

Красноярский Государственный Аграрный Университет

**Кафедра генетики, разведения
и биотехнологии**

**Реферат
по генетике**

Красноярск 2016

Содержание

1. Молекулярные и цитологические основы наследственности.....	3
2. Хромосомная теория наследственности.....	8
3. Генетика пола.....	11
4. Типы мутаций.....	13
5. Типы врожденных аномалий.....	16
6. Генетика иммунитета.....	20
7. Биохимический полиморфизм белков, ферментов, антигенов крови.....	23
8. Изменчивость и методы ее изучения.....	28
Список использованной литературы.....	31

1. Молекулярные и цитологические основы наследственности

Генетика по праву может считаться одной из самых важных областей биологии. На протяжении тысячелетий человек пользовался генетическими методами для улучшения домашних животных и возделываемых растений, не имея представления о механизмах, лежащих в основе этих методов. Судя по разнообразным археологическим данным, уже 6000 лет назад люди понимали, что некоторые физические признаки могут передаваться от одного поколения другому. Отбирая определенные организмы из природных популяций и скрещивая их между собой, человек создавал улучшенные сорта растений и породы животных, обладавшие нужными ему свойствами.

Однако лишь в начале XX в. ученые стали осознавать в полной мере важность законов наследственности и ее механизмов. Хотя успехи микроскопии позволили установить, что наследственные признаки передаются из поколения в поколение через сперматозоиды и яйцеклетки, оставалось неясным, каким образом мельчайшие частицы протоплазмы могут нести в себе «задатки» того огромного множества признаков, из которых складывается каждый отдельный организм.

Роль генов в развитии организма огромна. Гены характеризуют все признаки будущего организма, такие, как цвет глаз и кожи, размеры, вес и многое другое. Гены являются носителями наследственной информации, на основе которой развивается организм.

Первый действительно научный шаг вперед в изучении наследственности был сделан австрийским монахом Грегором Менделем, который в 1866 г. опубликовал статью, заложившую основы современной генетики. Мендель показал, что наследственные задатки не смешиваются, а передаются от родителей потомкам в виде дискретных (обособленных)

единиц. Эти единицы, представленные у особей парами, остаются дискретными и передаются последующим поколениям в мужских и женских гаметах, каждая из которых содержит по одной единице из каждой пары.

Изучение наследственности уже давно было связано с представлением о ее корпускулярной природе. В 1866 г. Мендель высказал предположение, что признаки организмов определяются наследуемыми единицами, которые он назвал “элементами”. Позднее их стали называть “факторами” и, наконец, генами; было показано, что гены находятся в хромосомах, с которыми они и передаются от одного поколения к другому.

В 1912 г. американский генетик Морган показал, что они находятся в хромосомах. С тех пор генетика достигла больших успехов в объяснении природы наследственности и на уровне организма, и на уровне гена.

Несмотря на то, что уже многое известно о хромосомах и структуре ДНК, дать определение гена очень трудно, пока удалось сформулировать только три возможных определения гена:

а) **ген** как единица рекомбинации.

На основании своих работ по построению хромосомных карт дрозофилы Морган постулировал, что ген - это наименьший участок хромосомы, который может быть отделен от примыкающих к нему участков в результате кроссинговера. Согласно этому определению, ген представляет собой крупную единицу, специфическую область хромосомы, определяющую тот или иной признак организма;

б) **ген** как единица мутирования.

В результате изучения природы мутаций было установлено, что изменения признаков возникают вследствие случайных спонтанных изменений в структуре хромосомы, в последовательности оснований или даже в одном основании. В этом смысле можно было сказать, что ген - это

одна пара комплиментарных оснований в нуклеотидной последовательности ДНК, т.е. наименьший участок хромосомы, способный претерпеть мутацию.

в) **ген** как единица функции.

Поскольку было известно, что от генов зависят структурные, физиологические и биохимические признаки организмов, было предложено определять ген как наименьший участок хромосомы, обуславливающий синтез определенного продукта.

Молекулярная генетика. Применение новых физических и химических методов, а также использование в качестве объектов исследования бактерий и вирусов резко повысили разрешающую способность генетических экспериментов, привели к изучению наследственности на молекулярном уровне и бурному развитию молекулярной генетики.

Впервые Н. К. Кольцов (1927 г) выдвинул и обосновал представления о молекулярной основе наследственности и о матричном способе размножения “наследственных молекул”. В 40-х гг. 20 в. была экспериментально доказана генетическая роль дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), а в 50-60-х гг. установлена ее молекулярная структура и выяснены принципы кодирования генетической информации. Генетическая информация, заложенная в наследственных структурах организмов (в хромосомах, цитоплазме, клеточных организмах), получаемая от предков в виде совокупности генов информация о составе, строении и характере обмена составляющих организм веществ (прежде всего белков и нуклеиновых кислот) и связанных с ними функциях.

У многоклеточных форм при половом размножении генетическая информация передаётся из поколения в поколение через посредство половых клеток — гамет, единственная функция которых — передача и хранение генетической информации. У микроорганизмов и вирусов имеются особые

типы ее передачи . Генетическая информация заключена преимущественно в хромосомах, где она зашифрована в определённой линейной последовательности нуклеотидов в молекулах ДНК (генетический код).

Генетический код - это система зашифровки наследственной информации в молекулах нуклеиновых кислот, реализующаяся у животных, растений, бактерий и вирусов в виде последовательности нуклеотидов. В природных нуклеиновых кислотах — дезоксирибонуклеиновой (ДНК) и рибонуклеиновой (РНК) - встречаются 5 распространённых типов нуклеотидов (по 4 в каждой нуклеиновой кислоте), различающихся по входящему в их состав азотистому основанию . В ДНК встречаются основания: аденин (А), гуанин (Г), цитозин (Ц), тимин (Т); в РНК вместо тимина присутствует урацил (У). Кроме них, в составе нуклеиновых кислот обнаружено около 20 редко встречающихся (т. н. неканонических, или минорных) оснований, а также необычных сахаров. Так как количество кодирующих знаков генетического кода (4) и число разновидностей аминокислот в белке (20) не совпадают, кодовое число (т.е. кол-во нуклеотидов, кодирующих одну аминокислоту) не может быть равно 1. Различных сочетаний по 2 нуклеотида возможно лишь $4^2 = 16$, но этого также недостаточно для зашифровки всех аминокислот.

Американский учёный Г. Гамов предложил (1954) модель **триплетного генетического кода**, т.е. такого, в котором 1 аминокислоту кодирует группа из трёх нуклеотидов, называемых **кодоном**. Число возможных триплетов равно $4^3 = 64$, а это более чем втрое превышает число распространённых аминокислот, в связи с чем было высказано предположение, что каждой аминокислоте соответствует несколько кодонов (так называемая **вырожденность кода**).

Было предложено много различных моделей генетического кода. В 1961 Ф. Крик (Великобритания) получил подтверждение гипотезы триплетного неперекрывающегося кода без запятых.

Установлены следующие **основные закономерности генетического кода**:

1. Между последовательностью нуклеотидов и кодируемой последовательностью аминокислот существует линейное соответствие (коллинеарность генетического кода);
2. Считывание кода начинается с определённой точки;
3. Считывание идёт в одном направлении в пределах одного гена;
4. Код является неперекрывающимся;
5. При считывании не бывает промежутков (код без запятых);
6. Генетический код, как правило, является вырожденным, т.е. 1 аминокислоту кодируют 2 и более триплетов - синонимов (вырожденность генетического кода уменьшает вероятность того, что мутационная замена основания в триплете приведёт к ошибке);
7. Кодовое число равно трём;
8. Код в живой природе универсален (за некоторыми исключениями).

Универсальность генетического кода подтверждается экспериментами по синтезу белка в пробирках. Если в бесклеточную систему, полученную из одного организма (например, кишечной палочки), добавить нуклеиновокислотную матрицу, полученную из другого организма, далеко отстоящего от первого в эволюционном отношении (например, проростков гороха), то в такой системе будет идти белковый синтез. Благодаря работам американских генетиков М.Ниренберга, С.Очоа, Х.Корана известен состав и порядок нуклеотидов во всех кодонах.

