплазме клеток, на рибосомах, имеющих аминокислотный центр (фиксация т-РНК с аминокислотой) и пептидный центр (образуются пептидные связи между аминокислотами) (рис. 15). Выделяют несколько этапов трансляции: **1) инициация** – начало синтеза полипептидной цепи, заключается в объединении двух находящихся до этого порознь в цитоплазме субчастиц рибосомы на определенном участке м-РНК и присоединение к ней первой аминокислоты-т-РНК, что определяет рамку считывания информации;



Рис. 15. Схема биосинтеза белка.

2) **элонгация** – удлинение цепи пептида, включает в себя все реакции от момента образования первой пептидной связи до присоединения последней аминокислоты. Элонгация состоит из трех повторяющихся процессов: связывание новой т-РНК, транспептидации и транслокации, циклически повторяющиеся события;

3) **терминация** – завершение синтеза полипептида связано с узнаванием специфическим рибосомным белком одного из терминирующих кодонов (УАА, УАГ, УГА).

2.7. Ген с позиций молекулярной биологии.

Регуляция генной активности

Ген – элементарный, дискретный, материальный наследственный фактор, который определяет строение одной белковой полипептидной цепи. Он является единицей наследственности и передается от родителей к их потомкам. Ген представляет собой определенную последовательность нуклеотидов в цепи молекулы ДНК. Гены расположены линейно, друг за другом. Размеры генов неодинаковы. Они зависят от размеров белка, который кодирует данный ген: если белок состоит из 200 остатков аминокислот, то в гене будет 600 пар нуклеотидов (по свойству генетического кода – триплетность, три нуклеотида кодируют одну аминокислоту), что соответствует относительной молекулярной массе около 420 000. В хромосоме млекопитающих и человека средняя длина ДНК составляет около 2 см, что соответствует примерно $2,9 \times 10^9$ парам нуклеотидов. Всего же в геноме человека (в каждой клетке) около 6×10^{12} г ДНК, что соответствует общей длине около 2 м и молекулярной массе около $3,7 \times 10^{12}$. Учитывая, что средняя длина структурного гена составляет 500-1000 нуклеотидов, ДНК человека теоретически могла бы кодировать около 10 млн белков. Сколько же всего генов, то есть последовательностей, кодирующих белки, существует в составе человеческой ДНК? Тридцать лет назад называли цифру 100 тысяч. К 2000 году специалисты по биоинформатике начали склоняться к мысли о более осторожных оценках, и что в геноме человека может оказаться 50-60 тысяч генов. Следовательно, кодирующая часть генома составляет всего 10-15% от всей ДНК, и в нашем геноме имеется огромный «избыток» ДНК. Значительная часть этой «избыточной» ДНК содержит гены, не являющиеся структурными, т.е. не кодирующие структуру определенных белков, а выполняющие целый ряд функций, связанных с регуляцией активности тех или иных участков генома. Помимо этого, многие, в особенности регуляторные, гены многократно повторяются, т.е. ге-

ном содержит много (иногда десятки тысяч) копий одного и того же гена. Довольно большие участки ДНК разделяют гены между собой, кодируют начало и конец транскрипции и выполняют ряд других функций, еще не полностью выясненных. У многоклеточных, в частности у человека и млекопитающих, в результате сложного процесса дифференцировки в ходе индивидуального развития образуется много разнообразных органов и тканей. Состоят эти органы и ткани из многочисленных клеток, специализированных для выполнения соответствующих функций. Именно поэтому большая часть генов многоклеточных организмов находится в неактивном состоянии. Только 1% генома приходится на кодирующие экзоны, 24% – на некодирующие интроны и 75% – на межгенные промежутки. Избыточная ДНК характерна для всех эукариот. С помощью молекулярно-биологического метода изучения кинетики ренатурации денатурированной ДНК показали наличие в геноме эукариот следующих фракций: 1) уникальные последовательности, т.е. представленные в одном экземпляре; 2) промежуточные (среднечастотные) – повторяющиеся десятки и сотни раз; 3) высокочастотные повторы, число которых в геноме достигает 10^6 копий.

Дальнейшее развитие учения о строении гена показало, что:

1. Кроссинговер может происходить только между генами и таким образом, ген – элементарная единица генетической рекомбинации. Однако доказано, что рекомбинации происходят и внутри гена. Наименьшая единица рекомбинации названа РЕКОНОМ.

2. Ранее генетики считали ген единицей мутации, однако, нарушение отдельных участков внутри сложного гена приводят к изменению его функции. Мельчайшая единица, способная к мутации, была названа МУТОНОМ.

3. Ген считали единицей функции. Функция гена может изменяться в зависимости от того, расположены ли два мутантных аллеля сложного гена в одной хромосоме, а их нормальные аллели в гомологичной (цисположение), или мутантные аллели расположены в двух гомологичных хромосомах (трансположение). Единицу функции предложено назвать ЦИСТРОНОМ.

Параллельная работа биохимиков и генетиков показала, что наименьшая величина рекона и мутона близка к величине одного или нескольких нуклеотидов, поскольку изменение даже одного основания в ДНК способно вызвать так называемую точковую мутацию. Цистрон же гомологичен участку ДНК, кодирующему синтез определенного полипептида, и содержит тысячу и более нуклеотидов.

Главное свойство гена – его экспрессия (работа). Следует отметить, что механизм экспрессии генов длительное время считался соответствующим только формуле, предложенной Дж. Бидлом и Э. Тейтемом в 1941 г. («один ген – один фермент») и в дальнейшем преобразованной в формулу «один ген – одна полипептидная цепь». Эта формула длительное время считалась **центральной догмой молекулярной биологии**, однако затем произошло ее дополнение другими формулами, объясняющими механизмы экспрессии генов, и она перестала так называться. В 1965 г. У. Дрейер и Дж. Беннет предложили для объяснения механизма биосинтеза иммуноглобулинов формулу «два гена – одна полипептидная цепь». Оказалось, что в случае биосинтеза антител один ген отвечает за синтез вариабельной области иммуноглобулина, а другой ген – за синтез константной области иммуноглобулина. Спустя 30 лет Р. Дулиттл предложил еще одну формулу: «семь генов – одна полипептидная цепь». Белковый домен – синтетаза жирных кислот – имеет только одну полипептидную цепь, но содержит в ней все необходимое для катализа семи реакций, значит, налицо общий результат действия семи разных генов. В результате выполнения международной программы «Геном человека» право на существование теперь имеют и такие формулы: «один ген – две, три и более полипептидные цепи», а также «разные участки одного гена – разные полипептидные цепи». Например, мутации в разных частях онкогена RET обуславливают развитие четырех разных наследственных болезней.

В клетках синтез одних ферментов происходит непрерывно, а других – только в присутствии определенных индукторов. На основании своих исследований Ф. Жакоб и Ж. Моно в 1961 году предложили **схему регуляции синтеза белков** (ферментов) у микроорганизмов, и она получила название гипотезы оперона.

По этой схеме гены функционально неодинаковы: одни из них (структурные) содержат информацию о расположении аминокислот в белке, другие выполняют регуляторную функцию (регуляторные гены). Структурные гены (цистроны) обычно расположены рядом и образуют один блок – **оперон**. В оперон входят промотор – место первичного прикрепления РНК-полимеразы и регуляторный участок – ген-оператор. Оператор включает и выключает структурные гены, это функциональный ген. Оператор, в свою очередь, кодируется геном-регулятором. Инициатор – место начала считывания генетической информации. Структурные гены определяют синтез белков-ферментов, обеспечивающих цепь последовательных биохимических реакций.

мических реакций. Помимо оперона, в том же или другом месте генома имеется особый ген-регулятор. Этот ген кодирует образование особого белка – репрессора, соединяющегося с оператором и подавляющего функцию всего оперона (рис. 16).

Регуляция по типу индукции. Вещество, поступившее в клетку – лактоза является индуктором, оно соединяется с белком-репрессором лактозного оперона, переводит его в неактивную форму (инактивирует его), вследствие чего последний теряет способность подавлять функцию оперона. Оперон включается, и начинается транскрипция со структурных генов, синтезируются ферменты, расщепляющие лактозу. Как только лактоза в среде будет расщеплена, репрессор освобождается, переходит в активную форму, блокирует оператор, и работа структурных генов прекращается (рис. 17).

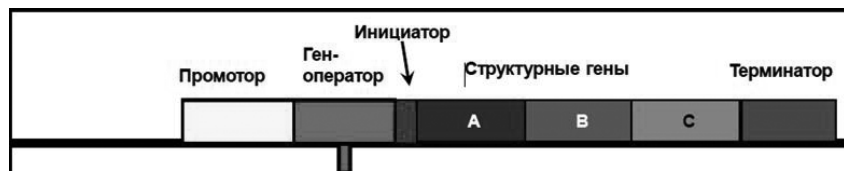


Рис. 16. Строение оперона.

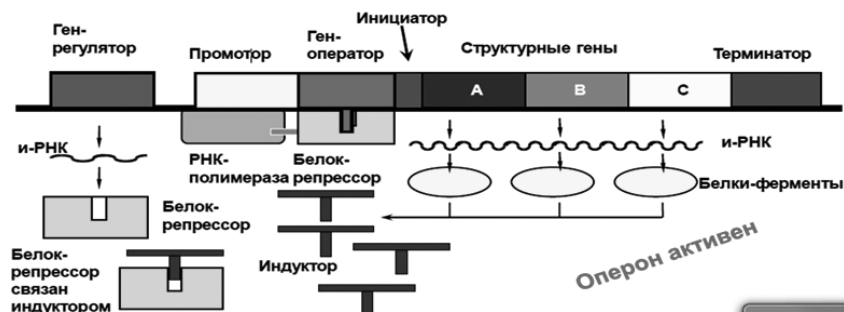


Рис. 17. Регуляция генной активности по типу индукции.

Регуляция по типу репрессии. Если в клетке в результате какой-то цепи реакций образуется конечный продукт в количестве большем, чем это необходимо, что может привести к нарушению обмена, то конечное вещество вступает в реакцию с белком-репрессором, переводит его в активное состояние, затем происходит присоединение репрессора к гену-оператору, тем самым выключается вся система, и синтез ферментов прекращается (рис. 18).

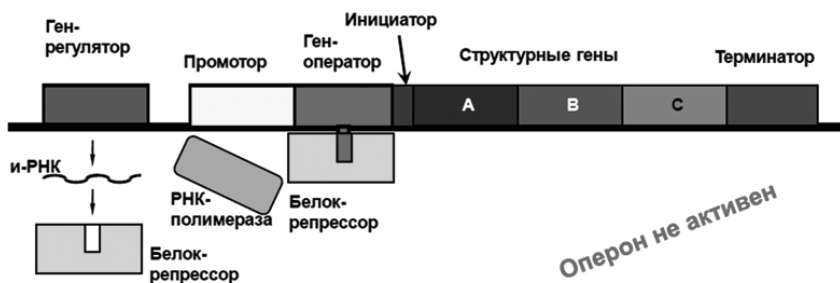


Рис. 18. Регуляция генной активности по типу репрессии.

У высших организмов генетический контроль и регуляция биосинтеза белков много сложнее, чем у микроорганизмов. Прежде всего, хотя геном одинаков в разных клетках и тканях организма, в них синтезируются разные белки (миозин – в мышечных клетках, пепсин – в клетках слизистой желудка, гемоглобин – в эритроцитах и т.д.). Это явление объясняется блокированием большей части генов в процессе дифференцировки, осуществляемым при участии гистонов и других белков хроматина. Помимо этого, имеет место также регуляция, связанная с индукцией ряда ферментов и других белков. Эта индукция у высших часто осуществляется на уровне всего организма при помощи гормонов, нервных импульсов и других механизмов.

2.8. Репарация ДНК.

Болезни, связанные с нарушением репарации

Репарация – функция клеток, заключающаяся в способности исправлять повреждения в молекулах ДНК (была обнаружена в 1949 г. А. Кельнером, Р. Дюльбекко и И.Ф. Ковалевым независимо друг от друга).

