



# МИР

## биологии и медицины

Уильям С. Клаг, Майкл Р. Каммингс,  
Шарлотта А. Спенсер, Майкл А. Палладино

## ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ

Перевод с английского  
А.А. Лушниковой, С.М. Мусаткина

ТЕХНОСФЕРА  
Москва  
2016

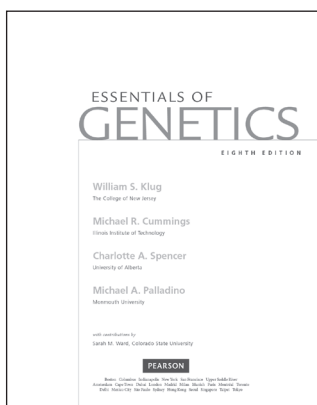
УДК 575  
ББК 28.04  
К47

**К47 Клаг Уильям С., Каммингс Майкл Р., Спенсер Шарлотта А., Палладино Майкл А.  
Основы генетики  
Москва: ТЕХНОСФЕРА, 2016. – 944с. ISBN : 978-5-94836-416-2**

Перевод последнего, восьмого, издания базового курса лекций по генетике адресован студентам-биологам широкого профиля. Книга существенно переработана для лучшего понимания и усвоения материала, порядка 10% текста – абсолютно новая информация по современной генетике.

Генетика – стремительно развивающаяся наука, поэтому авторы выбрали наиболее удачную форму изложения современных достижений в виде обзора новых экспериментальных работ, что помогает представить живую науку, а не формальный набор терминов и закономерностей. Такой стиль изложения способствует пониманию глубинных основ науки.

Книга написана хорошим языком и должна стать настольной не только для студентов, но и для биологов, физиков и других специалистов, желающих обновить свои знания в области генетики.



УДК 575  
ББК 28.04

Авторизованный перевод издания на английском языке, под названием ESSENTIALS OF GENETICS (Основы генетики): 8-е издание; ISBN 0321803116, KLUG, WILLIAM S.; CUMMINGS, MICHAEL R.; SPENCER, CHARLOTTE A.; PALLADINO, MICHAEL A.; изданного компанией Pearson Education, Inc, опубликованного как Benjamin Cummings. Copyright © 2013 by Michael R. Cummings; William S. Klug; Charlotte A. Spencer; and Michael A. Palladino.

Все права защищены. Никакая часть этой книги не может быть воспроизведена или передана в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, включая фотокопирование, запись или извлечение любой информации из поисковой системы без получения разрешения от компании Pearson Education, Inc.

© 2016, ЗАО «РИЦ «ТЕХНОСФЕРА», перевод на русский язык, оригинал-макет, оформление

ISBN : 978-5-94836-416-2  
ISBN : 978-0-321-80311-5 (англ.)

# СОДЕРЖАНИЕ

Посвящение редактора .....	21
Предисловие .....	22
Цели .....	22
Новое в данном издании .....	23
Обновленный материал .....	23
Акцент на основных концепциях .....	25
Акцент на решение задач .....	26
Тематические разделы .....	26
Информация для преподавателей .....	27
Практическая генетика – электронный адрес – <a href="http://www.masteringgenetics.com">http://www.masteringgenetics.com</a> .....	27
Программное обеспечение для компьютерного тестирования TestGen EQ (0-321-185720-8) .....	28
Информация для студентов .....	28
Учебник и решебник для студентов, автор Гарри Никла, Университет Крейгтона (Эмеритус) (0-321 185721-6) .....	28
Практическая генетика – электронный адрес – <a href="http://www.masteringgenetics.com">http://www.masteringgenetics.com</a> .....	28
Благодарности .....	29
Рецензенты .....	29
Соисполнители .....	29
Вклад в редактирование и выпуск книги .....	30
<b>Глава 1. Введение в генетику .....</b>	<b>31</b>
Содержание главы .....	31
1.1. У генетики богатая интересная история .....	33
1600–1850-е годы: на заре современной биологии .....	34
Чарльз Дарвин и эволюция .....	34
1.2. Менее чем за век генетика выросла от законов Менделя до структуры ДНК .....	35
Труды Менделя по передаче признаков потомству .....	35
Хромосомная теория наследственности: законы Менделя и мейоз .....	35
Генетическая изменчивость .....	38
Поиск химической природы генов: ДНК или белок? .....	38
1.3. Открытие двойной спирали стало началом эры молекулярной генетики .....	39
Структура нуклеиновых кислот .....	39
Экспрессия генов: от ДНК к фенотипу .....	40
Белки и их биологические функции .....	41
Связь генотипа с фенотипом: серповидноклеточная анемия .....	41
1.4. Развитие технологии рекомбинантных ДНК стало основой для клонирования ДНК .....	43
1.5. Значение биотехнологии постоянно возрастает .....	43
Растения, животные и обеспечение продуктами питания .....	43
Биотехнология в генетике и медицине .....	45