Из 64 кодонов у бактерий и фагов 3 кодона — UAA, UAG и UGA — не кодируют аминокислот; они служат сигналом к освобождению

полипептидной цепи с рибосомы, т.е. сигнализируют о завершении синтеза полипептида. Их назвали **терминирующими кодонами**. Существуют также 3 сигнала о начале синтеза - это **инициирующие кодоны** - АУГ, ГУГ и УУГ, - которые, будучи включёнными в начале соответствующей информационной РНК (и-РНК), определяют включение формилметионина в первое положение синтезируемой полипептидной цепи. Приведённые данные справедливы для бактериальных систем; для высших организмов многое ещё не ясно. Так, кодон УГА у высших организмов может быть значащим; не совсем понятен также механизм инициации полипептида.

Реализация генетического кода в клетке происходит в два этапа.

Первый из них протекает в ядре; он носит назв. **транскрипции** и заключается в синтезе молекул и-РНК на соответствующих участках ДНК. При этом последовательность нуклеотидов ДНК «переписывается» в нуклеотидную последовательность РНК. Вторым этапом - **трансляция** - протекает в цитоплазме, на рибосомах; при этом последовательность нуклеотидов и-РНК переводится в последовательность аминокислот в белке; этот этап протекает при участии транспортной РНК (т-РНК) и соответствующих ферментов.

Генетическая информация реализуется в ходе онтогенеза - развития особи - ее передачей от гена к признаку. Все клетки организма возникают в результате делений единственной исходной клетки - зиготы - и потому имеют один и тот же набор генов - потенциально одну и ту же генетическую информацию. Специфичность клеток разных тканей определяется тем, что в них активны разные гены, т.е. реализуется не вся информация, а только её часть, необходимая для функционирования данной ткани.

По мере изучения наследственности на субклеточном и молекулярном уровне углублялось и уточнялось представление о гене. Если в опытах по

наследованию различных признаков ген постулировался как элементарная неделимая единица наследственности, а в свете данных цитологии его рассматривали как изолированный участок хромосомы, то на молекулярном уровне **ген** - входящий в состав хромосомы участок молекулы ДНК, способный к самовоспроизведению и имеющий специфическую структуру, в которой закодирована программа развития одного или нескольких признаков организма.

В 50-х гг. на микроорганизмах (американский генетик С.Бензер) было показано, что каждый ген состоит из ряда различных участков, которые могут мутировать и между которыми может происходить кроссинговер. Так подтвердилось представление о сложной структуре гена, развивавшееся еще в 30-х гг. А.С.Серебровским и Н.П.Дубининым на основе данных генетического анализа.

В 1967-69 гг. был осуществлен синтез вирусной ДНК вне организма, а также химический синтез гена дрожжевой аланиновой транспортной РНК. Новой областью исследования стала наследственность соматических клеток в организме и в культурах тканей. Открыта возможность экспериментальной гибридизации соматических клеток разных видов. В связи с достижениями молекулярной биологии явления наследственности приобрели ключевое значение для понимания ряда биологических процессов, а также для множества вопросов практики.

2. Хромосомная теория наследственности

К концу XIX в. в результате повышения оптических качеств микроскопов и совершенствования цитологических методов возможно стало наблюдать поведение хромосом в гаметах и зиготах. Еще в 1875 г. Гертвиг обратил внимание на то, что при оплодотворении яиц морского ежа

происходит слияние двух ядер - ядра спермия и ядра яйцеклетки. В 1902 г. Бовери продемонстрировал важную роль ядра в регуляции развития признаков организма, а в 1882 г. Флемминг описал поведение хромосом во время митоза.

В 1900 г. законы Менделя были вторично открыты и должным образом оценены почти одновременно и независимо друг от друга тремя учеными - де Фризом, Корренсом и Чермаком. Корренс сформулировал выводы Менделя в привычной нам форме двух законов и ввел термин «фактор», тогда как Мендель для описания единицы наследственности пользовался словом «элемент». Позднее американец Уильям Сэттон заметил удивительное сходство между поведением хромосом во время образования гамет и оплодотворения и передачей менделевских наследственных факторов.

На основании изложенных выше данных Сэттон и Бовери высказали мнение, что хромосомы являются носителями менделевских факторов, и сформулировали так называемую **хромосомную теорию наследственности**. Согласно этой теории, каждая пара факторов локализована в паре гомологичных хромосом, причем каждая хромосома несет по одному фактору. Поскольку число признаков у любого организма во много раз больше числа его хромосом, видимых в микроскоп, каждая хромосома должна содержать множество факторов.

В 1909 г. Иогансен заменил термин фактор, означавший основную единицу наследственности, термином **ген**. Альтернативные формы гена, определяющие его проявление в фенотипе, назвали аллелями. **Аллели** - это конкретные формы, которыми может быть представлен ген, и они занимают одно и то же место - **локус** - в гомологичных хромосомах.

Наследственность - присущее всем организмам свойство повторять в ряду поколений одинаковые признаки и особенности развития; обусловлено передачей в процессе размножения от одного поколения к

другому материальных структур клетки, содержащих программы развития из них новых особей. Тем самым наследственность обеспечивает преемственность морфологической, физиологической и биохимической организации живых существ, характера их индивидуального развития, или онтогенеза. Как общебиологическое явление наследственность - важнейшее условие существования дифференцированных форм жизни, признаков организмов, хотя оно нарушается изменчивостью - возникновением различий между организмами. Затрагивая самые разнообразные признаки на всех этапах онтогенеза организмов, наследственность проявляется в закономерностях наследования признаков, т. е. передачи их от родителей потомкам.

Сцепление. Все ситуации и примеры, обсуждавшиеся до сих пор, относились к наследованию генов, находящихся в разных хромосомах. Как выяснили цитологи, у человека все соматические клетки содержат по 46 хромосом. Поскольку человек обладает тысячами различных признаков - таких, например, как группа крови, цвет глаз, способность секретировать инсулин, - в каждой хромосоме должно находиться большое число генов.

Гены, лежащие в одной и той же хромосоме, называют сцепленными. Все гены какой-либо одной хромосомы образуют группу сцепления; они обычно попадают в одну гамету и наследуются вместе. Таким образом, гены, принадлежащие к одной группе сцепления, обычно не подчиняются менделевскому принципу независимого распределения. Поэтому при дигибридном скрещивании они не дают ожидаемого отношения 9:3:3:1. В таких случаях получаются самые разнообразные соотношения. У дрозофилы гены, контролирующие окраску тела и длину крыла, представлены следующими парами аллелей (назовем соответствующие признаки): серое тело - черное тело, длинные крылья - зачаточные (короткие) крылья. Серое тело и длинные крылья доминируют. Ожидаемое отношение фенотипов в F₂

от скрещивания между гомозиготой с серым телом и длинными крыльями и гомозиготой с черным телом и зачаточными крыльями должно составить 9: 3: 3: 1. Это указывало бы на обычное менделевское наследование при дигибридном скрещивании, обусловленное случайным распределением генов, находящихся в разных, негомологичных хромосомах. Однако вместо этого в F₂ были получены в основном родительские фенотипы в отношении примерно 3: 1. Это можно объяснить, предположив, что гены окраски тела и длины крыла локализованы в одной и той же хромосоме, т.е. сцеплены.

Практически, однако, соотношение 3:1 никогда не наблюдается, а возникают все четыре фенотипа. Это объясняется тем, что колкое сцепление встречается редко. В большинстве экспериментов по скрещиванию при наличии сцепления помимо мух с родительскими фенотипами обнаруживаются особи с новыми сочетаниями признаков. Эти новые фенотипы называют **рекомбинантными**. Все это позволяет дать следующее определение **сцепления**: два или более генов называют сцепленными, если потомки с новыми генными комбинациями (рекомбинанты) встречаются реже, чем родительские фенотипы.