Фотореактивация или световая репарация. В результате УФ-облучения целостность молекул ДНК нарушается, так как в ней возникают димеры, т.е. сцепленные между собой соединения в области пиримидиновых оснований. Фотореактивация катализируется ферментом фотолизой, который активируется фотоном света и расщепляет димер на исходные составляющие.

Темновая или эксцизионная репарация. Осуществляется в пять этапов: 1 – нарушения узнаются специфическими белками; 2 – эндонуклеазы делают надрезы в поврежденной цепи; 3 – экзонуклеазы осуществляют вырезание поврежденного участка; 4 – синтез нового участка по принципу комплементарности взамен удаленного фраг-

мента, с помощью ДНК-полимеразы; 5 – ДНК-лигаза соединяет концы старой цепи и восстановленного участка.

С нарушением репаративных процессов в ДНК связано развитие некоторых заболеваний. **Пигментная ксеродерма** – наследственное заболевание кожи с повышенной чувствительностью к ультрафиолетовому облучению, проявляется в возрасте двух-трех лет. В результате мутации неактивны белки, репарирующие ДНК. Повреждения накапливаются и со временем приводят к раку кожи.

Синдром Блума – аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся телеангиэктатической эритемой лица, повышенной фоточувствительностью, задержкой роста. Культура лимфоцитов и фибробластов больных отличается высокой частотой хромосомных aberrаций и повышенной чувствительностью к УФ-облучению, отмечена недостаточность фермента ДНК-лигазы I.

Синдром Коккейна – наследственное заболевание с поражением кожи и ее придатков, органов зрения, слуха и нарушением репарации. Синдром обусловлен мутациями в генах, кодирующих белки, ответственные за эксцизионную репарацию. Ребенок внешне выглядит «стариком», волосы быстро седеют, повышенная фоточувствительность может стать причиной появления на лице пигментации. **Анемия Фанкони** – аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся поражением всех элементов костного мозга, наблюдается нарушение вырезания пиримидиновых димеров, а также репарации межцепочечных сшивок.

2.9. Генетическая инженерия

Генетическая инженерия – совокупность приемов, методов и технологий получения рекомбинантных РНК и ДНК, выделения генов из организма (клеток), осуществления манипуляций с генами и введения их в другие организмы. Основными направлениями генной инженерии являются: создание трансгенных растений и животных, разработка принципов генной терапии.

Генно-инженерные работы выполняются в несколько этапов:

1. Получается нужный ген, готовый для последующих процедур трансгеноза. Ген может быть выделен из естественных источников, синтезирован химически по имеющейся последовательности нуклеотидов, получен с помощью полимеразной цепной реакции или путем копирования ДНК на РНК-матрице с использованием обратной транскриптазы.

2. Подбирается вектор, обладающий всеми необходимыми характеристиками.

3. Вектор и клонированный ген обрабатываются одинаковыми рестриктазами.

4. Сшиваются вектор и встроенный ген с помощью ДНК-лигазы.

5. Вводится рекомбинантная конструкция из вектора и встроенного гена в клетки-мишени реципиента – осуществляется трансформация.

6. Проверяется наличие трансгена в клетках-мишенях.

2.10. Цитоплазматическая наследственность

Факторы наследственности, расположенные в клетке вне хромосом, получили название **плазмид**. Собственную ДНК имеют пластиды, митохондрии. Пластидная наследственность обнаружена у декоративных цветов львиного зева, ночной красавицы. У этих растений наряду с формами с зелеными листьями, существуют пестролистные формы. Это объясняется тем, что пятнистая форма содержит два типа пластид – белые и зеленые. Если они оба попадут в яйцеклетку, потомство будет пятнистым, если только зеленые – зеленым, если только белые – белым. Признак пестролистности передается по материнской линии.

В цитоплазме бактерий обнаружены автономно расположенные плазмиды, состоящие из кольцевых молекул ДНК. Выделяются три типа плазмид: содержащих половой фактор F, фактор R и плазмиды-колиценогены. Фактор R встречается у ряда патогенных бактерий, с ним связана устойчивость к ряду лекарственных средств. Эти плазмиды имеют ген образования конъюгационного мостика. Такие мостики образуются между кишечной палочкой, обитающей в кишечнике и патогенными бактериями, в результате чего фактор R может переходить от кишечной палочки к патогенным бактериям и обеспечивать резистентность к тем лекарствам, которые обычно для них губительны.

Каждая митохондрия обладает набором генов, отличающимся от ядерных.

Митохондриальная ДНК человека представляет собой двухцепочечную кольцевую молекулу, содержащую 16569 пар оснований. Доля митохондриальной ДНК от общего количества ДНК составляет 5%. Кольцевая ДНК митохондрий содержит информацию: о 22 молекулах тРНК, 2 – рРНК, 13 полипептидах – ферментах дыхательной цепи (рис. 19).

Митохондрии наследуются ребенком от матери с цитоплазмой овоцитов, следовательно, все дети больной женщины унаследуют заболевание независимо от пола. Пораженные девочки, выходя замуж,

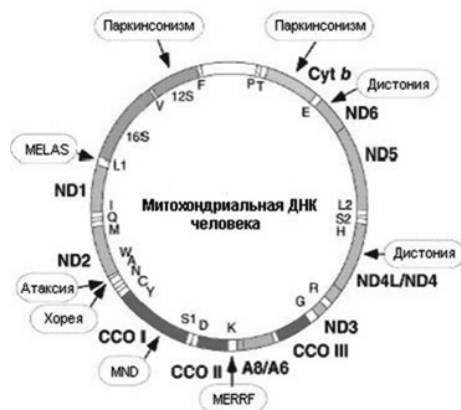


Рис. 19. Структура митохондриальной ДНК человека.

будут рожать только больных детей, в то время как у больных мужчин все дети будут здоровы. По митохондриальному типу наследуется атрофия зрительного нерва Лебера, митохондриальная миоэнцефалопатия, синдром Лея, болезнь Кернса-Сейро (около 10 заболеваний). Поскольку изменения митохондриального генома приводят к нарушению пируватдегидрогеназного комплекса, дефектам ферментов дыхательной цепи, β -окисления и цикла Кребса, в клинической картине данных заболеваний ведущими симптомами являются тяжелые поражения центральной нервной системы, органов зрения, сердца и мышц.

Тестовые задания к главе II

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. МОНОМЕРОМ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) нуклеотид
- 2) аминокислота
- 3) азотистое основание
- 4) белок
- 5) ген

2. В КЛЕТОЧНОМ ЦИКЛЕ ТРАНСКРИПЦИЯ ГЕНОВ ПРОИСХОДИТ

- 1) в интерфазе
- 2) в профазе
- 3) в метафазе

- 4) в анафазе
 - 5) на всех стадиях клеточного цикла
3. УРОВЕНЬ УПАКОВКИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЙ КОМПАКТИЗАЦИЮ ДНК В 50 РАЗ – ЭТО
- 1) нуклеосомный
 - 2) соленоидный
 - 3) петлевой
 - 4) хроматидный
4. ЯВЛЕНИЕ, ПРИ КОТОРОМ ВИРУСЫ, ПОКИДАЯ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ, ЗАХВАТЫВАЮТ С СОБОЙ ИХ ДНК И, ПЕРЕМЕЩАЯСЬ В НОВЫЕ КЛЕТКИ, ПЕРЕДАЮТ ИМ СВОЙСТВА ПРЕЖНИХ – ЭТО
- 1) трансформация
 - 2) репликация
 - 3) трансдукция
 - 4) транскрипция
5. БИОЛОГИЧЕСКИЙ КОД – ЭТО ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
- 1) азотистых оснований в гене
 - 2) нуклеотидов в ДНК
 - 3) аминокислот в белке
6. В МОЛЕКУЛАХ ДНК ЗАКОДИРОВАНА ИНФОРМАЦИЯ
- 1) о первичной структуре белков
 - 2) о составе молекулы АТФ
 - 3) о строении триплета
 - 4) о строении аминокислот
7. К ПУРИНОВЫМ ОСНОВАНИЯМ ОТНОСЯТСЯ
- 1) гуанин
 - 2) аденин
 - 3) цитозин
 - 4) тимин
 - 5) урацил
8. ДИАМЕТР НУКЛЕОСОМНОЙ НИТИ
- 1) 2 нм
 - 2) 10-13 нм

- 3) 25-30 нм
- 4) 300 нм

9. СВОЙСТВО ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА, ОПРЕДЕЛЯЮЩЕЕ СО-ОТВЕТСТВИЕ ОПРЕДЕЛЕННОГО КОДОНА ТОЛЬКО ОДНОЙ АМИНОКИСЛОТЕ – ЭТО

- 1) триплетность
- 2) неперекрываемость
- 3) универсальность
- 4) специфичность
- 5) избыточность

10. МОДИФИЦИРОВАНИЕ ПЕРВИЧНОГО ТРАНСКРИПТАТА М-РНК, УДАЛЕНИЕ ИЗ НЕГО НЕКОДИРУЮЩИХ УЧАСТКОВ СО СПЛАЙСИНГОМ КОДИРУЮЩИХ УЧАСТКОВ – ЭТО

- 1) репликация
- 2) репарация
- 3) трансляция
- 4) процессинг
- 5) транскрипция

11. ВЫРОЖДЕННОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА КОНСТАТИРУЕТСЯ, КОГДА

- 1) одна аминокислота кодируется тремя нуклеотидами
- 2) определенный кодон соответствует только одной аминокислоте
- 3) одной и той же аминокислоте соответствует несколько кодонов
- 4) один нуклеотид не может входить в состав двух триплетов

12. ПРОЦЕСС ПЕРЕПИСЫВАНИЯ ИНФОРМАЦИИ С МОЛЕКУЛ ДНК НА И-РНК С ПОМОЩЬЮ ФЕРМЕНТА РНК-ПОЛИМЕРАЗЫ ПО ПРИНЦИПУ КОМПЛЕМЕНТАРНОСТИ – ЭТО

- 1) трансформация
- 2) трансляция
- 3) процессинг
- 4) трансдукция
- 5) транскрипция
- 6) репликация

13. ФУНКЦИЯ ТОПОИЗОМЕРАЗЫ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В ТОМ, ЧТО ОНА

- 1) разрывает водородные связи между цепями ДНК в процессе репликации
 - 2) стабилизирует одну из цепей ДНК
 - 3) достраивает последовательность нуклеотидов
14. ФУНКЦИЯ ДНК-ПОЛИМЕРАЗЫ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В ТОМ, ЧТО ОНА
- 1) разрывает водородные связи между цепями ДНК в процессе репликации
 - 2) стабилизирует одну из цепей
 - 3) достраивает последовательность нуклеотидов
15. ФРАГМЕНТ ОКАЗАКИ – ЭТО
- 1) молекула РНК, синтезируемая в качестве затравки при репликации
 - 2) участок ДНК, синтезируемый при репликации между двумя РНК-затравками
 - 3) расстояние между двумя точками начала репликации на хромосоме
 - 4) фрагмент ДНК, получаемый после ее разрезания рестриктазами
16. В ХОДЕ ТРАНСЛЯЦИИ ВЫДЕЛЯЕТСЯ ФАЗА ЭЛОНГАЦИИ, КОТОРАЯ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ
- 1) связыванием РНК-полимеразы с промотором
 - 2) объединением двух субъединиц рибосомы на определенном участке м-РНК
 - 3) связыванием белка-репрессора с геном-оператором
 - 4) удлинением полипептидной цепи
 - 5) завершением синтеза полипептида
17. ФУНКЦИЯ ГЕНА-ОПЕРАТОРА ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В ТОМ, ЧТО ОН
- 1) несет информацию о продукте
 - 2) является единицей считывания генетической информации
 - 3) регулирует считывание информации со структурных генов
18. ПРИЧИНОЙ НЕИЗЛЕЧИМОЙ БОЛЕЗНИ – ПИГМЕНТНОЙ КСЕРОДЕРМЫ – ЯВЛЯЕТСЯ НАРУШЕНИЕ ПРОЦЕССА
- 1) репликации
 - 2) трансляции
 - 3) процессинга

- 4) транскрипции
- 5) репарации

19. УНИКАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ НУКЛЕОТИДОВ
ИМЕЮТ

- 1) 100 копий
- 2) 100 000 копий
- 3) 100 000 – 1 000 000 копий

20. ФУНКЦИЯ ВЕКТОРА В ГЕННОЙ ИНЖЕНЕРИИ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ

- 1) в переносе аминокислот
- 2) в синтезе гена с заданной структурой
- 3) в переносе гена из одной клетки в другую
- 4) в переносе молекул нуклеиновой кислоты

ИЗМЕНЧИВОСТЬ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В ЭВОЛЮЦИИ

Изменчивость – это способность организма приобретать новые признаки в процессе жизни. В результате изменчивости в процессе эволюции возникают разные формы организмов, которые могут существовать на одном и том же пространстве (вследствие разнообразия потребностей). Это доказал великий английский натуралист Чарлз Роберт Дарвин (1809-1882). В начале XX в. немецкий зоолог В. Хэкер выделил направление генетики, посвященное изучению связей и взаимоотношений между генотипами и фенотипами и анализу их изменчивости, и назвал его **феногенетикой**.