1.6.	Геномика, протеомика и биоинформатика – новые быстро развивающиеся дисциплины .....	45
1.7.	В генетических исследованиях используются модельные организмы .....	47
	Модельные организмы в современной генетике .....	47
	Модельные организмы и болезни человека .....	48
1.8.	Мы живем в эру генетики .....	49
	Нобелевские премии в области генетики .....	49
	Генетика и общество .....	50
	Генетика, технология и общество. Научные и этические последствия достижений современной генетики .....	51
	Задачи и вопросы для обсуждения .....	52
	<b>Глава 2. Митоз и мейоз</b> .....	54
	Содержание главы .....	54
2.1.	Структура клетки тесно связана с генетической функцией .....	55
2.2.	Гомологичные хромосомы, гаплоидия и диплоидия .....	57
2.3.	Митоз и деление клетки .....	60
	Интерфаза и клеточный цикл .....	61
	Профаза .....	62
	Прометафаза и метафаза .....	64
	Анафаза .....	65
	Телофаза .....	65
	Регуляция клеточного цикла и сверхточные точки .....	66
2.4.	В результате мейоза формируются гаплоидные гаметы и споры, а также повышается генетическая изменчивость видов .....	67
	Метафаза, анафаза и телофаза I .....	69
	Второе деление мейоза .....	70
2.5.	Сперматогенез и овогенез .....	70
2.6.	Мейоз имеет решающее значение для полового размножения всех диплоидных организмов .....	72
2.7.	Цитологическая структура митотических и мейотических хромосом, выявляемая под электронным микроскопом .....	73
	Исследовательская геномика. PubMed: поиск и хранение биомедицинской литературы .....	75
	Примеры решения задач .....	76
	Задачи и вопросы для обсуждения .....	77
	<b>Глава 3. Менделевская генетика</b> .....	79
	Содержание главы .....	79
3.1.	При исследовании закономерностей наследования признаков Мендель использовал экспериментальную модель .....	80
3.2.	Моногибридное скрещивание показывает, как передается из поколения в поколение один признак .....	81
	Три первых постулата Менделя .....	82
	Современная терминология .....	84
	Решетка Пеннета .....	84
	Контрольное скрещивание: один признак .....	87
3.3.	Менделевское дигибридное скрещивание дает уникальное соотношение признаков в $F_2$ .....	87