Группы сцепления и хромосомы. Генетические исследования, проводившиеся в начале нашего века, в основном были направлены на выяснение роли генов в передаче признаков. Работы Моргана с плодовой мушкой *Drosophila melanogaster* показали, что большинство фенотипических признаков объединено у нее в четыре группы сцепления и признаки каждой группы наследуются совместно. Было замечено, что число групп сцепления соответствует числу пар хромосом.

Изучение других организмов привело к сходным результатам. При экспериментальном скрещивании разнообразных организмов обнаружилось, что некоторые группы сцепления больше других (т.е. в них больше генов). Изучение хромосом этих организмов показало, что они имеют разную длину.

Морган доказал наличие четкой связи между этими наблюдениями. Они послужили дополнительными подтверждениями локализации генов в хромосомах.

Основные положения хромосомной теории наследственности:

1. Гены располагаются в хромосомах, различные хромосомы содержат неодинаковое число генов, набор генов каждой из негомологичных хромосом уникален.

2. Гены в хромосоме расположены линейно, каждый ген занимает в хромосоме определенный локус (место).

3. Гены, расположенные в одной хромосоме, образуют группу сцепления и вместе (сцеплено) передаются потомкам, число групп сцепления равно гаплоидному набору хромосом.

4. Сцепление не абсолютно, так как в профазе мейоза может происходить кроссинговер и гены, находящиеся в одной хромосоме, разобщаются. Сила сцепления зависит от расстояния между генами в хромосоме: чем больше расстояние, тем меньше сила сцепления, и наоборот. Расстояние между генами измеряется в процентах кроссинговера. 1% кроссинговера соответствует одной морганиде.

3. Генетика пола

Особенно четким примером установления зависимости между фенотипическими признаками организмов и строением их хромосом служит определение пола. У дрозофилы фенотипические различия между двумя полами явно связаны с различиями в хромосомах. При изучении хромосом у самцов и самок ряда животных между ними были обнаружены некоторые различия. Как у мужских, так и у женских особей во всех клетках имеются пары одинаковых (гомологичных) хромосом, но по одной паре хромосом они различаются. Это валидные хромосомы (гетеросомы). Все остальные хромосомы называют **аутосомами**. У дрозофилы четыре пары хромосом. Три пары (II, III и IV) идентичны у обоих полов, но пара I, состоящая из идентичных хромосом у самки, различается у самца. Эти хромосомы называют X - и Y - хромосомами; генотип самки XX, а самца - XY. Такие различия по половым хромосомам характерны для большинства животных, в том числе для человека, но у птиц и у бабочек наблюдается обратная картина: у самок имеются хромосомы XY, а у самцов - XX. У некоторых насекомых, например у прямокрылых, Y - хромосомы нет вовсе, так что самец имеет генотип XO.

При гаметогенезе наблюдается типичное менделевское расщепление по половым хромосомам. Например, у млекопитающих каждое яйцо содержит одну X - хромосому, половина спермиев - одну X - хромосому, а другая половина - одну Y - хромосому. Пол потомка зависит от того, какой спермий оплодотворит яйцеклетку. Пол с генотипом XX называют **гомогаметным**, так как у него образуются одинаковые гаметы, содержащие только X - хромосомы, а пол с генотипом XY - **гетерогаметным**, так как половина гамет содержит X-, а половина - Y - хромосому. У человека генотипический пол данного индивидуума определяют, изучая неделящиеся клетки. Одна X -

хромосома всегда оказывается в активном состоянии и имеет обычный вид. Другая, если она имеется, бывает в покоящемся состоянии, в виде плотного темно - окрашенного тельца, называемого тельцем Барра. Число телец Барра всегда на единицу меньше числа наличных X - хромосом, т.е. у самца (XY) их нет вовсе, а у самки (XX) - только одно. Функция Y - хромосомы, очевидно, варьирует в зависимости от вида. У человека Y - хромосома контролирует дифференцировку семенников, которая в дальнейшем влияет на развитие половых органов и мужских признаков. У большинства организмов, однако, Y - хромосома не содержит генов, имеющих отношение к полу. Ее даже называют генетически инертной или генетически пустой, так как в ней очень мало генов. Как полагают, у дрозофилы гены, определяющие мужские признаки, находятся в аутосомах, и их фенотипические эффекты маскируются наличием пары X - хромосом; в присутствии одной X - хромосомы мужские признаки проявляются. Это пример **наследования, ограниченного полом** (в отличие от наследования, сцепленного с полом), при котором, например, у женщин подавляются гены, детерминирующие рост бороды.

Морган и его сотрудники заметили, что наследование окраски глаз у дрозофилы зависит от пола родительских особей, несущих альтернативные аллели. Красная окраска глаз доминирует над белой. При скрещивании красноглазого самца с белоглазой самкой в F₁, получали равное число красноглазых самок и белоглазых самцов. Однако при скрещивании белоглазого самца с красноглазой самкой в F₁ были получены в равном числе красноглазые самцы и самки. При скрещивании этих мух F₁, между собой были получены красноглазые самки, красноглазые и белоглазые самцы, но не было ни одной белоглазой самки. Тот факт, что у самцов частота проявления рецессивного признака была выше, чем у самок, наводил на мысль, что рецессивный аллель, определяющий белоглазость, находится в X -

хромосоме, а Y - хромосома лишена гена окраски глаз. Чтобы проверить эту гипотезу, Морган скрестил исходного белоглазого самца с красноглазой самкой из F1. В потомстве были получены красноглазые и белоглазые самцы и самки. Из этого Морган справедливо заключил, что только X - хромосома несет ген окраски глаз. В Y - хромосоме соответствующего локуса вообще нет. Это явление известно под названием **наследования, сцепленного с полом**. Эта особая форма сцепления позволяет объяснить наследование признаков, сцепленных с полом, например цветовой слепоты, раннего облысения и гемофилии у человека.

Гемофилия - сцепленный с полом рецессивный признак, при котором нарушается образование фактора VIII, ускоряющего свертывание крови. Ген, детерминирующий синтез фактора VIII, находится в участке X - хромосомы, не имеющем гомолога, и представлен двумя аллелями - доминантным нормальным и рецессивным мутантным.

Возможны следующие генотипы и фенотипы:

Генотип	Фенотип
XHXH	Нормальная женщина
XHXh	Нормальная женщина (носитель)
XHy	Нормальный мужчина
XhY	Мужчина - гемофилитик

Особей женского пола, гетерозиготных по любому из сцепленных с полом признаков, называют носителями соответствующего рецессивного гена. Они фенотипически нормальны, но половина их гамет несет рецессивный ген. Несмотря на наличие у отца нормального гена, сыновья матерей - носителей с вероятностью 50% будут страдать гемофилией. От брака женщины - носителя с нормальным мужчиной могут родиться дети с различными фенотипами. Один из наиболее хорошо документированных примеров наследования гемофилии мы находим в родословной потомков

английской королевы Виктории. Предполагают, что ген гемофилии возник в результате мутации у самой королевы Виктории или у одного из ее родителей.

4. Типы мутаций

Мутацией называют изменение количества или структуры ДНК данного организма. Мутация приводит к изменению генотипа, которое может быть унаследовано клетками, происходящими от мутантной клетки в результате митоза или мейоза. Мутирование может вызывать изменения каких-либо признаков в популяции. Мутации, возникшие в половых клетках, передаются следующим поколениям организмов, тогда как мутации в соматических клетках наследуются только дочерними клетками, образовавшимися путем митоза, и такие мутации называют соматическими.

Мутации, возникающие в результате изменения числа или макроструктуры хромосом, известны под названием **хромосомных мутаций** или хромосомных aberrаций (перестроек). Иногда хромосомы так сильно изменяются, что это можно увидеть под микроскопом. Но термин «мутация» используют главным образом для обозначения изменения структуры ДНК, когда происходит так называемая генная, или точечная, мутация.

Представление о мутации как о причине внезапного появления нового признака было впервые выдвинуто в 1901 г. голландским ботаником Гуго де Фризом, изучавшим наследственность у энотеры *Oenothera lamarckiana*. Спустя 9 лет Т.Морган начал изучать мутации у дрозофилы, и вскоре при участии генетиков всего мира у нее было идентифицировано более 500 мутаций.