Изменчивость может быть **фенотипической** (определенная изменчивость по Дарвину) и **генотипической** (неопределенная изменчивость по Дарвину). Фенотипическая изменчивость, в свою очередь, подразделяется на модификационную и случайную. Генотипическая изменчивость представлена комбинативной и мутационной, причем генотипическая изменчивость неизмеримо обширнее фенотипической.

3.1. Модификационная и случайная изменчивость

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

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

Н.В. Тимофеев-Ресовский – крупный советский генетик предложил для оценки фенотипической изменчивости два параметра: пенетрантность и экспрессивность. **Пенетрантность** отражает частоту фенотипического проявления имеющейся в генотипе информации. Она соответствует проценту особей, у которых доминантный аллель гена проявился в признаке, по отношению ко всем носителям этого аллеля. **Экспрессивность** характеризует степень выраженности признака и зависит от дозы соответствующего аллеля гена при моногенном наследовании или от суммарной дозы доминантных аллелей генов при полигенном наследовании, а также от факторов среды. Примером может служить интенсивность пигментации кожи человека, увеличивающаяся при возрастании числа доминантных аллелей в системе полигенов от 0 до 8. Факторы среды влияют на экспрессивность признака, т.к. пигментация кожи усиливается при действии ультрафиолетового облучения.

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

В развитии фенокопий играют роль самые разные факторы среды – климатические, физические, химические и биологические. Некоторые инфекционные болезни (краснуха, токсоплазмоз), которые перенесла

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

Особую группу модификаций составляют **длительные модификации**. Эти изменения возникают под влиянием внешних условий и наблюдаются на протяжении нескольких поколений. При воздействии высокой или низкой температуры на куколок колорадского картофельного жука окраска взрослых животных изменяется. Этот признак держится в нескольких поколениях, а затем возвращается прежняя окраска. Указанный признак передается потомкам лишь при воздействии температуры на женские особи и не передается, если влиянию фактора подвергались только самцы. Длительные модификации наследуются по типу цитоплазматической наследственности. Под влиянием внешнего фактора происходят изменения в тех частях цитоплазмы, которые затем могут ауторепродуцироваться.

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

3.2. Комбинативная изменчивость

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

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

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

К комбинативной изменчивости примыкает явление гетерозиса. **Гетерозис** – видоизменение, или «гибридная сила», может наблюдаться между представителями различных видов или сортов. Проявляется он в форме повышенной жизнеспособности, увеличения роста и других особенностей у гибридов. Ярко выражен гетерозис у кукурузы – одной из самых урожайных культур мира. Существует несколько гипотез, объясняющих причины гетерозиса. Согласно одной из них, у гибридов увеличивается число доминантных генов, влияющих на развитие благоприятного признака. По другой гипотезе, в ряде аллелей гетерозиготы имеют более выраженные признаки, чем доминантные гомозиготы.

3.3. Мутационная изменчивость. Классификация мутаций

Открытие прерывистых, внезапных, наследственных ненаправленных изменений – мутаций (от лат. *mutation* – изменение), распределе-

ние которых носит чисто случайный характер, послужило толчком для еще более бурного развития классической генетики в начале XX века.

Мутация – изменение структурной организации, количества и/или функционирования наследственного материала и синтезируемых им белков. Это понятие впервые предложил Хуго де Фриз в 1901-1903 гг. в своей работе «Мутационная теория», где описал основные свойства мутаций. Мутации возникают внезапно, скачкообразно, что иногда резко отличает организм от исходной формы. Известны мутации у всех классов животных, растений и вирусов. Существует много мутаций и у человека. Именно мутациями обусловлен полиморфизм человеческих популяций: различная пигментация кожи, волос, окраска глаз, форма носа, ушей, подбородка. В результате мутаций появляются и наследственные аномалии в строении тела, и наследственные болезни человека. С мутационной изменчивостью связана эволюция – процесс образования новых видов, сортов и пород.

Классификация мутаций.

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

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

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

IV. По локализации в клетке: **ядерные и цитоплазматические.**

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

VI. Классификация мутаций в зависимости от их фенотипического эффекта: а) **аморфные мутации** – это состояние, при котором признак, контролируемый патологическим аллелем, не проявляется так как патологический аллель не активен по сравнению с нормальным аллелем. К таким мутациям относятся ген альбинизма (11q14.1) и около 3000 аутосомно-рецессивных заболеваний; б) **антиморфные мутации** – значение признака, контролируемого патологическим аллелем, противоположно значению признака, контролируемого нормальным аллелем. К таким мутациям относятся гены около 5-6 тыс. аутосомно-доминантных заболеваний; в) **гиперморфные мутации** – признак, контролируемый патологическим аллелем, выражен сильнее признака, контролируемого нормальным аллелем. Среди этих заболеваний: анемия Фанкони, пигментная ксеродерма, синдром Блума, многие формы рака и др. При этом частота рака у гетерозиготных носителей генов этих заболеваний в 3-5 раз выше, чем в норме, а у самих больных (гомозигот по этим генам) частота рака в десятки раз выше, чем в норме; г) **гипоморфные мутации** – проявление признака, контролируемого патологическим аллелем, ослаблено по сравнению с признаком, контролируемым нормальным аллелем. К таким мутациям относятся мутации генов синтеза пигментов, а также более 3000 форм аутосомно-рецессивных заболеваний; д) **неоморфные мутации** – признак, контролируемый патологическим аллелем, будет иного (нового) качества по сравнению с признаком, контролируемым нормальным аллелем. Пример: синтез новых иммуноглобулинов в ответ на проникновение в организм чужеродных антигенов.

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

3.4. Геномная изменчивость

Гаплоидный набор хромосом, а также совокупность генов, находящихся в гаплоидном наборе хромосом, названы геномом. Мутации,

связанные с изменением числа хромосом, называются геномными. К ним относятся полиплоидия и гетероплоидия (анеуплоидия).

Полиплоидия – увеличение диплоидного числа хромосом путем добавления целых хромосомных наборов в результате нарушения мейоза. Вспомним, что половые клетки имеют гаплоидный набор хромосом, а для зигот и всех соматических клеток характерен диплоидный набор. У полиплоидных форм отмечается увеличение числа хромосом, кратное гаплоидному набору: $3n$ – триплоид, $4n$ – тетраплоид, $5n$ – пентаплоид, $6n$ – гексаплоид и т.д. Полиплоидия, которая может быть естественной и искусственной, придает особым новым свойства и качества. Благодаря гетерозису полиплоиды представляют выдающийся интерес для сельскохозяйственной практики. Овладение методом направленного увеличения наборов хромосом открывает широкие практические перспективы. Культурные растения в своем большинстве – полиплоиды, т.е. эволюция ряда цветковых растений шла путем полиплоидизации. Наибольшее число полиплоидных видов у хризантем: исходная форма в гаплоидном наборе имеет 9 хромосом. Встречаются виды хризантем с 18 ($2n$), 36, 54 и т.д. до вида со 198 хромосомами. У последнего вида исходный гаплоидный набор повторяется 22 раза ($22n$). Полиплоидными растениями являются: ячмень, яблоня, груша, клубника, картофель и т.д. Полиплоидные формы фенотипически отличаются от диплоидных: вместе с изменением числа хромосом изменяются и наследственные свойства. У полиплоидов клетки обычно крупные, иногда растения имеют гигантские размеры. Такое увеличение размеров обусловлено явлением гетерозиса. Полиплоиды более стойкие к неблагоприятным факторам, поэтому на севере и в горах многие виды растений – полиплоиды. В селекционной практике, с целью получения полиплоидов, растения подвергаются действию критических температур, ионизирующей радиации, химических агентов. Пионером в этом отношении был русский ботаник И.И. Герасимов. Воздействуя на делящиеся клетки спорогиры различной температурой и наркотиками, он получил полиплоидные формы. Наибольшей популярностью из химических веществ пользуется алколоид колхицин. Он блокирует образование нитей веретена деления при митозе, что способствует образованию полиплоидов.

Среди животных как в естественных, так и в искусственных условиях, полиплоидия наблюдается сравнительно редко. У гермафродитных животных и животных, размножающихся партеногенетическим путем, описаны случаи полиплоидии. Например, у до-

ждевых червей встречаются ряды $1n$, $2n$, $3n$ и более. По-видимому, возникновение полиплоидов у раздельнополых животных и двудомных растений затруднено наличием хромосомного определения пола. Однако и среди раздельнополых животных встречаются случаи, хотя и относительно более редкие, полиплоидии. Так, кариотип рыжего таракана состоит из 24 хромосом, а черного, более крупного таракана – 48 хромосом. Известны полиплоиды у шелкопряда, рыб и ящериц.

Различают две формы полиплоидии. Возникающие в результате умножения хромосом одного генома, называются **автоплоидными**. Автоплоиды обладают пониженной плодовитостью, так как при гаметогенезе у них развиваются половые клетки с несбалансированным числом хромосом. Это происходит в результате нарушения мейоза, когда в профазе I, кроме бивалентов, образуются пол- и униваленты. Но и те половые клетки, которые оказываются жизнеспособными, при оплодотворении дают потомков с резко измененным расщеплением. **Аллоплоидией** называется явление, возникающее на основе увеличения числа хромосом генома гибрида, получившегося в результате скрещивания разных видов. Генетик Г.Д. Карпеченко создал аллоплоидный гибрид редьки и капусты. Каждый вид имеет 18 хромосом, а гибрид – 36, т.е. является аллотетраплоидом. При отдаленной гибридизации наблюдается бесплодие, так как образующиеся их генеративные клетки не имеют гомологичных хромосом для конъюгации и получаются нежизнеспособные гаметы, они гибнут при первом же делении.

Гетероплоидия. В результате нарушения митоза и мейоза число хромосом может изменяться, увеличиваться или уменьшаться на одну или несколько хромосом, становиться некратным гаплоидному набору. Формы гетероплоидии: трисомия, моносомия, нулисомия. Явление, когда какая-либо из хромосом, вместо того чтобы быть парной, оказывается в тройном числе, называется **трисомией**. Если наблюдается трисомия по одной паре хромосом, то такой организм называется трисомиком и его хромосомный набор $2n+1$. Трисомия может быть по любой из хромосом и даже по нескольким. Феномен трисомии впервые описали Блексли и Беллинг у дурмана. Все типы трисомиков отличаются как друг от друга, так и от нормальной диплоидной формы. Это служит доказательством того, что хромосомы имеют прямое отношение к явлениям наследственности. Трисомики чаще всего нежизнеспособны, либо с пониженной жизнеспособностью. Известна трисомия у многих растений, а также животных

и человека. Синдром Дауна – трисомия по 21 паре хромосом (46+1), синдром Патау – трисомия по 13-15 паре хромосом, синдром Эдвардса – трисомия по 16-18 паре хромосом, а также по половым хромосомам: XXX, XXU, XUУ.

Явление, противоположное трисомии, т.е. утрата одной хромосомы из пары в диплоидном наборе, называется **моносомией**, организм – моносомиком, его генетическая формула $2n-1$. Моносомики тоже отличаются пониженной жизнеспособностью. Моносомиками могут быть женщины с синдромом Шерешевского–Тернера.