Четвертый постулат Менделя: независимое комбинирование .....	88
Контрольное скрещивание: два признака .....	91
3.4. Тригибридное скрещивание показывает, что законы Менделя применимы к наследованию множественных признаков.....	92
Метод разветвлений.....	93
3.5. Повторное открытие законов Менделя в начале двадцатого века.....	94
Корреляция между менделевскими единичными факторами и поведением хромосом в процессе мейоза.....	95
3.6. Независимое комбинирование ведет к широкой генетической изменчивости .....	97
3.7. Теория вероятности помогает объяснить генетические события .....	98
3.8. Критерий хи-квадрат оценивает влияние случайностей на генетические данные .....	99
Вычисления методом хи-квадрат и нулевая гипотеза .....	99
Интерпретация значений вероятности .....	102
3.9. Родословные дают картину наследования признаков у человека.....	103
Условные обозначения в родословных .....	103
Исследовательская геномика. Менделевское наследование у человека он-лайн ...	106
Примеры решения задач.....	107
Задачи и вопросы для обсуждения .....	111
<b>Глава 4. Отклонения от пропорций Менделя.....</b>	<b>115</b>
Содержание главы .....	115
4.1. Аллели изменяют фенотипы различными способами .....	116
4.2. Для обозначения аллелей генетики используют различные символы .....	117
4.3. При неполном, или частичном доминировании ни один из аллелей не доминирует полностью.....	118
4.4. При кодоминировании в гетерозиготном состоянии проявляются оба аллеля.....	119
4.5. В популяции могут существовать множественные аллели гена.....	120
Группа крови АВО.....	120
Фенотип крови Бомбей .....	121
Локус <i>white</i> у <i>Drosophila</i> .....	122
4.6. Летальные аллели относятся к жизненно важным генам .....	123
4.7. Комбинации двух пар генов с двумя типами наследования изменяют соотношение 9 : 3 : 3 : 1 .....	124
4.8. Обычно на фенотип влияет не один ген .....	126
Эпистаз.....	126
Новые фенотипы .....	131
Другие примеры отклонений от пропорций дигибридных скрещиваний ....	132
4.9. Анализ комплементации позволяет выяснить, являются ли мутации, определяющие сходный фенотип, аллелями одного гена.....	133
4.10. Экспрессия единственного гена с множественным фенотипическим эффектом .....	134
4.11. X-сцепление обозначает гены, локализованные на X-хромосоме .....	135
X-сцепленные гены у <i>Drosophila</i> .....	135
X-сцепленное наследование у человека .....	137

4.12.	Ограниченное полом и зависящее от пола наследование признаков, пол индивида влияет на его фенотип .....	139
4.13.	На экспрессию генов в фенотипе влияют генетический фон и окружающая среда .....	141
	Пенетрантность и экспрессивность.....	141
	Генетический фон: эффект положения.....	142
	Температурные эффекты – понятие о кондиционных мутациях .....	143
	Проявление экспрессии генов .....	144
	Генетическая антисипация .....	144
4.14.	Геномный (родительский) импринтинг и сайленсинг генов .....	145
4.15.	Внеядерная наследственность изменяет менделевские пропорции.....	146
	Органельная наследственность: ДНК хлоропластов и митохондрий.....	147
	Хлоропласты: пятнистость растений ночной красавицы .....	147
	Митохондриальные мутации: <i>poky</i> у нейроспоры и <i>petite</i> у дрожжей .....	148
	Митохондриальные мутации: генетические заболевания человека .....	149
	Материнский эффект .....	150
	Пигментация у <i>Ephestia</i> .....	150
	Эмбриональное развитие у <i>Drosophila</i> .....	151
	Генетика, технология и общество. Генетическое улучшение пород собак.....	152
	Примеры решения задач.....	154
	Задачи и вопросы для обсуждения .....	157
	<b>Глава 5. Определение пола и половые хромосомы.....</b>	<b>164</b>
	Содержание главы.....	164
5.1.	Половая дифференцировка и жизненный цикл.....	165
	Кукуруза ( <i>Zea mays</i> ).....	165
	Круглый червь <i>Caenorhabditis elegans</i> .....	167
5.2.	Открытие в начале двадцатого века X- и Y-хромосом, сцепленных с полом ..	168
5.3.	Хромосомное определение пола у человека .....	170
	Синдромы Клайнфельтера и Тернера .....	170
	Синдром 47,XXX.....	171
	Синдром 47,XXY .....	171
	Половая дифференцировка у человека.....	172
	Y-хромосома и мужской тип развития.....	173
5.4.	Соотношение полов у человека не равно единице.....	175
5.5.	Дозовая компенсация предотвращает избыточную экспрессию X-сцепленных генов у человека и других млекопитающих .....	176
	Тельца Барра.....	176
	Гипотеза Лайон.....	178
	Механизм инактивации хромосом.....	179
5.6.	Хромосомное определение пола у <i>Drosophila</i> .....	180
5.7.	Определение пола у рептилий в зависимости от температуры .....	183
	Генетика, технология и общество. Проблема пола: половой отбор у человека .....	184
	Примеры решения задач.....	186
	Задачи и вопросы для обсуждения .....	187
	<b>Глава 6. Хромосомные мутации: количественная и структурная изменчивость .....</b>	<b>190</b>
	Содержание главы.....	190
6.1.	Количественные изменения хромосом: терминология и происхождение .....	191