Генные мутации. Внезапные спонтанные изменения фенотипа, которые нельзя связать с обычными генетическими явлениями или микроскопическими данными о наличии хромосомных aberrаций, можно объяснить только изменениями в структуре отдельных генов. Генная, или точечная (поскольку она относится к определенному генному локусу), мутация - результат изменения нуклеотидной последовательности молекулы

ДНК в определенном участке хромосомы. Такое изменение последовательности оснований в данном гене воспроизводится при транскрипции в структуре м-РНК и приводит к изменению последовательности аминокислот в полипептидной цепи, образующейся в результате трансляции на рибосомах.

Существуют различные типы генных мутаций, связанных с добавлением, выпадением или перестановкой оснований в гене. Это дупликации, вставки, деления, инверсии или замены оснований. Во всех случаях они приводят к изменению нуклеотидной последовательности, а часто - и к образованию измененного полипептида. Например, делеция вызывает сдвиг рамки.

Делеции - (утрата), хромосомная мутация, при которой происходит потеря одного из внутренних (не концевых) участков хромосом.

Дупликация - (удвоение), хромосомная мутация, при которой один из участков представлен в хромосомном наборе более одного раза.

Инверсия - хромосомная мутация, возникающая в результате двух разрывов и поворота участка хромосомы на 180° . При этом последовательность генов изменяется на обратную.

Инсерция - вставка перемещающегося генетического элемента в какое-то новое место на хромосоме или плазмиде; часто ведет к образованию инсерционных генных мутаций.

Генные мутации, возникающие в гаметах или в будущих половых клетках, передаются всем клеткам потомков и могут влиять на дальнейшую судьбу популяции. **Соматические генные мутации**, происходящие в организме, наследуются только теми клетками, которые образуются из мутантной клетки путем митоза. Они могут оказать воздействие на тот организм, в котором они возникли, но со смертью особи исчезают из генофонда популяции. Соматические мутации, вероятно, возникают очень

часто и остаются незамеченными, но в некоторых случаях при этом образуются клетки с повышенной скоростью роста и деления. Эти клетки могут дать начало опухолям - либо доброкачественным, которые не оказывают особого влияния на весь организм, либо злокачественным, что приводит к раковым заболеваниям.

Эффекты генных мутаций чрезвычайно разнообразны. Большая часть мелких генных мутаций фенотипически не проявляется, поскольку они рецессивны, однако известен ряд случаев, когда изменение всего лишь одного основания в определенном гене оказывает глубокое влияние на фенотип. Одним из примеров служит серповидноклеточная анемия - заболевание, вызываемое у человека заменой основания в одном из генов, ответственных за синтез гемоглобина. От структуры полипептидных цепей зависит способность молекулы гемоглобина переносить кислород. Изменение последовательности оснований в триплете, кодирующем одну определенную аминокислоту из 146, приводит к синтезу аномального гемоглобина серповидных клеток (HbS). Последовательности аминокислот в нормальных и аномальных цепях различаются тем, что в одной точке аномальных цепей гемоглобина-S глутаминовая кислота замещена валином. В результате такого, казалось бы, незначительного изменения гемоглобин S кристаллизуется при низких концентрациях кислорода, а это в свою очередь приводит к тому, что в венозной крови эритроциты с таким гемоглобином деформируются (из округлых становятся серповидными) и быстро разрушаются. Физиологический эффект мутации состоит в развитии острой анемии и снижении количества кислорода, переносимого кровью. Анемия не только вызывает физическую слабость, но и может привести к нарушениям деятельности сердца и почек и к ранней смерти людей, гомозиготных по мутантному аллелю. В гетерозиготном состоянии этот аллель вызывает значительно меньший эффект: эритроциты выглядят нормальными, а

аномальный гемоглобин составляет только около 40%. У гетерозигот развивается анемия лишь в слабой форме, а зато в тех областях, где широко распространена малярия, особенно в Африке и Азии, носители аллеля серповидноклеточности невосприимчивы к этой болезни. Это объясняется тем, что ее возбудитель - малярийный плазмодий - не может жить в эритроцитах, содержащих аномальный гемоглобин.

Значение мутаций. Хромосомные и генные мутации оказывают разнообразные воздействия на организм. Во многих случаях эти мутации летальны, так как нарушают развитие; у человека, например, около 20% беременностей заканчиваются естественным выкидышем в сроки до 12 недель, и в половине таких случаев можно обнаружить хромосомные аномалии. В результате некоторых хромосомных мутаций определенные гены могут оказаться вместе, и их общий эффект может привести к появлению какого-либо «благоприятного» признака. Кроме того, сближение некоторых генов друг с другом делает менее вероятным их разделение в результате кроссинговера, а в случае благоприятных генов это создает преимущество.

Генная мутация может привести к тому, что в определенном локусе окажется несколько аллелей. Это увеличивает как гетерозиготность данной популяции, так и ее генофонд, и ведет к усилению внутрипопуляционной изменчивости. Перетасовка генов как результат кроссинговера, независимого распределения, случайного оплодотворения и мутаций может повысить непрерывную изменчивость, но ее эволюционная роль часто оказывается преходящей, так как возникающие при этом изменения могут быстро сгладиться вследствие «усреднения». Что же касается генных мутаций, то некоторые из них увеличивают дискретную изменчивость, и это может оказать на популяцию более глубокое влияние. Большинство генных мутаций рецессивны по отношению к «нормальному» аллелю, который, успешно выдержав отбор на протяжении многих поколений, достигнул генетического

равновесия с остальным генотипом. Будучи рецессивными, мутантные аллели могут оставаться в популяции в течение многих поколений, пока им не удастся встретиться, т. е. оказаться в гомозиготном состоянии и проявиться в фенотипе. Время от времени могут возникать и доминантные мутантные аллели, которые немедленно дают фенотипический эффект.

Давление мутационное - изменение соотношения частот аллелей популяции вследствие разной вероятности прямых и обратных мутаций какого-либо гена. В результате увеличивается частота того аллеля, в сторону которого мутации происходят с большей частотой. При равной вероятности прямых и обратных мутаций мутационное давление исчезает, и в популяции наступает равновесное состояние.

5. Типы врожденных аномалий

Патогенетика - наука о генетически детерминированных болезнях и заболеваниях, т.е. в основе которых лежит наследственная предрасположенность. Следует различать пороки развития, наследственную недостаточность и уродства.

Пороки развития - это совокупность отклонений от нормы, возникающая в онтогенезе. **Наследственная недостаточность** — незначительное отклонение от нормы, при которых адаптационные способности в определенных условиях среды почти не нарушены. **Уродствами** называют стойкие отклонения организма или его частей от нормального анатомического строения. Уродства изучает наука тератология.

Летальные гены. Известны случаи, когда один ген может оказывать влияние на несколько признаков, в том числе на жизнеспособность. У человека и других млекопитающих определенный рецессивный ген вызывает образование внутренних спаек легких, что приводит к смерти при рождении. Другим примером служит ген, который влияет на формирование хряща и вызывает врожденные уродства, ведущие к смерти плода или новорожденного.

У кур, гомозиготных по аллелю, вызывающему «курчавость» перьев, неполное развитие перьев влечет за собой несколько фенотипических эффектов. У таких кур теплоизоляция недостаточна, и они страдают от охлаждения. Для компенсации потери тепла у них появляется ряд структурных и физиологических адаптаций, но эти адаптации малоэффектны и среди таких кур высока смертность.

Воздействие летального гена ясно видно на примере наследования окраски шерсти у мышей. У диких мышей шерсть обычно серая, типа агути; но у некоторых мышей шерсть желтая. При скрещиваниях между желтыми

мышами в потомстве получаются как желтые мыши, так и агути в отношении 2 : 1. Единственное возможное объяснение таких результатов состоит в том, что желтая окраска шерсти доминирует над агути и что все желтые мыши гетерозиготны. Атипичное менделевское отношение объясняется гибелью гомозиготных желтых мышей до рождения. При вскрытии беременных желтых мышей, скрещенных с желтыми же мышами, в их матках были обнаружены мертвые желтые мышата. Если же скрещивались желтые мыши и агути, то в матках беременных самок не оказывалось мертвых желтых мышат, поскольку при таком скрещивании не может быть потомства, гомозиготного по гену желтой шерсти.