Если из диплоидного набора выпадают обе гомологичные хромосомы, организм называется **нулисомиком**. Он обычно нежизнеспособен. Чем больше нарушение, тем ниже жизнеспособность. У человека несбалансированность набора хромосом влечет за собой болезненные состояния, известные как хромосомные болезни.

3.5. Хромосомные aberrации

Они возникают в результате перестройки хромосом и считаются следствием разрыва хромосомы, приводящего к образованию фрагментов, которые в дальнейшем воссоединяются, но при этом нормальное строение хромосомы не восстанавливается. Различают две большие группы хромосомных мутаций: внутрихромосомные и межхромосомные. Внутрихромосомные мутации – это aberrации в пределах одной хромосомы. Различают три основных типа хромосомных aberrаций: нехватки (делеции), удвоения (дупликации), инверсии. **Нехватки (делеции, дефишенси)** происходят вследствие потери хромосомой того или иного участка. Нехватки в средней части хромосомы называют **делециями**. Потеря концевой участка хромосомы – дефишенси. Отсутствие значительной части хромосомы приводит организм к гибели, утрата незначительных участков вызывает изменение наследственных свойств. Делеция короткого плеча 5-й хромосомы известна как синдром кошачьего крика. **Удвоения (дупликации)** связаны с включением лишнего, дублирующего участка хромосомы. Это также ведет к появлению новых признаков. **Инверсии** наблюдаются при разрыве хромосомы и перевороте оторвавшегося участка на 180° . Если разрыв произошел в одном месте, оторвавшийся фрагмент прикрепляется к хромосоме противоположным концом, если же в двух местах, то средний фрагмент, перевернувшись, прикрепляется к местам разрыва, но другими концами. Инверсии широко распространены у дрозофилы. Межхромосомные мутации или мутации перестройки представлены трансло-

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

3.6. Генные мутации или трансгенации

Они затрагивают структуру самого гена. Мутации могут менять участки молекулы ДНК различной длины. Мутон – наименьший участок, изменение которого приводит к появлению мутации. Его может составлять только одна пара нуклеотидов. Нарушение последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК обуславливает изменение в последовательности триплетов и в конечном итоге – программу синтеза белка. Повреждения в структуре ДНК приводят к мутациям только тогда, когда неосуществляется репарация.

Точковая (генная) мутация может заключаться:

- 1) в замене основания в кодоне, это так называемая **миссенс-мутация** – замена нуклеотида в кодирующей части гена, приводящая к замене аминокислоты в полипептиде;
- 2) в изменении кодонов, которое приведет к остановке считывания информации – **нонсенс-мутация**, – замена нуклеотида в кодирующей части приводит к образованию кодона-терминатора (стоп-кодона) и прекращению трансляции;

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

Среди точковых мутаций выделены мутации первого и второго типов. Первый тип – **мутации транскрипции** (мутации в области промотора; сплайсинга мРНК; полиаденилирования; мутации кэп-сайта; мутации (делеции) энхансеров). Второй тип мутаций – **мутации трансляции** (мутации кодона инициации транскрипции или индикаторного кодона (АУГ); мутации в терминирующих кодонах – ТАА, ТАГ и ТГА; молчащая (нейтральная) мутация; нулевая мутация; регуляторная мутация).

По типу молекулярных изменений выделяются: 1) делеции – происходит утрата сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до целых генов; 2) инверсии – поворот на 180° сегмента ДНК размерами от двух нуклеотидов до фрагмента, включающего несколько генов; 3) инсерции – вставка фрагмента ДНК размером от одного нуклеотида до целого гена. Именно генные мутации обуславливают развитие большинства наследственных форм патологии. Болезни, вызванные генными мутациями, называют генными (моногенными или болезнями обмена веществ). Типичными генными мутациями являются альбинизм, муковисцидоз, гемохроматоз, фенилкетонурия, адреногенитальный синдром и др. Появление мутации для каждого генного локуса – событие редкое. Различные аллели имеют неодинаковую частоту мутирования. Для каждой аллели частота мутирования постоянна и колеблется в пределах 10^{-5} - 10^{-7} . Однако ввиду огромного числа генов у каждого организма мутации довольно часты.

3.7. Значение изменчивости в эволюции

В природе не существует полного и точного единообразия, нет двух абсолютно идентичных особей внутри любого биологического вида. Даже генетически равноценные однояйцевые близнецы отличаются друг от друга фенотипически. Внутри каждого вида, будь то микроорганизм, гриб, растение, животное или человек, встречаются неисчерпаемая изменчивость всех морфофизиологических, биохимических, экологических особенностей, отличия по всем признакам как качественным, так и количественным. Такая всеобщая изменчивость, определяемая первично генетически (комбинативная изменчивость) приводит к тому, что каждая особь любого вида, размножающегося половым путем, оказывается генетически уникальной. В процессе онтогенеза появляются мутации, изменяются частоты генов, происходит отбор. Все это при-

водит к возникновению новых признаков и свойств. Мутации могут накапливаться, повышать свою концентрацию в популяциях, а также появляться вновь и вновь с определенной частотой. Если такие мутации захватывают в той или иной степени жизненно важные свойства организма, то они играют значительную роль в эволюционном процессе, становясь элементарным материалом для эволюции.

3.8. Мутагенез и антимутагенез

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

Общие свойства мутагенов:

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

Химический мутагенез впервые целенаправленно начал изучать В.В. Сахаров в 1931 году на дрозофиле. Некоторые химические мутагены усиливают мутационный процесс в сотни раз по сравнению со спонтанным: они называются супермутагенами, т.е. оказывают сверхмутагенное действие. Химические мутагены используются для получения мутантных форм плесневых грибов, актиномицетов, бактерий, вырабатывающих в большом количестве пенициллин, стрептомицин и другие антибиотики. Этот факт свидетельствует о том, что и в естественных условиях подобные факторы могут служить причиной появления спонтанных мутаций. Есть необходимость изучения мутагенного действия новых фармакологических веществ и других химических соединений, которые все шире используются в медицине.

Радиоактивным мутагенезом генетики начали заниматься в 20-х годах прошлого столетия. Индуцированные мутации, вызванные облучением, впервые получены советскими учеными Г.А. Надсоном и Г.С. Филипповым, которые в 1925 году наблюдали мутационный эффект на дрожжах после воздействия на них ионизирующей радиацией. Для искусственных мутаций используются гамма-лучи, источни-

ком которых в лабораториях может являться радиоактивный кобальт. Для индуцированных мутаций применяются нейтроны, обладающие большой проникающей способностью. Физические методы мутагенеза применяют для получения ценных в хозяйственном отношении сортов культурных растений. Работы в этой области переросли в одну из наук – радиационную биологию, имеющую большое практическое применение. В сельском хозяйстве благодаря мутациям получены высокоурожайные растения. Радиационная генетика приобретает значение в изучении, освоении космических пространств.

Одним из самых опасных последствий облучения является образование свободных радикалов OH или HO_2 из находящейся в тканях воды. Эти радикалы обладают высокой реактивной способностью и могут расщеплять органические вещества, в том числе нуклеиновые кислоты.

Научным комитетом ООН по радиации установлено, что для человека дозой рентгеновых и гамма-лучей, удваивающих количество естественных мутаций, считается доза 0,5-1,5 Гр. (50-150 рад).

Биологический мутагенез генетики начали изучать несколько позже, хотя мутагенное действие некоторых вирусов (краснухи) и простейших (токсоплазмы) известны давно. К биологическим мутагенам относятся вирусы (кори, гриппа, цитомегаловирус) и токсины ряда организмов, особенно плесневых грибов.

Антимутагены (протекторы) – соединения, нейтрализующие сам мутаген или снимающие поражения с молекулы ДНК, вызванные мутагенами. Например, после введения цистеина в организм мышей, они способны перенести смертельную дозу радиации. Известно около 30 протекторов, которые снижают эффекты радиации, но также могут быть использованы и от химических мутагенов. Это гистамин, глутатион, серотонин, резерпин и др. Антимутагенными свойствами обладает и ряд витаминов. Предполагают, что некоторые антимутагены можно использовать в качестве пищевых добавок и антимутагенных лекарств.

Антимутагены можно разделить на три группы:

1. Блокирующие действие автомутагенов, естественно возникающих в клетках в процессе метаболизма (антиавтомутагены), например, фермент каталаза, который разрушает обладающую мутагенным действием перекись водорода. Эти антимутагены обеспечивают сохранение определенного уровня спонтанных мутаций.

2. Снижающие действие внешних, искусственных физических или химических мутагенов. Такими антимутагенами могут быть сульфгидрильные соединения, некоторые спирты, углекислые соли и др. соединения, которые могут разрушать мутагены, действовать как восстановители и т.д.

3. Ферментные системы, воздействующие непосредственно на уровне наследственных структур, т.е. «исправляющие» поврежденные мутагеном участки хромосом.

3.9. Гомологические ряды в наследственной изменчивости

Мутирование происходит в различных направлениях. Это многообразно подчиняется определенной закономерности, обнаруженной в 1920 году Н.И. Вавиловым. При сравнении признаков различных сортов культурных растений и близких к ним дикорастущих видов обнаружилось много общих наследственных изменений. Это позволило Н.И. Вавилову сформулировать **закон гомологических рядов в наследственной изменчивости**: «Виды и роды, генетически близкие, характеризуются сходными рядами наследственной изменчивости с такой правильностью, что зная ряд форм в пределах одного вида, можно предвидеть существование параллельных форм у других видов и родов». У колосовых злаков – мягкой и твердой пшеницы и ячменя – известны формы с длинными и короткими остями, вздутиями вместо остей, безостые. У пшеницы, ячменя, овса встречаются три основные окраски колоса – белая, красная и черная. Н.И. Вавилов указал, что гомологические ряды часто выходят за пределы родов и даже семейств. Короткопалость отмечена у представителей многих отрядов млекопитающих: у крупного рогатого скота, овец, собак, человека. Альбинизм наблюдается во всех классах позвоночных животных. Закон гомологических рядов позволяет предвидеть возможность появления мутаций, еще не известных науке, которые могут использоваться в селекции для создания новых ценных для хозяйства форм.

Закон гомологических рядов в наследственной изменчивости имеет прямое отношение к изучению наследственных болезней человека. Согласно закону Вавилова, мутации, аналогичные болезням человека, должны встречаться у животных. Мутации, обнаруженные у животных, могут служить моделями наследственных болезней человека. У собак наблюдается гемофилия, сцепленная с полом. Альбинизм отмечается у грызунов, кошек, собак, у ряда птиц. Моделями для изучения мышечной дистрофии могут служить мыши, крупный рогатый скот, лошади; эпилепсии – кролики, крысы, мыши; аномалий в строении глаза – грызуны, собаки, свиньи. Наследственная глухота существует у морских свинок, мышей и собак. Пороки развития в строении лица, гомологичные «заячьей губе» и «волчьей пасти», бывают у мышей, собак и свиней. Кроме уже известных мутаций, путем воздействия мутагенных факторов можно получить у лабораторных животных много

новых аномалий, сходных с теми, которые бывают у человека, что позволит разрабатывать методы лечения этих заболеваний.

Тестовые задания к главе III

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ХАРАКТЕРИСТИКА МОДИФИКАЦИЙ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В ТОМ, ЧТО ОНИ
 - 1) не передаются по наследству
 - 2) носят приспособительный характер
 - 3) носят индивидуальный характер
 - 4) стойкие

2. ГРАНИЦЫ ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ – ЭТО
 - 1) вариационный ряд
 - 2) вариационная кривая
 - 3) норма реакции

3. УВЕЛИЧЕНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ В КРОВИ ПРИ НЕДОСТАТКЕ КИСЛОРОДА – ПРИМЕР ЯВЛЕНИЯ
 - 1) мутации
 - 2) генокопии
 - 3) фенокопии
 - 4) модификации

4. ХАРАКТЕРИСТИКА МУТАЦИЙ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В ТОМ, ЧТО ОНИ
 - 1) адекватны условиям среды
 - 2) передаются по наследству
 - 3) носят индивидуальный характер
 - 4) кратковременные

5. ЯВЛЕНИЕ ИЗМЕНЧИВОСТИ ЧИСЛА ХРОМОСОМ, КРАТНОЕ ГАПЛОИДНОМУ НАБОРУ – ЭТО
 - 1) полиплоидия
 - 2) анеуплоидия
 - 3) трисомия
 - 4) нулисомия

6. ВИДЫ ГЕННЫХ МУТАЦИЙ – ЭТО

- 1) анеуплоидия
 - 2) выпадение нуклеотида в гене
 - 3) утрата хромосомой какого-либо участка
 - 4) перенос фрагмента с несколькими генами в другую хромосому
7. ДЕЛЕНИЕ МУТАЦИЙ ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ В КЛЕТКЕ ПРОИСХОДИТ
- 1) на ядерные
 - 2) на цитоплазматические
 - 3) на геномные
 - 4) на генные
8. МУТАЦИИ, ЗАТРАГИВАЮЩИЕ ТОЛЬКО ПОЛОВЫЕ КЛЕТКИ – ЭТО
- 1) соматические
 - 2) генные
 - 3) генеративные
 - 4) хромосомные
9. ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ ГЕНА ЛЕЖАТ В ОСНОВЕ
- 1) комбинативной изменчивости
 - 2) модификационной изменчивости
 - 3) мутационной изменчивости
 - 4) полиплоидии
10. К ГЕНОТИПИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ ОТНОСЯТСЯ
- 1) изменения окраски шерсти у зайца зимой
 - 2) появления коротконогих овец в одном стаде
 - 3) различия в форме надводных и подводных листьев у водного лютика
 - 4) различия в размерах и форме листьев у растений разных видов
11. ВИДЫ ГЕНОМНЫХ МУТАЦИЙ – ЭТО
- 1) инверсия
 - 2) транслокация
 - 3) трисомия
 - 4) нулисомия
 - 5) делеция
 - 6) полиплоидия
12. ВИДЫ ХРОМОСОМНЫХ АББЕРАЦИЙ – ЭТО

- 1) делеция участка хромосомы
- 2) инверсия
- 3) дупликация
- 4) транслокация
- 5) вставка нуклеотида

13. ПРИМЕРЫ ПОЛИПЛОИДИЙ У ЧЕЛОВЕКА – ЭТО

- 1) синдром Дауна
- 2) триплоидия
- 3) тетраплоидия
- 4) синдром кошачьего крика
- 5) синдром Шерешевского-Тернера
- 6) синдром Патау

14. ПРИМЕРЫ ГЕТЕРОПЛОИДИЙ У ЧЕЛОВЕКА – ЭТО

- 1) синдром Дауна
- 2) триплоидия
- 3) синдром Шерешевского-Тернера
- 4) синдром кошачьего крика
- 5) Филадельфийская болезнь

15. ПОВОРОТ УЧАСТКА ХРОМОСОМЫ НА 180° И ПРИКРЕПЛЕНИЕ ПРОТИВОПОЛОЖНЫМИ КОНЦАМИ – ЭТО

- 1) транслокация
- 2) дупликация
- 3) делеция
- 4) инверсия

16. РЕЦИПРОКНАЯ ТРАНСЛОКАЦИЯ – ЭТО

- 1) присоединение фрагмента к своей хромосоме, но в новом месте
- 2) две негомологичные структуры объединяются в одну
- 3) две поврежденные негомологичные хромосомы взаимно обмениваются оторвавшимися участками

17. НОНСЕНС-МУТАЦИЯ – ЭТО

- 1) замена основания в кодоне, приводящая к замене аминокислоты в полипептиде
- 2) изменение кодонов с образованием стоп-кодона и прекращением трансляции
- 3) сдвиг рамки считывания

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

4.1. Задачи на взаимодействие аллельных генов

Задача №1

Болезнь Вильсона (нарушение обмена меди) наследуется как аутосомный рецессивный признак. Какова вероятность рождения больных детей в семье, где один из супругов страдает анализируемым заболеванием, а другой здоров? Здоровы были также его родители, братья, сестры. Какими законами генетики пользовались? Назовите тип взаимодействия между аллельными генами.

Задача №2

Доминантный ген Д обуславливает появление у человека голубых склер. Голубые склеры сами по себе – безвредный признак, но вместе с ними у человека развивается глухота и хрупкость костей. Мужчина с голубыми склерами женился на женщине с нормальными склерами. Какова вероятность рождения у них нормальных детей и с указанными пороками? Какими законами генетики пользовались? Назовите тип взаимодействия между аллельными генами.

Задача №3

Родители Rh^+ по системе Rh имеют II и III группы крови по системе ABO. У них родился ребенок с I группой крови и Rh^- . Какова вероятность рождения следующего ребенка Rh^- с I группой крови? Какими законами генетики пользовались? Назовите тип взаимодействия между аллельными генами.

Задача №4

Рыжеволосый (доминантный признак) и без веснушек мужчина и русоволосая женщина с веснушками (доминантный признак) имеют пятерых детей. Определите вероятность рождения у таких родителей детей с рыжими волосами и веснушками и не рыжих без веснушек. Какими законами генетики пользовались? Назовите тип взаимодействия между аллельными генами.

Задача №5

Полидактилия (шестипалость), близорукость и отсутствие малых коренных зубов передаются как доминантные аутосомные признаки. Какова вероятность рождения детей без аномалии в семье, где оба

родителя страдают тремя недостатками, но гетерозиготны по всем трем признакам? Какими законами генетики пользовались при решении задачи? Назовите тип взаимодействия между аллельными генами.

4.2. Задачи на взаимодействие неаллельных генов

Задача 1

При скрещивании желтоплодной тыквы с белой тыквой все потомство имело белые плоды. При скрещивании гибридов между собой в потомстве было получено расщепление: с белыми плодами – 204 особи, с желтыми плодами – 53 особи, с зелеными плодами – 17 растений. Определить генотипы родителей и потомков. Назовите тип взаимодействия неаллельных генов.

Задача №2

Так называемый бомбейский феномен состоит в том, что в семье, где отец имел II-группу крови, а мать III, родилась девочка с I группой крови. Она вышла, замуж за мужчину со II-группой крови, и у них родились две девочки: первая – с IV, вторая – с I группой крови. Появление в третьем поколении девочки с IV группой крови от матери с I группой крови вызвало недоумение. Однако в литературе было описано еще несколько подобных случаев. По сообщению В. Маккьюсика, некоторые генетики склонны объяснить это явление редким рецессивным эпистатическим геном, способным подавлять действие генов, определяющих группу крови A и B. Принимая эту гипотезу: а) установите вероятные генотипы всех трех поколений, описанных в бомбейском феномене; б) определите вероятность рождения детей с I группой крови в семье первой дочери из третьего поколения, если она выйдет замуж за того же по генотипу мужчину, как она сама; в) определите вероятные группы крови у детей в семье второй дочери из третьего поколения, если она выйдет замуж за мужчину с IV группой крови, но гетерозиготного по редкому эпистатическому гену. Назовите тип взаимодействия неаллельных генов.

Задача №3

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

Б. Зоопарк прислал заказ на белых попугайчиков. Однако скрещивание имеющихся на ферме зеленых и голубых особей не давало белых попугайчиков. Определить генотипы имеющихся на ферме птиц. Назовите тип взаимодействия неаллельных генов.

Задача №4

Рост человека контролируется несколькими парами несцепленных генов. Которые взаимодействуют по типу полимерии. Если пренебречь факторами среды и условно ограничиться лишь тремя парами генов (Ш. Ауэрбах, 1969), то можно допустить, что в какой-то популяции самые низкорослые люди имеют все рецессивные гены и рост 150 см, самые высокие – все доминантные гены и рост 180 см. А) определите рост людей, гетерозиготных по всем трем парам генов роста. Б) низкорослая женщина вышла замуж за мужчину среднего роста. У них было четверо детей, которые имели рост 165 см, 160 см, 155 см и 150 см. Определите генотипы родителей и их рост. Назовите тип взаимодействия неаллельных генов.

Задача №5

При скрещивании сортов перца с желтыми и коричневыми плодами, в первом поколении получены растения с красными плодами. При скрещивании гибридов первого поколения между собой получено 322 растения: 182 с красными, 59 с коричневыми, 20 с зелеными и 61 с желтыми плодами. Составьте схему решения задачи. Назовите тип взаимодействия неаллельных генов.

4.3. Задачи на сцепленное с полом наследование

Задача №1

Селекционеры в некоторых случаях могут определить пол только что вылупившихся цыплят. При каких генотипах родительских форм это можно сделать, если известно, что гены золотистого (коричневого) и серебристого (белого) оперения расположены в X-хромосоме, и ген золотистого оперения рецессивен по отношению к серебристому? Не забудьте, что у кур гетерогаметным полом является женский.

Задача №2

Гипоплазия эмали наследуется как сцепленный с X-хромосомой доминантный признак. В семье, где оба родителя страдали отмеченной аномалией, родился сын с нормальными зубами. Каким будет их второй сын?

Задача №3

Кареглазая женщина, обладающая нормальным зрением, отец которой имел голубые глаза и страдал цветовой слепотой, выходит за-

муж за голубоглазого мужчину, имеющего нормальное зрение. Какого потомства можно ожидать от этой пары, если известно, что ген карих глаз наследуется как аутосомно-доминантный признак, а ген цветовой слепоты – рецессивный и сцепленный с X-хромосомой? Определите вероятность рождения в этой семье голубоглазого ребенка с дальтонизмом.

Задача №4

Гипертрихоз наследуется как сцепленный с Y-хромосомой признак, который проявляется лишь к 17 годам жизни. Одна из форм ретинита (ночная слепота) наследуется как рецессивный, сцепленный с X-хромосомой признак. В семье, где женщина по обоим признакам здорова, а муж является обладателем только гипертрихоза, родился мальчик с ретинитом. Определить вероятность проявления у этого мальчика гипертрихоза. Определить вероятность рождения в этой семье здоровых детей. Какого они будут пола?

Задача №5

Мужчина, страдающий дальтонизмом и глухой, женился на женщине с нормальным зрением и хорошо слышащей. У них родился сын глухой и дальтоник и дочь – дальтоник с хорошим слухом. Определите вероятность рождения в этой семье дочери с обеими аномалиями, если известно, что дальтонизм передается как рецессивный, сцепленный с X-хромосомой признак, а глухота – рецессивно-аутосомный признак.

4.4. Задачи на сцепление генов

Задача №1

У перца красная окраска плода доминирует над зеленой, а высокий рост стебля – над карликовым. Гены, определяющие окраску плода и высоту стебля, лежат в одной хромосоме, расстояние между их локусами 40 морганид. Скрещено гетерозиготное по обоим признакам растение с карликовым с зеленой окраской плода. Какое потомство и в каком соотношении можно ожидать от этого скрещивания?

Задача №2

У мух дрозофил признаки окраски тела и формы крыльев сцеплены. Темная окраска тела рецессивна по отношению к серой окраске, короткие крылья – к длинным крыльям. В лаборатории скрещивались серые длиннокрылые самки, гетерозиготные по обоим признакам, с самцами, имеющими короткие крылья, темное тело. В потомстве оказалось серых длиннокрылых особей – 1394, черных короткокры-

лых – 1418, черных длиннокрылых – 287, серых короткокрылых – 288. Определить расстояние между генами.

Задача №3

Катаракта и полидактилия у человека обусловлены доминантными аутосомными тесно сцепленными (т.е. не обнаруживающими кроссинговера) генами, однако сцепленными могут быть необязательно гены указанных аномалий, но и ген катаракты с геном нормального строения кисти, и наоборот. Женщина унаследовала катаракту от своей матери, полидактилию от отца. Ее муж нормален в отношении обоих признаков. Чего скорее можно ожидать у их детей: одновременного появления катаракты и полидактилии, отсутствие обоих этих признаков или наличие только одной аномалии – катаракты или полидактилии?