Болезни, связанные с мутациями. Геном человека и высших животных включает несколько миллионов генов, способных к тому же по-разному влиять на развитие признаков. В результате мутаций и рекомбинации генов возникает присущее разнообразие по самым разным признакам.

Гены человека мутируют каждый с частотой от 1 на 100000 до 1 на 10000000 гамет на поколение. Распространение мутаций среди больших групп изучает популяционная генетика, позволяющая составить карты распространения генов, определяющих развитие нормальных признаков и наследственных болезней.

Широкое использование в генетике цитологических методов способствовало развитию цитогенетики, где основным объектом исследования - хромосомы, которых локализованы гены. Митоз, мейоз и оплодотворение поддерживают преемственность и постоянство хромосомного набора как в ряду клеточных поколений, так и в поколениях организмов. В результате нарушений указанных процессов могут возникать **аномалии хромосомного набора** с изменением числа и структуры хромосом, что приводит к возникновению хромосомных болезней, которые нередко выражаются в

развитии тяжёлых врождённых уродств, аномалий половой дифференцировки, у человека в слабоумии или обуславливают самопроизвольные аборты.

История изучения хромосомных болезней берет начало с клинических исследований, проводившихся задолго до описания хромосом человека и открытия хромосомных аномалий. Хромосомные болезни - болезнь Дауна, синдромы: Тернера, Клайнфельтера, Патау, Эдвардса. С разработкой метода автордиографии стала возможной идентификация некоторых индивидуальных хромосом, что способствовало открытию группы хромосомных болезней, связанных со структурными перестройками хромосом.

Интенсивное развитие учения о хромосомных болезнях началось в 70-х годах 20 века после разработки методов дифференциального окрашивания хромосом. Классификация хромосомных болезней основана на типах мутаций вовлеченных в них хромосом. Мутации в половых клетках приводят к развитию полных форм хромосомных болезней, при которых все клетки организма имеют одну и ту же хромосомную аномалию.

В настоящее время описано 2 варианта нарушений числа хромосомных наборов - **тетраплоидия и триплодия**. Другая группа синдромов обусловлена нарушениями числа отдельных хромосом – **трисомиями** (когда имеется добавочная хромосома в диплоидном наборе) или **моносомия** (одна из хромосом отсутствует). Моносомии аутосом несовместимы с жизнью. Ряд хромосомных болезней связан с нарушением числа половых хромосом.

Самая многочисленная группа хромосомных болезней - это синдромы, обусловленные **структурными перестройками хромосом**. Выделяют хромосомные синдромы так называемых частичных моносомий (увеличение или уменьшение числа отдельных хромосом не на целую хромосому, а на ее

часть). В связи с тем, что подавляющая часть хромосомных аномалий относится к категории летальных мутаций, для характеристики их количественных параметров используются 2 показателя – частота распространения и частота возникновения .Выяснено , что около 170 из 1000 эмбрионов и плодов погибают до рождения , из них около 40% - вследствие влияния хромосомных нарушений . Тем не менее значительная часть мутантов (носителей хромосомной аномалии) минует действие внутриутробного отбора. Но некоторые из них погибают в раннем, до достижения возраста рождения.

Больные с аномалиями половых хромосом из-за нарушений полового развития, как правило, не оставляют потомства. Отсюда следует все аномалии можно отнести к мутациям. Показано, что в общем случае хромосомные мутации почти полностью исчезают из популяции через 15 - 17 поколений.

Для всех форм хромосомных болезней общим признаком является множественность нарушений (врожденные пороки развития). Общими проявлениями хромосомных болезней являются: костно-мышечные аномалии, пороки сердечно-сосудистой, мочеполовой, нервной и других систем, отклонение в гормональном, биохимическом и иммунологическом статусе, у человека задержка физического и психомоторного развития, умственная отсталость. Степень поражения органов при хромосомных болезнях зависит от многих факторов - типа хромосомной аномалии, недостающего или избыточного материала индивидуальной хромосомы, генотипа организма, условий среды, в которых развивается организм. Этиологическое лечение хромосомных болезней в настоящее время неразработано. Разработка методов пренатальной диагностики делает этот подход эффективным в борьбе не только с хромосомными, но и с другими наследственными болезнями человека.

Лечение и профилактика наследственных болезней. Успехи в развитии генетики человека сделали возможными предупреждение и лечение наследственных заболеваний. Один из эффективных методов их предупреждения - медико-генетическое консультирование с предсказанием риска появления больного в потомстве лиц, страдающих данным заболеванием или имеющих больного родственника. Достижения биохимической генетики человека раскрыли первопричину (молекулярный механизм) множество наследственно обусловленных дефектов, аномалий обмена веществ, что способствовало разработке методов экспресс-диагностики, позволяющих быстро и рано выявлять больных, и лечения многих прежде неизлечимых наследственных болезней. Чаще всего лечение состоит во введении в организм веществ, не образующихся в нём вследствие генетического дефекта, или в составлении специальных диет, из которых устранены вещества, оказывающие токсическое действие на организм в результате наследственно обусловленной неспособности к их расщеплению. Многие генетические дефекты исправляются с помощью своевременного хирургического вмешательства или педагогической коррекции. Практические мероприятия, направленные на поддержание наследственного здоровья человека, на охрану генофонда человечества, осуществляются через систему медико-генетических консультаций. Основная цель медико-генетического консультирования - информировать заинтересованных лиц о вероятности риска появления в потомстве больных. К медико-генетическим мероприятиям относится также пропаганда генетических знаний среди населения, т.к. это способствует более ответственному подходу к деторождению. Медико-генетическая консультация воздерживается от мер принудительного или поощрительного характера в вопросах деторождения или вступления в брак, принимая на себя лишь функцию информации. Большое значение имеет система мер,

направленных на создание наилучших условий для проявления положительных наследственных задатков и предотвращение вредных воздействий среды на наследственность человека.

Существенно важен учёт наследственности в реакции разных людей на лекарства и другие химические вещества, а также в иммунологических реакциях. Бесспорна роль молекулярно-генетических механизмов в этиологии злокачественных опухолей.

Явления наследственности предстают в разной форме в зависимости от уровня жизни, на котором они изучаются (молекула, клетка, организм, популяция). Но в конечном счёте, наследственность обеспечивается самовоспроизведением материальных единиц наследственности (генов и цитоплазматических элементов), молекулярная структура которых известна.

Закономерный матричный характер их ауторепродукции нарушается или мутациями отдельных генов или перестройками генетических систем в целом. Всякое изменение в ауторепродуцирующемся элементе наследуется константно.

6. Генетика иммунитета

Иммуногенетика (иммуно- + генетика) - раздел иммунологии и генетики, изучающий закономерности наследования антигенной специфичности различных тканей организма и роль генетических механизмов в осуществлении иммунологических процессов, в том числе включающая генетику групп крови, генетический контроль иммунного ответа, генетику несовместимости тканей при трансплантации, генетику противоопухолевого иммунитета и т.д.

Антиген - любое вещество, несущее признак генетической чужеродности, которое попадая в организм вызывает иммунный ответ (индуцирует синтез антител).

Антитело - иммуноглобулины (сложные белки), синтезируемые организмом, в ответ на введение антигена.

Антиген-антитело реакция - специфическое связывание антигена с соответствующим антителом, приводящее к образованию иммунного комплекса.

Антигены описываются следующими характеристиками:

Иммуногенность - способность антигена вызывать иммунные ответы (образование антител).

Антигенная валентность - число детерминант в молекуле антигена

Антигенная специфичность - особенности, по которым антигены отличаются друг от друга.

Антигенная детерминанта - область молекулы антигена, к которой могут быть выработаны специфические антидетерминанты.

Гаптен - небольшая молекула, присоединенная к инертному белковому носителю и выполняющая функцию антигена.