Задача №4

Классическая гемофилия и дальтонизм наследуются как рецессивные признаки, сцепленные с X-хромосомой. Расстояние между генами определено в 9,8 морганид. А. Девушка, отец которой страдает одновременно гемофилией и дальтонизмом, а мать здорова и происходит из благополучной по этим заболеваниям семьи, выходит замуж за здорового мужчину. Определите вероятные фенотипы детей от этого брака. Б. Женщина, мать, которой страдала дальтонизмом, а отец – гемофилией, вступает в брак с мужчиной, страдающим обоими заболеваниями. Определите вероятность рождения детей одновременно с обеими аномалиями.

Задача №5

Гены С, D, E находятся в одной хромосоме, образуя группу сцепления. Между С и D кроссинговер происходит с частотой 5,8%. Определить взаиморасположение генов С, D и E, если расстояние между генами С и E составляет 1,9 морганиды, а между D и E – 3,9 морганиды.

4.5. Задачи по молекулярной генетике

Задача №1

По мнению некоторых ученых, общая длина всех молекул ДНК в ядре одной половой клетки человека составляет приблизительно 102 см. Сколько всего пар нуклеотидов содержится в ДНК одной клетки?

Задача №2

В состав фрагмента ДНК входит 789 интронов и 1567 экзонов. Определить: какова длина первоначальной и-РНК, переписанной с этого фрагмента ДНК? Какова длина окончательного варианта и-РНК? Сколько аминокислот входит в состав синтезируемого белка?

Задача №3

Полипептид имеет 5×10^8 мономеров. Найти длину и массу гена, кодирующего этот полипептид.

Задача №4

Вес молекулы ДНК в клетке 8×10^9 . Найти длину этой ДНК. Сколько белков закодировано в ней, если он содержит 150 мономеров? Длина нуклеотида 3,4 А0, вес его 300, вес аминокислоты 110.

Задача №5

И-РНК содержит 28% – А нуклеотидов, 18% – Г, 37% (370 нуклеотидов) – У. Найти вес, длину и нуклеотидный состав молекулы ДНК с которой снята эта и-РНК. Определить длину и массу этой и-РНК.

Эталоны ответов на ситуационные задачи

Решение задач на взаимодействие аллельных генов.

Задача №1

Дано: А – ген нормы
а – ген болезни Вильсона
P: ♀ AA × ♂ aa
G: А а
F: Aa

Вероятность рождения больных детей – 0%

Законы: единообразия, чистоты гамет

Взаимодействие генов – полное доминирование.

Задача №2

Дано: D – ген голубых склер, глухоты и хрупкости костей
d – ген нормы
P: ♀ dd × ♂ Dd
G: d D, d
F: Dd, dd

Вероятность рождения нормальных детей – 50% , с указанными пороками – 50%

Законы: расщепления, чистоты гамет

Взаимодействие генов – плейотропия.

Задача №3

Дано: D – ген Rh
d – ген Rh
 $I^A = I^B > I^0$
P: ♀ DdI^AI⁰ × ♂ DdI^BI⁰
G: DI^A, DI⁰ DI^B, DI⁰
dI^A, dI⁰ dI^B, dI⁰

F: DDI^{AI^B} , DDI^{AI^0} , DdI^{AI^B} , DdI^{AI^0}
 DDI^{BI^0} , DDI^{0I^0} , DdI^{BI^0} , DdI^{0I^0}
 DdI^{AI^B} , DdI^{AI^0} , ddI^{AI^B} , ddI^{AI^0}
 DdI^{BI^0} , DdI^{0I^0} , ddI^{BI^0} , ddI^{0I^0}

Вероятность рождения следующего ребенка Rh⁻ с I группой крови составляет 6,25%

Законы: независимого комбинирования признаков, частоты гамет
 Взаимодействие генов – полное доминирование, кодоминирование.

Задача №4

Дано: A – ген рыжих волос B – ген наличия веснушек
 a – ген русых волос b – ген отсутствие веснушек
 P: ♀ aaBv × ♂ AaBv
 G: aB, av Av, av
 F: AaBv – рыжие волосы, веснушки 25%
 Aaav – рыжие волосы, отсутствие веснушек 25%
 aaBv – русые волосы, веснушки 25%
 aaav – русые волосы, отсутствие веснушек 25%

Законы: независимого комбинирования признаков, частоты гамет
 Взаимодействие генов – полное доминирование.

Задача №5

Дано: A – ген полидактилии B – ген близорукости C – ген отсутствия малых коренных зубов
 a – ген нормы b – ген нормы c – ген нормы
 P: ♀ AaBvCc × ♂ AaBvCc
 G: ABC, aBc, AbC, abC, aBC, abC, Abc, abc
 F: A_ B_ C_ – полидактилия, близорукость, отсутст. кор. зубов
 $3^3 = 27/64$
 A_ B_ cc – полидактилия, близорукость, норма $3^2 = 9/64$
 A_ bb C_ – полидактилия, норма, отсутст. кор. зубов $3^2 = 9/64$
 A_ vvcc – полидактилия, норма, норма $3^1 = 3/64$
 aaB_ C_ – норма, близорукость, отсутст. кор. зубов $3^3 = 27/64$
 aaB_ cc – норма, близорукость, норма $3^1 = 3/64$
 aa bb C_ – норма, норма, отсутст. кор. зубов $3^2 = 9/64$
 aavvcc – норма, норма, норма $3^0 = 1/64$

Вероятность рождения детей с первой группой крови составляет – 25%

в) P: ♀ I⁰T⁰Nh × ♂ I^BI^ANh
 G: I⁰H, I⁰h I^BH, I^Ah, I^AH, I^Bh
 F: I^BI⁰NH, I⁰I^ANh, I⁰I^ANH, I^BI⁰Nh
 I⁰I^BNh, I^AI⁰hh, I⁰I^ANh, I⁰I^Bhh

Вероятность рождения детей с первой группой крови составляет – 25%

Взаимодействие генов – рецессивный эпистаз.

Задача №3

Дано: A – ген желтого цвета B – ген голубого цвета
 a – ген белого цвета v – ген белого цвета

а) P: ♀ AaBv × ♂ AaBv
 G: AB, Av aB, av
 F: A_B_ – 3² – 9/16 – зеленые
 aaB_ – 3¹ – 3/16 – голубые
 A_vv – 3¹ – 3/16 – желтые
 aavv – 3⁰ – 1/16 – белые

б) P: ♀ Aaav × ♂ aaBV
 G: Av, av aB
 F: AaBv, aaBv

Взаимодействие генов – комплементарность 9:3:3:1.

Задача №4

Дано: A₁, A₂, A₃ – гены, отвечающие за высокий рост
 a₁, a₂, a₃ – гены, отвечающие за низкий рост

а) A₁ A₁ A₂ A₂ A₃ A₃ – высокий рост 180 см

a₁ a₁ a₂ a₂ a₃ a₃ – низкий рост 150 см

A₁ a₁ A₂ a₂ A₃ a₃ – средний рост 165 см

180 см – 150 см = 30 см;

30 см : 6 генов = 5 см на один доминантный ген

б) P: ♀ a₁ a₁ a₂ a₂ a₃ a₃ × ♂ A₁ a₁ A₂ a₂ A₃ a₃
 G: a₁ a₂ a₃ A₁ A₂ A₃, a₁ A₂ A₃
 A₁ A₂ a₃, a₁ A₂ a₃
 A₁ a₂ a₃, a₁ a₂ a₃
 A₁ a₂ A₃, a₁ a₂ A₃

F: A₁ a₁ A₂ a₂ A₃ a₃ – 165 см, a₁ a₁ A₂ a₂ A₃ a₃ – 160 см

A₁ a₁ A₂ a₂ a₃ a₃ – 160 см, a₁ a₁ A₂ a₂ a₃ a₃ – 155 см

A₁ a₁ a₂ a₂ a₃ a₃ – 155 см, a₁ a₁ a₂ a₂ a₃ a₃ – 150 см

A₁ a₁ a₂ a₂ A₃ a₃ – 160 см, a₁ a₁ a₂ a₂ A₃ a₃ – 155 см

Взаимодействие генов – полимерия.

Задача №5

Дано: А – ген коричневого цвета В – ген желтого цвета
а – ген зеленого цвета в – ген зеленого цвета

1. P: ♀ AAвв × ♂ aaВВ

G: Ав аВ

F: AaBв – красные

2. P: ♀ AaBв × ♂ AaBв

G: АВ, Ав АВ, Ав,

аВ, ав аВ, ав

F: A_B_ – 3² – 9/16 – красные

aaB_ – 3¹ – 3/16 – желтые

A_вв – 3¹ – 3/16 – коричневые

aaвв – 3⁰ – 1/16 – зеленые

Взаимодействие генов – комплементарность, 9:3:3:1.

Решение задач на сцепленное с полом наследование

Задача №1

Дано: X^A – серебристое оперение

X^a – золотистое оперение

P: ♀ X^AY × ♂ X^aX^a

G: X^A, Y X^a

F: X^aY, X^AX^a

золотистые серебристые

куры петухи

Задача №2

Дано: X^T – ген гипоплазии эмали

X^t – ген нормы

P: ♀ X^TX^t × ♂ X^TY

G: X^T, X^t X^T, Y

F: X^TX^T, X^TX^t X^TY, X^tY

норма гипоплазия

Вероятность рождения здорового сына – 50%, вероятность рождения сына с гипоплазией – 50%.

Задача №3

Дано: А – ген карих глаз X^D – ген нормы

а – ген голубых глаз X^d – ген дальтонизма

P: ♀ AaX^DX^d × ♂ aaX^DY

G: AX^D, AX^d, aX^D, aY

aX^D, aX^d

F1: $AaX^D X^D$, $AaX^D Y$, $AaX^d Y$, $AaX^D X^d$,
 $aaX^D X^D$, $aaX^D Y$, $aaX^D X^d$, $aaX^d Y$

Вероятность рождения голубоглазого ребенка с дальтонизмом – 12,5%.

Задача №4

Дано: X^A – ген нормального ночного зрения Y^* – ген гипертрихоза

X^a – ген ночной слепоты Y – ген нормы

P: ♀ $X^A X^a$ × ♂ $X^A Y^*$

G: X^A , X^a X^A , Y^*

F1: $X^A X^a$, $X^A X^A$, $X^A Y^*$, $X^a Y^*$

Вероятность проявления у сына гипертрихоза – 100%. Вероятность рождения здоровых детей – 50% (будут только девочки).

Задача №5

Дано: G – норма X^D – ген нормы

g – глухота X^d – ген дальтонизма

P: ♀ $GgX^D X^d$ × ♂ $ggX^d Y$

G: GX^D , GX^d gX^d , gY

gX^D , gX^d

F1: $GgX^D X^d$, $GgX^D Y$, $GgX^d X^d$, $GgX^d Y$,

$GgX^D X^d$, $ggX^D Y$, $ggX^d X^d$, $ggX^d Y$

Вероятность рождения дочери с обеими аномалиями – 12,5%.

Решение задач на сцепление генов

Задача №1

Дано: A – ген, определяющий красную окраску плода

a – ген, определяющий зеленую окраску плода

B – ген, определяющий высокий рост стебля

b – ген, определяющий карликовость

SAB = 40 морганид

P: ♀ $\frac{AB}{Ab}$ × ♂ $\frac{ab}{aB}$

G: AB , ab aB

некроссоверные

AB , aB

кроссоверные

F: $\frac{Ab}{aB}$; $\frac{aB}{Ab}$; $\frac{AB}{ab}$; $\frac{ab}{AB}$

30% 30% 20% 20%

Расстояние между генами – 40 морганид показывает, что кроссоверных особей 40%.

Вероятность кроссоверных особей каждого генотипа:

$$40\% : 2 = 20\%.$$

Вероятность некрссоверных особей каждого типа:

$$(100\% - 40\%) : 2 = 30\%.$$

Задача №2

Дано: A – ген серой окраски

B – ген длинных крыльев

a – ген черной окраски

b – ген коротких крыльев

$$P: \underset{a\ b}{\underline{\underline{\text{♀ A B}}} \times \underset{a\ b}{\underline{\underline{\text{♂ a b}}}}$$

$$G: \underline{\underline{A B}}, \underline{\underline{a b}} \underline{\underline{a b}}$$

некрссоверные

$$\underline{\underline{A b}}, \underline{\underline{a B}}$$

крссоверные

$$F1: \underline{\underline{A B}}, \underline{\underline{a b}}, \underline{\underline{A b}}, \underline{\underline{a B}}$$

$$1394 \ 1418 \ 288 \ 287$$

$$SAB = \frac{288 + 287 \times 100\%}{1394 + 1418 + 288 + 287} = 17 \text{ морганид}$$

Задача №3

Дано: A – ген катаракты

B – ген полидактилии

a – ген нормы

b – ген нормы

$$P: \underset{a\ B}{\underline{\underline{\text{♀ A b}}} \times \underset{a\ b}{\underline{\underline{\text{♂ a b}}}}$$

$$G: \underline{\underline{A b}}, \underline{\underline{a B}} \quad \underline{\underline{a b}}$$

некрссоверные

$$F1: \underline{\underline{A b}}, \underline{\underline{a B}}$$

$$50\% \ 50\%$$

Вероятность рождения детей с полидактилией – 50%, с катарактой – 50%.

Задача №4

Дано: XH – ген нормы

XD – ген нормы

Xh – ген гемофилии

Xd – ген дальтонизма

SHD = 9,8 морганид

$$a) P: \underset{h\ d}{\underline{\underline{\text{♀ H D}}} \times \underset{h\ d}{\underline{\underline{\text{♂ H D}}}}$$

$$G: \underline{\underline{H D}}, \underline{\underline{h d}} \quad \underline{\underline{H D}}, \underline{\underline{h d}}$$

некрссоверные

$$\underline{\underline{H d}}, \underline{\underline{h D}}$$

крссоверные

$$F1: \frac{H D}{H D}; \frac{H D}{H D}; \frac{h d}{H D}; \frac{h d}{H D}$$

некроссоверные

22,5% 22,5% 22,5% 22,5%

$$\frac{H d}{H D}; \frac{H d}{H D}; \frac{h D}{H D}; \frac{h d}{H D}$$

кроссоверные

2,45% 2,45% 2,45% 2,45%

$$б) P: \text{♀} \frac{H d}{h D} \times \text{♂} \frac{h d}{h D}$$

$$G: H d, h D h d$$

некроссоверные

$$H D, h d$$

кроссоверные

$$F1: \frac{H d}{h d}; \frac{H d}{h d}; \frac{h D}{h d}; \frac{h D}{h d}$$

некроссоверные

22,5% 22,5% 22,5% 22,5%

$$\frac{H D}{h d}; \frac{H D}{h d}; \frac{h d}{h d}; \frac{h d}{h d}$$

кроссоверные

2,45% 2,45% 2,45% 2,45%

Вероятность рождения детей с двумя заболеваниями – 4,9%.

Задача №5

$$\frac{C \quad E}{1,9 \quad M \quad 3,9 \quad M} \quad D$$

$$\underbrace{\hspace{10em}}_{5,8 \quad M}$$

Решение задач по молекулярной генетике

$$L_{\text{ДНК}} = n_{\text{нуклеотидов в ДНК}} \times L_{\text{одного нуклеотида}}$$

$$M_{\text{ДНК}} = n_{\text{нуклеотидов в ДНК}} \times M_{\text{одного нуклеотида}}$$

$$M_{\text{белка}} = n_{\text{аминокислот}} \times M_{\text{одной аминокислоты}}$$

$$n_{\text{аминокислот}} = n_{\text{нуклеотидов в ДНК}} : 3$$

$$n_{\text{аминокислот}} = M_{\text{белка}} : M_{\text{одной аминокислоты}}$$

$$n_{\text{нуклеотидов в ДНК}} = L_{\text{ДНК}} : L_{\text{одного нуклеотида}}$$

$$n_{\text{нуклеотидов в ДНК}} = M_{\text{ДНК}} : M_{\text{одного нуклеотида}}$$

$$n_{\text{нуклеотидов в ДНК}} = n_{\text{аминокислот}} \times 3$$

n – количество

M – масса

L – длина

Постоянные величины:

$$M_{\text{одной аминокислоты}} = 110$$

$$M_{\text{одного нуклеотида}} = 300$$

$$L_{\text{одного нуклеотида}} = 3,4 \text{ \AA} = 34 \times 10^{-11} \text{ м.}$$

Задача №1

Дано: $L_{\text{ДНК}} = 102 \text{ см}$

Найти: $n_{\text{нуклеотидов ДНК}} - ?$

Решение:

1. Чтобы найти количество нуклеотидов, нужно длину ДНК (L) разделить на длину одного нуклеотида

$$n_{\text{нуклеотидов ДНК}} = L_{\text{ДНК}} : L_{\text{одного нуклеотида}}$$

$$L_{\text{ДНК}} = 102 \text{ см} = 1,02 \text{ м}$$

$$L_{\text{одного нуклеотида}} = 3,4 \text{ \AA} = 34 \times 10^{-11} \text{ м}$$

$$n_{\text{нуклеотидов ДНК}} = 1,02 : (34 \times 10^{-11}) = 3 \times 10^9 \text{ нуклеотидных пар}$$

Ответ: 3 млрд нуклеотидных пар содержится в ДНК одной половой клетки.

Задача 2

Дано: $n_{\text{экзонов в ДНК}} = 1567$

$$n_{\text{интронов в ДНК}} = 789$$

Найти: $n_{\text{аминокислот в белке}} - ?$

$$L_{\text{незрелой и-РНК}} - ?$$

$$L_{\text{зрелой и-РНК}} - ?$$

Решение:

1. Находим длину незрелой и-РНК:

$$L_{\text{РНК незрелой}} = n_{\text{нуклеотидов в РНК}} \times L_{\text{одного нуклеотида}}$$

$$L_{\text{РНК незрелой}} = (789 + 1567) \times 3,4 \text{ \AA} = 8010,4 \text{ \AA}$$

2. Находим длину окончательного варианта и-РНК

$$L_{\text{РНК зрелой}} = n_{\text{нуклеотидов в зрелой РНК (экзонов)}} \times L_{\text{одного нуклеотида}}$$

$$L_{\text{РНК зрелой}} = 1567 \times 3,4 \text{ \AA} = 5327,8 \text{ \AA}$$

3. Находим количество аминокислот, входящих в состав белка:

$$n_{\text{аминокислот}} = n_{\text{экзонов}} : 3$$

$$n_{\text{аминокислот}} = 1567 : 3 = 522$$

Задача 3

Дано: $n_{\text{а/м в белке}} = 5 \times 10^8$

Найти: $L_{\text{гена}} - ?$

$$M_{\text{гена}} - ?$$

Решение:

1. Находим количество нуклеотидов в гене, который кодирует белок:

$$n_{\text{нуклеотидов в гене}} = n_{\text{аминокислот}} \times 3$$

$$n_{\text{нуклеотидов в гене}} = 5 \times 10^8 \times 3 = 15 \times 10^8$$

2. Находим массу гена:

$$M_{\text{гена}} = n_{\text{нуклеотидов в гене}} \times M_{\text{одного нуклеотида}}$$

$$M_{\text{гена}} = 15 \times 10^8 \times 300 = 45 \times 10^{10}$$

3. Находим длину гена:

$$L_{\text{гена}} = n_{\text{нуклеотидов в гене}} \times L_{\text{одного нуклеотида}}$$

$$L_{\text{гена}} = 15 \times 10^8 \times 3,4 \text{ \AA} = 51 \times 10^8 \text{ \AA}$$

Задача 4

Дано: $M_{\text{ДНК}} = 8 \times 10^9$

$$n_{\text{аминокислот в белке}} = 150$$

Найти: $n_{\text{белков закодированных в ДНК}} - ?$

$$L_{\text{ДНК}} - ?$$

Решение:

1. Находим количество нуклеотидов в молекуле ДНК:

$$n_{\text{нуклеотидов в ДНК}} = m_{\text{ДНК}} : m_{\text{одного нуклеотида}}$$

$$n_{\text{нуклеотидов в ДНК}} = 8 \times 10^9 : 300 = 26 \times 10^6$$

2. Находим длину ДНК:

$$L_{\text{ДНК}} = n_{\text{нуклеотидов одной цепи ДНК}} \times L_{\text{одного нуклеотида}}$$

$$L_{\text{гена}} = (26 \times 10^6 : 2) \times 3,4 \text{ \AA} = 44,2 \times 10^6 \text{ \AA}$$

3) Находим количество нуклеотидов в гене:

$$n_{\text{нуклеотидов в гене}} = n_{\text{аминокислот}} \times 3$$

$$n_{\text{нуклеотидов в гене}} = 150 \times 3 = 450$$

4. Находим количество генов в молекуле ДНК:

$$n_{\text{генов в ДНК}} = n_{\text{нуклеотидов в ДНК}} : n_{\text{нуклеотидов в гене}}$$

$$n_{\text{генов}} = 26 \times 10^6 / 450 = 57000 \text{ генов входит в состав данной ДНК}$$

5. Один ген \rightarrow один белок

57000 генов, следовательно, 57000 белков.

Задача 5

Дано: и-РНК

Г – 18%

А – 28%

У – 37% (370 шт.)

Найти: $L_{\text{РНК}} - ?$

$M_{\text{РНК}} - ?$

$L_{\text{ДНК}} - ?$

$M_{\text{ДНК}} - ?$

соотношение нуклеотидов в ДНК – ?

Решение:

1) находим процентное содержание Ц в и-РНК: $100\% - (28+18+37) = 17\%$

2) находим количество нуклеотидов в и-РНК: $100\% - X$ шт
 $37\% - 370$ шт

$$n_{\text{нуклеотидов}} = 370 \times 100 : 37 = 1000 \text{ шт}$$

3) находим длину и-РНК:

$$L_{\text{РНК}} = n_{\text{нуклеотидов и-РНК}} \times L_{\text{одного нуклеотида}}$$

$$L_{\text{РНК}} = 1000 \times 3,4 \text{ \AA} = 3400 \text{ \AA}$$

4) Находим вес и-РНК:

$$M_{\text{и-РНК}} = M_{\text{одного нуклеотида}} \times n_{\text{нуклеотидов}}$$

$$M_{\text{и-РНК}} = 300 \times 1000 = 300000$$

5) находим количество нуклеотидов в ДНК (число нуклеотидов и их масса будет в два раза больше, т.к. ДНК двухцепочечная молекула):

$$n_{\text{нуклеотидов в ДНК}} = n_{\text{нуклеотидов в РНК}} \times 2 = 1000 \times 2 = 2000$$

6) находим вес ДНК:

$$M_{\text{ДНК}} = M_{\text{одного нуклеотида}} \times n_{\text{нуклеотидов}}$$

$$M_{\text{ДНК}} = 300 \times 2000 = 600000$$

7) находим длину ДНК:

$$L_{\text{ДНК}} = n_{\text{нуклеотидов ДНК в одной цепи}} \times L_{\text{одного нуклеотида}}$$

$$L_{\text{ДНК}} = 1000 \times 3,4 \text{ \AA} = 3400 \text{ \AA}$$

8) находим нуклеотидный состав молекулы ДНК:

РНК

ДНК

А-28%

14% Т - А14%

$$A_{\text{в ДНК}} = 14\% + 18,5\% = 32,5\%$$

Г-18%

9% Ц - Г 9%

$$T_{\text{в ДНК}} = 14\% + 18,5\% = 32,5\%$$

У-37%

18,5% А - Т 18,5%

$$G_{\text{в ДНК}} = 9\% + 8,5\% = 17,5\%$$

Ц-17%

8,5% Г - Ц 8,5%

$$C_{\text{в ДНК}} = 9\% + 8,5\% = 17,5\%$$

9) находим численное соотношение нуклеотидов в двухцепочечной ДНК:

Тимина и аденина будет по 650 нуклеотида

$$(2000 \times 32,5\% : 100\% = 650)$$

Гуанина и цитозина будет по 350 нуклеотидов

$$(2000 \times 17,5\% : 100\% = 350).$$

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ

Задачи на взаимодействие аллельных генов

Задача №1

У родителей с III группой крови родился сын с I группой крови и альбинос. Определите вероятность рождения второго ребенка здоровым и возможные группы его крови. Альбинизм наследуется как рецессивный аутосомный признак. Какими законами генетики пользовались? Назовите тип взаимодействия между аллельными генами.