Лимфоциты отчетливо различаются по своим функциям и свойствам клеточной мембраны. Их делят на три большие категории: В-клетки, Т-клетки и 0-клетки.

В-лимфоциты созревают у человека в костном мозге, после чего мигрируют в лимфоидные органы. Они служат предшественниками клеток, образующих антитела, т.е. плазматических. Для того чтобы В-клетки трансформировались в плазматические, необходимо присутствие Т-клеток.

Созревание Т-клеток начинается в костном мозге, где образуются протимоциты, которые затем мигрируют в тимус (вилочковую железу) - орган, расположенный в грудной клетке за грудиной. Там они дифференцируются в Т-лимфоциты - весьма неоднородную популяцию клеток иммунной системы, выполняющих различные функции. Так, они синтезируют факторы активации макрофагов, факторы роста В-клеток и интерфероны. Есть среди Т-клеток индукторные (хелперные) клетки, которые стимулируют образование В-клетками антител; клетки-супрессоры, которые подавляют функции В-клеток и синтезируют фактор роста Т-клеток - интерлейкин-2 (один из лимфокинов).

0-клетки отличаются от В- и Т-клеток тем, что у них нет поверхностных антигенов. Некоторые из них служат «естественными киллерами», т.е. убивают раковые клетки и клетки, зараженные вирусом. Однако в целом роль 0-клеток неясна.

Генетический контроль иммунного ответа. Генетические основы детерминации иммунитета не вызывают сомнений, и неодинаковая выраженность иммунитета у разных индивидов является общебиологической закономерностью. Хорошо известны факты различной чувствительности людей к вакцинам при введении одних и тех же доз препаратов. У некоторых людей появляются клинические проявления инфекции, у других реакция на иммунизацию совершенно отсутствует. Это является следствием

генетического полиморфизма реакцией на действие внешних биологических факторов. Первичные иммунодефицитные состояния являются наследственными дефектами клеточного и гуморального иммунитета. Они предрасполагают к бактериальным и грибковым заражениям, причем для разных форм характерны соответствующие типы инфекций (вирусные, бактериальные, грибковые).

Классическим примером наследственной устойчивости к биологическим агентам служат гемоглобинопатии (серповидно-клетчатая анемия, талассемия) и энзимопатии (недостаточность Г-6-ФД), при которых малярийный плазмодий не может размножаться у мутантных гомозигот и гетерозигот. В связи с тем что лица с гемоглобинопатиями и недостаточностью Г-6-ФД устойчивы к малярийному плазмодию, патологические мутации в соответствующих локусах широко распространились в ряде популяций, проживающих в местности с высокой заболеваемостью малярией (Африка, Греция, Италия, Филиппины, Азербайджан, Узбекистан). Все болезни мультифакториальной природы могут рассматриваться как примеры из экогенетики человека, потому что их развитие является результатом взаимодействия генов предрасположенности и факторов внешней среды.

Изучение генетического контроля силы иммунного ответа как самостоятельного направления исследований началось в 60-е годы и вскоре слилось с проблемой, направленной на выяснение механизмов распознавания антигена Т-клетками.

Первые опыты по изучению генетической детерминации силы иммунного ответа были проведены с беспородными кроликами в первой трети XX столетия. Было уже известно, что разные индивиды неодинаково реагируют на один и тот же антиген; резистентность или чувствительность к инфекции может быть наследуемым признаком. В пользу этого

свидетельствовали данные, полученные на морских свинках разных линий: Фьерд-Шайбель (1943г.) продемонстрировал, что продукцию дифтерийного антитоксина контролирует один ген, и она наследуется как доминантный менделевский признак. В этом же эксперименте был установлен также доминантный тип наследования высокой иммунореактивности.

В настоящее время для млекопитающих известны три группы сцепления иммуноглобулиновых генов; эти группы сцепления находятся на разных хромосомах:

- группа сцепления генов для легкой цепи каппа-типа ;
- группа сцепления генов для легкой цепи лямбда-типа и
- группа сцепления генов для тяжелой цепи Ig.

В каждом конкретном случае один из V-генов той или иной группы вступает во взаимодействие с одним из С-генов той же группы, что реализуется в синтезе иммуноглобулина определенной специфичности.

Благодаря огромному разнообразию антител, синтезируемых В-клетками, и антигенраспознающих рецепторов, экспрессируемых Т-клетками, иммунная система способна распознавать множество различных антигенов и отвечать на них.

Легкие цепи иммуноглобулинов кодируются генными сегментами V и J. В кодировании тяжелых цепей также участвуют сегменты V и J, но дополнительное разнообразие вносят сегменты D.

Рекомбинации ограниченного количества генных сегментов V, D и J создают бесконечное число специфичности.

Макрофаги играют важнейшую роль в иммунной системе. Поэтому гены, регулирующие их активность, могут также определять результат многих иммунных реакций.

7. Биохимический полиморфизм белков, ферментов, антигенов крови

Полигенное наследование .Многие из самых заметных признаков организма представляют собой результат совместного действия многих различных генов; эти гены образуют особый генный комплекс, называемый полигенной системой. Хотя вклад каждого отдельного гена, входящего в такую систему, слишком мал, чтобы оказать сколько-нибудь значительное влияние на фенотип, почти бесконечное разнообразие, создаваемое совместным действием этих генов (полигенов), составляет генетическую основу непрерывной изменчивости.

Взаимодействие генов - влияние многих генов на один признак. Поскольку любой белок состоит из аминокислот, то в синтезе белка участвуют не только ген, контролирующий его первичную структуру, но и гены, обеспечивающие синтез самих аминокислот. Взаимодействие генов проявляется на всех этапах реализации генетической информации. Условно можно выделить следующие формы взаимодействия генов:

1. Влияние первичного продукта (полипептида) одного гена на транскрипцию другого;
2. Реакции между продуктами транскрипции разных генов;
3. Перекрещивание разных цепей онтогенетических процессов, в детерминации которых участвовали эти гены. На фенотипическом уровне можно выделить следующие типы взаимодействия генов: комплементация, новообразование, эпистаз, криптомерия, полимерия.

Аллоферменты (аллотипы) - ферменты, кодируемые различными аллелями одного локуса (гена). **Изоферменты** - ферменты с одинаковой или сходной функцией, которые кодируются разными локусами (генами) одного,

и того же хромосомного набора (гаплоидного). Такие локусы возникают в результате дупликации и последующих изменений.

Генетика крови. У человека и высших животных на поверхности клеток крови, особенно эритроцитов, имеются генетически обусловленные факторы - вещества групп крови. Эти факторы имеют огромное значение при переливании крови, поскольку именно они в основном определяют совместимость крови донора и реципиента. Они служат также объектом генетических исследований и используются в судебной медицине (например, при установлении отцовства).

Монофакторная система групп крови - система, включающая в себя только один антиген. **Полиаллельная система групп крови** - система групп крови, в которую входят много аллелей, способных образовывать много генотипов. **Тип крови** - сумма всех систем групп крови одной особи.

Факторы групп крови – это макромолекулы, относящиеся к классу мукополисахаридов; они присутствуют на поверхности эритроцитов и представляют собой группу особых антигенов, **агглютиногенов**. Кроме того, в плазме крови большинства людей содержатся антитела, или **агглютинины**, реагирующие с определенными агглютиногенами. Такого рода иммунная реакция возникает в случае переливания несовместимой крови. При этом мембраны донорских эритроцитов, несущие определенные агглютиногены, реагируют с агглютинидами, присутствующими в плазме реципиента; в результате этого взаимодействия донорские эритроциты агглютинируют, т.е. слипаются друг с другом, так как между ними образуются мостики из антител.

Система АВ0. Основные агглютиногены крови были впервые описаны в 1900 К.Ландштейнером, который обозначил их буквами А и В. Эти два фактора дают четыре группы крови: А, В, АВ (в крови имеются оба фактора) и 0 (оба фактора отсутствуют). Эти антитела отсутствуют в

крови новорожденных, но появляются уже в младенчестве - возможно, при контакте со сходными антигенами каких-то бактерий; действительно, при содержании экспериментальных животных в стерильных условиях изоагглютинины (естественные антитела) у них не образуются. Не считая исключительных случаев, большинство антител против факторов эритроцитов, не входящих в систему АВ0, образуется лишь после контакта организма с эритроцитами, несущими эти факторы.

Наследование групп крови системы АВ0. Группа крови системы АВ0 контролируется одним аутосомным геном, т.е. геном, расположенным в одной из аутосомных (не половых) хромосом. Локус этого гена обозначается латинской буквой I (от слова «изогемагглютиноген»), а его три аллеля 1, 1 и 1 обозначаются для краткости, как А, В и 0. Аллели А и В -- кодоминантны по отношению друг к другу, и оба доминантны по отношению к аллелю 0. При сочетании различных аллелей могут образоваться 4 группы крови.

Группы крови АВ0 имеют первостепенное значение при подборе крови для переливания. Если донорская кровь относится к группе А, В или АВ, а у реципиента группа крови 0, то имеющиеся в крови у реципиента антитела (анти-А, анти-В или оба сразу) вызовут агглютинацию донорских эритроцитов и их разрушение (гемолиз). При этом эритроциты теряют гемоглобин и другие вещества, что приводит к тяжелым последствиям для реципиента - шоку, кровотечению и нарушению функции почек. Благодаря современным методам лечения смертность в связи с переливанием несовместимой крови значительно уменьшилась. Точно так же кровь групп А и АВ нельзя переливать больным с группой В, а кровь групп В и АВ - больным с группой А.

Поскольку в случае группы крови 0 эритроциты вообще не несут антигенов и потому не агглютинируют при контакте с анти-А или анти-В антителами, создается впечатление, что кровь группы 0 - универсальная

донорская кровь, которую можно переливать любому человеку. Подобное мнение предопределило, в частности, широкое использование этой крови для переливания в военных условиях. Однако такая практика довольно опасна - главным образом потому, что кровь донора и кровь реципиента различаются между собой не только антигенами группы АВ0. Кроме того, сыворотка донорской крови группы 0 (в которой имеются антитела анти-А и анти-В) может привести к агглютинации эритроцитов реципиента, несущих антигены А, В или АВ (именно поэтому переливают обычно не цельную кровь группы 0, а выделенную из нее эритроцитарную массу). По тем же причинам нельзя считать универсальными реципиентами людей с группой АВ.

Согласно статистическим исследованиям, группа 0 – самая распространенная в мире. У индейцев центральных районов Америки она выявляется в 90-95% случаев; однако среди североамериканских индейцев менее 25% имеют группу 0, а 75% - группу А. У эскимосов больше всего распространена группа А, но группа 0 тоже встречается часто. Во всем мире группа В - довольно редкая; она полностью отсутствует во многих племенах американских индейцев и у австралийских аборигенов. Если группа В статистически редкая, то еще реже встречается группа АВ. Только в тех популяциях, где высока частота группы В, распространенность группы АВ достигает 10%.

Резус-система. Еще одна важная и весьма сложная система факторов крови - это резус-система (Rh). Ее название происходит от вида обезьян *Macacus rhesus*, на которых в 1940 К.Ландштейнер и А.Винер проводили свои эксперименты. Они обнаружили, что при введении эритроцитов этой обезьяны кролику у него вырабатываются антитела, вызывающие у части людей агглютинацию эритроцитов вне зависимости от группы крови по системе АВ0.

Соответствующая группа крови получила название резус-положительной (Rh⁺). У остальных людей резус-фактор отсутствует, т.е. их кровь резус-отрицательна (Rh⁻).

Гены, кодирующие резус-фактор, находятся в трех близко расположенных хромосомных локусах, обозначаемых C или c, D или d, и E или e. Таким образом, возможно довольно много генотипов, которые определяются различными комбинациями этих локусов (CCDDEE, CcDDee, ccDDEe и т.д.). Однако на практике термин «резус-положительный» относится к людям, у которых есть хотя бы один locus D (в комбинации DD или Dd), а «резус-отрицательный» - к носителям комбинации dd. Это правило связано с введением в клиническую практику только определенных методов типирования крови.

Большинство людей, не относящихся к европеоидной расе (в том числе все жители Океании и австралийские аборигены), - резус-положительны. Жители Азии и американские индейцы имеют в основном генотип cDE или CDe; африканцы и афроамериканцы - главным образом генотип cDe. У европейцев и белых американцев доминирует генотип CDe, причем ок. 15% из них - резус-отрицательны. Резус-система достаточно важна: при переливании резус-положительной донорской крови резус-отрицательным реципиентам у них могут вырабатываться антитела против резус-фактора, и в этом случае при повторном переливании Rh⁺-крови у таких реципиентов возникает очень опасная реакция гемолиза (разрушения) эритроцитов донорской крови.

Эритробластоз плода (гемолитическая болезнь новорожденных). В ситуации, когда мать - резус-отрицательна, а плод - носитель Rh⁺, нарушение целостности плаценты при родах приводит к тому, что эритроциты плода проникают в кровоток матери и иммунизируют ее; для материнского организма это равнозначно переливанию резус-положительной крови.

Примерно в 10% подобных случаев мать становится иммунизированной, и тогда при повторной беременности (резус-положительным плодом) имеющиеся у нее в крови антирезусные антитела проходят через плаценту и попадают в организм плода, вызывая гемолитическую болезнь. Специфическое действие материнских антител при этом заболевании состоит в том, что они покрывают собой поверхность эритроцитов плода и тем самым способствуют разрушению этих клеток в селезенке. Возникающая в результате гемолитическая болезнь может быть разной степени тяжести. Ее сопровождает анемия, которая приводит иногда к внутриутробной смерти плода и угрожает жизни новорожденного. Кроме того, развивается желтуха, вызванная накоплением билирубина (этот пигмент образуется из гемоглобина, высвобождающегося в большом количестве при гемолизе). Билирубин может накапливаться в структурах центральной нервной системы и вызывать необратимые ее изменения.

В настоящее время разработана т.н. RhoGAM-вакцина, которая при введении резус-отрицательной женщине в первые 72 ч после родов предупреждает образование антител на резус-положительную кровь. Поэтому при следующей беременности в крови у такой женщины не будет антител, и гемолитическая болезнь у ребенка не разовьется.

Другие системы групп крови. Система MN закодирована в двух генах, что дает три возможных генотипа (MM, MN и NN), которые соответствуют группам крови M, MN и N. Этой системе близкородственна система Ss. Имеется также система P. В редких случаях названные группы крови оказываются несовместимы, что осложняет подбор крови для переливания. Прочие антигены групп крови (Kell, Duffy, Kidd, Lewis и Lutheran) названы по именам тех людей, у которых они были впервые обнаружены и описаны. Первые три из них могут вызывать осложнения и гемолитическую болезнь при переливании крови; для двух последних

таких осложнений не описано. Известны еще некоторые редкие системы групп крови, важные с генетической точки зрения. Среди них можно назвать Diego – систему, практически не встречающуюся у жителей Европы и Западной Африки, но изредка выявляемую у лиц монголоидной расы, за исключением эскимосов.

Относительно недавно обнаружена система Xg, представляющая особый интерес, потому что кодирующий ее ген расположен в X-хромосоме. Это первая из известных систем групп крови, сцепленная с полом.

Значение. Из описания систем АВ0 и резус ясно, что группы крови имеют значение для генетических исследований и изучения рас. Они легко определяются, причем у каждого конкретного человека данная группа либо есть, либо ее нет. Важно отметить, что хотя те или иные группы крови встречаются в разных популяциях с разной частотой, нет никаких оснований утверждать, что определенные группы дают какие-либо преимущества. А тот факт, что в крови у представителей разных рас системы групп крови практически одни и те же, делает бессмысленным разделение расовых и этнических групп по крови («негритянская кровь», «еврейская кровь», «цыганская кровь»).