Задача №2

На одного Rh^+ ребенка, имеющего группы крови MN и AB, претендуют две родительские пары: 1) мать Rh^+ с группой крови AB, M; отец – Rh^- с группой крови O, MN; 2) мать Rh^+ с группой крови A, M; отец – Rh^- с группой крови B, N. Какой паре принадлежит ребенок? Какими законами генетики пользовались? Назовите тип взаимодействия между аллельными генами.

Задача №3

Известно, что хорea Гентингтона – заболевание, проявляющееся после 35-40 лет и сопровождающееся прогрессирующим нарушением функции головного мозга, и положительный резус-фактор наследуются как несцепленные аутосомно-доминантные признаки. Отец является дигетерозиготным по этим генам, а мать имеет отрицательный резус и здорова. Составьте схему решения задачи и определите генотипы родителей, возможного потомства и вероятность рождения здоровых детей с хореей Гентингтона. Какими законами генетики пользовались при решении задачи? Назовите тип взаимодействия между аллельными генами.

Задача №4

Наследственный зоб – генетически гетерогенное заболевание, т.е. наследуется по аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типу. Определите вероятность рождения больных детей у дигетерозиготных по обоим генам супругов. Какими законами генетики пользовались при решении задачи? Назовите тип взаимодействия между аллельными генами.

Задача №5

У здоровых родителей первый ребенок умер в раннем возрасте от муковисцидоза. Второй ребенок в семье умер от этого заболевания, в то время когда должен был родиться третий. Какова вероятность рождения этого ребенка здоровым? Какими законами генетики пользовались при решении задачи? Назовите тип взаимодействия между аллельными генами.

Задачи на взаимодействие неаллельных генов

Задача №1

У человека различия в цвете кожи обусловлены в основном двумя парами независимо расщепляющихся генов. Четыре аллеля определяют черный цвет кожи, три – темный, два – смуглый, один – светлый. От брака смуглого мужчины и светлой женщины родились дети, из большого числа которых по $3/8$ оказались смуглых и светлых, по $1/8$ – темных и белых. Определите генотипы родителей и детей. Назовите тип взаимодействия неаллельных генов.

Задача №2

Скрещиваются две линии норок с бежевой и серой окраской. У гибридов первого поколения проявилась дикая коричневая окраска шерсти. Во втором поколении, полученном от скрещивания особей первого поколения между собой, наблюдается следующее расщепление: 14 – серых, 46 – коричневых, 5 – кремовых, 16 – бежевых. Составьте схему решения задачи. Определите генотипы родителей и потомков. Назовите тип взаимодействия неаллельных генов.

Задача №3

При скрещивании двух карликовых растений кукурузы получено потомство нормальной высоты. Во втором поколении от скрещивания между собой растений первого поколения получено: растений нормальной высоты – 452, карликовых – 352. Составьте схему решения задачи. Назовите тип взаимодействия неаллельных генов.

Задача №4

При скрещивании лошадей серой и рыжей масти в первом поколении все потомство оказалось серым. Во втором поколении появилось 12 серых, 3 вороных, 1 рыжая. Составьте схему решения задачи. Назовите тип взаимодействия неаллельных генов.

Задача №5

Окраска шерсти у мышей определяется двумя парами неаллельных несцепленных генов. Доминантный ген одной пары обуславливает серый цвет, а его рецессивный аллель – черный. Доминантный

ген другой пары способствует проявлению цветности, а его рецессивный аллель подавляет цветность. При скрещивании серых мышей между собой получено потомство из 82 серых, 35 белых, 27 черных. Составьте схему решения задачи. Какими законами генетики пользовались при решении задачи? Назовите тип взаимодействия неаллельных генов.

Задачи на сцепленное с полом наследование

Задача №1

Классическая гемофилия передается как рецессивный, сцепленный с X-хромосомой, признак. Мужчина, больной гемофилией, вступает в брак с нормальной женщиной, отец которой страдал гемофилией. Определите вероятность рождения в этой семье здоровых детей?

Задача №2

Мужчина, страдающий гемофилией, имеющий 4 группу крови, женился на женщине с 1 группой крови, носительнице гена гемофилии. Определите вероятность рождения в этой семье здорового потомства.

Задача №3

У человека аниридия (тип слепоты) зависит от доминантного аутосомного гена, а оптическая атрофия (другой тип слепоты) – от рецессивного, сцепленного с полом гена. Мужчина с оптической атрофией женился на женщине с аниридией. Определите вероятность рождения здорового потомства.

Задача №4

Пигментный ретинит (прогрессирующее сужение поля зрения и усиливающаяся ночная слепота) наследуется как рецессивный, сцепленный с X-хромосомой, признак. Женщина с Rh-положительной кровью и нормальным зрением вышла замуж за мужчину с Rh-отрицательной кровью, страдающего пигментным ретинитом. У них родилась дочь с Rh-отрицательной кровью и ретинитом. Какова вероятность того, что следующий ребенок в этой семье будет Rh-отрицательным и с пигментным ретинитом.

Задача №5

Остеодисплазия может определяться двумя доминантными генами, один из которых расположен в аутосомах, а другой – в X-хромосоме. В семье, где родители имеют остеодисплазию, родились здоровые девочка и мальчик. Определить вероятность рождения в этой семье следующего ребенка здоровым, если известно, что заболевание матери обусловлено геном, сцепленным с X-хромосомой, а заболевание отца – аутосомным геном, по которому он гетерозиготен.

Задачи на сцепление генов

Задача №1

Гладкая форма семян кукурузы доминирует над морщинистой, окрашенные семена доминируют над неокрашенными. Оба признака сцеплены. При скрещивании кукурузы с гладкими окрашенными семенами с растением, имеющим морщинистые неокрашенные семена, получено потомство: окрашенных гладких – 4152 особи, окрашенных морщинистых – 149, неокрашенных гладких – 152, неокрашенных морщинистых – 4163. Определите расстояние между генами.

Задача №2

У человека локус резус-фактора сцеплен с локусом, определяющим форму эритроцитов, и находится от него на расстоянии 3 морганиды. Резус-положительность и эллиптоцитоз определяются доминантными аутосомными генами. Один из супругов гетерозиготен по обоим признакам. При этом резус-положительность он унаследовал от одного родителя, эллиптоцитоз от другого. Второй супруг резус-отрицателен и имеет нормальные эритроциты. Определите процентные соотношения вероятных генотипов и фенотипов детей в этой семье.

Задача №3

Синдром дефекта ногтей и коленной чашечки определяется полностью доминантным аутосомным геном. На расстоянии 19 морганид от него находится локус групп крови по системе АВО. Один из супругов имеет II группу крови, другой – III. Тот, у которого II группа крови страдает дефектом ногтей и коленной чашечки. Известно, что его отец был с I группой крови, не имел этих аномалий, а мать – с IV группой крови имела оба дефекта. Супруг с III группой крови нормален в отношении гена дефекта ногтей и коленной чашечки и гомозиготен по обоим парам анализируемых генов. Определите вероятность рождения в этой семье детей, страдающих дефектом ногтей и коленной чашечки, возможные их группы крови.

Задача №4

Женщина, которая унаследовала ген мышечной дистрофии и ген гемофилии от отца, вышла замуж за здорового мужчину. Расстояние между рассматриваемыми генами 12 морганид. Определите вероятность рождения детей с двумя заболеваниями?

Задача №5

Болезнь Гентингтона определяется рецессивным геном (полное доминирование), локализованным в X-хромосоме на расстоянии 15 морганид от локуса гена контролирующего дистрофию Дюшена. Здоровая женщина, мать которой имела дистрофию Дюшена, а отец – болезнь

Гентингтона, вышла замуж за здорового мужчину. Определите вероятность рождения больных детей. Какие законы генетики использовали при решении задачи и какое взаимодействие генов наблюдается при наследовании данных признаков?

Задачи по молекулярной генетике

Задача №1

В и-РНК находится 90 гуаниновых нуклеотидов, 28% адениновых, 20% урациловых, 22% цитозиновых нуклеотидов. Какое число аминокислот закодировано в этой и-РНК, какова масса закодированного полипептида, если масса одной аминокислоты равна 110? Чему равна масса, длина и соотношение нуклеотидов в двухцепочечной ДНК, с одной из цепей которой снималась данная и-РНК?

Задача №2

В составе фрагмента ДНК обнаружено 1020 нуклеотидов, из которых 120 нуклеотидов представляют собой неинформативные участки, т.е. интроны. Определите длину первоначальной и-РНК, длину зрелой и-РНК и количество аминокислот, входящих в состав синтезируемого полипептида.

Задача №3

Известно, что длина нуклеотида составляет $3,4 \text{ \AA}$. Какую длину и массу имеет ген, определяющий молекулу нормального гемоглобина, включающего 287 аминокислот?

Задача №4

Сколько аминокислот входит в состав белка, если ее кодирующий участок ДНК имеет массу 288000? Какова длина гена? Что тяжелее: ген или белок, закодированный в этом гене, если средняя молекулярная масса аминокислоты 110, а нуклеотида 300?

Задача №5

Нуклеиновая кислота имеет массу 3×10^8 . Сколько белков закодировано в ней, если принять, что типичный белок состоит в среднем из 300 мономеров?

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Глава 1: 1 – 2, 5; 2 – 2; 3 – 3; 4 – 3; 5 – 1, 5; 6 – 1, 3; 7 – 2; 8 – 1, 2, 3; 9 – 1;
10 – 4; 11 – 3; 12 – 3; 13 – 4; 14 – 1; 15 – 3; 16 – 1.

Глава 2: 1 – 1; 2 – 1; 3 – 2; 4 – 3; 5 – 2; 6 – 1; 7 – 1, 2; 8 – 2; 9 – 4; 10 – 4; 11 –
3; 12 – 5; 13 – 2; 14 – 3; 15 – 2; 16 – 4; 17 – 3; 18 – 5; 19 – 1; 20 – 3.

Глава 3: 1 – 1, 2; 2 – 3; 3 – 4; 4 – 2, 3; 5 – 1; 6 – 2; 7 – 1, 2; 8 – 3; 9 – 3; 10 – 2;
11 – 3, 4, 6; 12 – 1, 2, 3, 4; 13 – 2, 3; 14 – 1, 3; 15 – 4; 16 – 3; 17 – 2.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Слюсарев А.А. Биология с общей генетикой : учебник – М.: Альянс, 2012. – 472 с.
2. Чебышев Н.В. Биология : учебник. – М.: Академия, 2014. – 416 с.
3. Ярыгин В.Н. Биология : учебник (в 2 т.). Том 1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 736 с.

Дополнительная

1. Генетика человека с основами медицинской генетики : учебник / Е.К. Хандогина, И.Д. Терехова, С.С. Жилина и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 192 с.
2. Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика : учеб. пособие. – Новосибирск: Сиб. унив. изд-во, 2006. – 479 с.
3. Мутовин Г.Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии : учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 832 с.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Глава I. Основы классической генетики	4
Тестовые задания к главе I	25
Глава II. Молекулярные основы наследственности	28
Тестовые задания к главе II	45
Глава III. Изменчивость и ее значение в эволюции	50
Тестовые задания к главе III	64
Глава IV. Ситуационные задачи	67
Ситуационные задачи для самостоятельного решения	83
Ответы на тестовые задания	87
Рекомендуемая литература	89

Учебное издание

Зенкина Виктория Геннадьевна
Солодкова Оксана Алексеевна

ОСНОВЫ КЛАССИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Учебное пособие

Научный редактор В.М. Черток
Редактор И.М. Забавникова
Корректор И.М. Луговая
Верстка Е.С. Аношина

Подписано в печать 15.07.2016.
Формат 60×84/16. Усл.-печ. л. 5,75
Тираж 100 экз. Заказ № 467.

Издательство «Медицина ДВ»
690600, г. Владивосток, пр. Острякова, 4

Отпечатано в типографии «Рея»
690600, г. Владивосток, ул. Днепроvская, 42б