Группы крови имеют важное значение в судебной медицине для установления отцовства. Например, если женщина с группой крови 0 предъявляет мужчине с группой крови В иск, что именно он является отцом ее ребенка, имеющего группу крови А, суд должен признать мужчину невиновным, так как его отцовство генетически невозможно. На основании данных о группах крови по системам АВ0, Rh и MN у предполагаемого отца, матери и ребенка, удастся оправдать больше половины мужчин (51%), ложно обвиненных в отцовстве.

Иногда в криминалистике возникает задача определить, оставлено ли данное пятно крови человеком или оно имеет животное происхождение. Хотя у разных видов животных имеются групповые факторы крови (часто многочисленные), система групп крови не достигла у них такого уровня развития, как у человека. При исследовании пятен используют специфические для каждого вида антисыворотки против некоторых животных тканей, в том числе крови.

8. Изменчивость и методы ее изучения

Изменчивостью называют всю совокупность различий по тому или иному признаку между организмами, принадлежащими к одной и той же природной популяции или виду. Поразительное морфологическое разнообразие особей в пределах любого вида привлекло внимание Дарвина и Уоллеса во время их путешествий. Закономерный, предсказуемый характер передачи таких различий по наследству послужил основой для исследований Менделя. Дарвин установил, что определенные признаки могут развиваться в результате отбора, тогда как Мендель объяснил механизм, обеспечивающий передачу из поколения в поколение признаков, по которым ведется отбор.

Мендель описал, каким образом наследственные факторы определяют генотип организма, который в процессе развития проявляется в структурных, физиологических и биохимических особенностях фенотипа. Если фенотипическое проявление любого признака обусловлено в конечном счете генами, контролирующими этот признак, то на степень развития определенных признаков может оказывать влияние среда.

Изучение фенотипических различий в любой большой популяции показывает, что существуют две формы изменчивости - дискретная и непрерывная. Для изучения изменчивости какого-либо признака, например роста у человека, необходимо измерить этот признак у большого числа индивидуумов в изучаемой популяции. Результаты измерений представляют в виде гистограммы, отражающей распределение частот различных вариантов этого признака в популяции.

Дискретная изменчивость. Некоторые признаки в популяции представлены ограниченным числом вариантов. В этих случаях различия между особями четко выражены, а промежуточные формы отсутствуют; к таким признакам относятся, например, группы крови у человека, длина

крыльев у дрозофилы, меланистическая и светлая формы у березовой пяденицы (*Biston betularia*), длина столбика у первоцвета (*Primula*) и пол у животных и растений. Признаки, для которых характерна дискретная изменчивость, обычно контролируются одним или двумя главными генами, у которых может быть два или несколько аллелей, и внешние условия относительно мало влияют на их фенотипическую экспрессию.

Поскольку дискретная изменчивость ограничена некоторыми четко выраженными признаками, ее называют также качественной изменчивостью в отличие от количественной, или непрерывной, изменчивости.

Непрерывная изменчивость. По многим признакам в популяции наблюдается полный ряд переходов от одной крайности к другой без всяких разрывов. Наиболее яркими примерами служат такие признаки, как масса (вес), линейные размеры, форма и окраска организма в целом или отдельных его частей. Частотное распределение по признаку, проявляющему непрерывную изменчивость, соответствует кривой нормального распределения. Большинство членов популяции попадает в среднюю часть кривой, а на ее концах, соответствующих двум крайним значениям данного признака, находится примерное одинаковое (очень малое) число особей. Признаки, для которых характерна непрерывная изменчивость, обусловлены совместным воздействием многих генов (полигенов) и факторов среды. Каждый из этих генов в отдельности оказывает очень небольшое влияние на фенотип, но совместно они создают значительный эффект.

Влияние среды. Главный фактор, детерминирующий любой фенотипический признак, - это генотип. Генотип организма определяется в момент оплодотворения, но степень последующей экспрессии этого генетического потенциала в значительной мере зависит от внешних факторов, воздействующих на организм во время его развития. Так, например, использованный Менделем сорт гороха с длинным стеблем обычно достигал

высоты 180 см. Однако для этого ему необходимы были соответствующие условия - освещение, снабжение водой и хорошая почва. При отсутствии оптимальных условий (при наличии лимитирующих факторов) ген высокого стебля не мог в полной мере проявить свое действие. Эффект взаимодействия генотипа и факторов среды продемонстрировал датский генетик Иогансен. В ряде экспериментов на карликовой фасоли он выбирал из каждого поколения самоопылявшихся растений самые тяжелые и самые легкие семена и высаживал их для получения следующего поколения. Повторяя эти эксперименты на протяжении нескольких лет, он обнаружил, что в пределах «тяжелой» или «легкой» селекционной линии семена мало различались по среднему весу, тогда как средний вес семян из разных линий сильно различался. Это позволяет считать, что на фенотипическое проявление признака оказывают влияние как наследственность, так и среда. На основании этих результатов можно определить непрерывную фенотипическую изменчивость как «кумулятивный эффект варьирующих факторов среды, воздействующих на переменный генотип». Кроме того, эти результаты показывают, что степень наследуемости данного признака определяется в первую очередь генотипом. Что касается развития таких чисто человеческих качеств, как индивидуальность, темперамент и интеллект, то, судя по имеющимся данным, они зависят как от наследственных, так и от средовых факторов, которые, взаимодействуя в различной степени у разных индивидуумов, влияют на окончательное выражение признака. Именно эти различия в тех и других факторах создают фенотипические различия между индивидуумами. Мы пока еще не располагаем данными, которые твердо указывали бы на то, что влияние каких-то из этих факторов всегда преобладает, однако среда никогда не может вывести фенотип за пределы, детерминированные генотипом.

Источники изменчивости. Необходимо ясно представлять себе, что взаимодействие между дискретной и непрерывной изменчивостью и средой делает возможным существование двух организмов с идентичным фенотипом. Механизм репликации ДНК при митозе столь близок к совершенству, что возможности генетической изменчивости у организмов с бесполом размножением очень малы. Поэтому любая видимая изменчивость у таких организмов почти наверное обусловлена воздействиями внешней среды. Что же касается организмов, размножающихся половым путем, то у них есть широкие возможности для возникновения генетических различий. Практически неограниченными источниками генетической изменчивости служат два процесса, происходящие во время мейоза:

1. Реципрокный обмен генами между хроматидами гомологичных хромосом, который может происходить в профазе I мейоза. Он создает новые группы сцепления, т.е. служит важным источником генетической рекомбинации аллелей.

2. Ориентация пар гомологичных хромосом (бивалентов) в экваториальной плоскости веретена в метафазе I мейоза определяет направление, в котором каждый член пары будет перемещаться в анафазе I. Эта ориентация носит случайный характер. Во время метафазы II пары хроматид ориентируются случайным образом, и этим определяется, к какому из двух противоположных полюсов направится та или иная хромосома во время анафазы II. Случайная ориентация и последующее независимое расхождение (сегрегация) хромосом делают возможным большое число различных хромосомных комбинаций в гаметах; число это можно подсчитать.

Третий источник изменчивости при половом размножении - это то, что слияние мужских и женских гамет, приводящее к объединению двух гаплоидных наборов хромосом в диплоидном ядре зиготы, происходит

совершенно случайным образом (во всяком случае, в теории); любая мужская гамета потенциально способна слиться с любой женской гаметой.

Эти три источника генетической изменчивости и обеспечивают постоянную «перетасовку» генов, лежащую в основе происходящих все время генетических изменений. Среда оказывает воздействие на весь ряд получающихся таким образом фенотипов, и те из них, которые лучше всего приспособлены к данной среде, преуспевают. Это ведет к изменениям частот аллелей и генотипов в популяции. Однако эти источники изменчивости не порождают крупных изменений в генотипе, которые необходимы, согласно эволюционной теории, для возникновения новых видов. Такие изменения возникают в результате мутаций.

Список использованной литературы

1. Артемов А. Что такое ген. – Таганрог: Красная страница, 1989.
2. Грин Н. Биология. – М.: Мир, 1993.
3. Кибернштерн Ф. Гены и генетика. – М.: Параграф, 1995.
4. Петухов А. Ветеринарная генетика. – М.: Агропромиздат, 1996.