6.2.	Моносомия и трисомия приводят к разнообразным проявлениям в фенотипе.....	193
	Моносомия.....	193
	Трисомия .....	193
	Синдром Дауна .....	194
	Происхождение добавочной хромосомы 21 при синдроме Дауна.....	195
	Жизнеспособность анеуплоидов у человека.....	197
6.3.	У растений преобладает полиплоидия, при которой в кариотипе имеется более двух гаплоидных наборов хромосом .....	198
	Аутополиплоидия.....	199
	Аллополиплоидия .....	200
6.4.	Структурная изменчивость хромосом: обзор .....	202
6.5.	Делеции .....	203
	Синдром кошачьего крика .....	204
6.6.	Дупликация .....	205
	Амплификация генов рНК.....	205
	Мутация <i>Bar</i> у <i>Drosophila</i> .....	206
	Роль дупликации генов в эволюции.....	206
6.7.	Инверсии реорганизуют линейную последовательность генов.....	207
	Последствия инверсий в процессе гаметогенеза .....	208
	Эволюционные преимущества инверсий .....	210
6.8.	Транслокации изменяют локализацию хромосомных фрагментов в геноме	210
	Транслокация у человека: семейный синдром Дауна.....	211
6.9.	Ломкие сайты человеческих хромосом восприимчивы к разрывам .....	213
	Синдром ломкой X-хромосомы (синдром Мартина–Белла) .....	213
	Связь между ломкими сайтами и раком .....	214
	Генетика, технология и общество. Синдром Дауна и пренатальная диагностика – новая евгеника? .....	215
	Примеры решения задач.....	217
	Задачи и вопросы для обсуждения .....	218
	<b>Глава 7. Сцепление генов и хромосомное картирование у эукариот .....</b>	<b>222</b>
	Содержание главы.....	222
7.1.	Сцепление и независимое распределение генов .....	223
	Сцепление генов .....	224
7.2.	Неполное сцепление, кроссинговер и хромосомное картирование.....	227
	Работы Моргана по кроссинговеру.....	227
	Работы Стертеванта по картированию генов .....	228
	Одиночный кроссинговер .....	230
7.3.	Для определения последовательности генов нужен анализ множественных кроссинговеров.....	231
	Множественный кроссинговер.....	231
	Трехлокусное картирование у <i>Drosophila</i> .....	232
	Определение последовательности генов.....	235
	Решение проблем картирования аутосом .....	237
7.4.	С увеличением расстояния между двумя генами хромосомная карта становится менее точной.....	240
	Интерференция и коэффициент коинцедентности.....	240

7.5.	Хромосомное картирование с использованием ДНК-маркеров и аннотированных компьютерных баз данных.....	242
7.6.	Рекомбинация генов.....	243
	Кроссинговер — это физический обмен между хроматидами.....	243
	Сестринские хроматидные обмены между митотическими хромосомами ...	244
7.7.	Учитывал ли Мендель сцепление генов? .....	246
	Исследовательская геномика. Карты хромосом человека в Интернете .....	247
	Примеры решения задач.....	248
	Задачи и вопросы для обсуждения .....	251
	<b>Глава 8. Картирование генов у бактерий и бактериофагов .....</b>	<b>257</b>
	Содержание главы.....	257
8.1.	Мутации у бактерий и рост популяции бактериальных клеток.....	258
8.2.	Генетическая рекомбинация у бактерий: конъюгация.....	259
	Конъюгация бактерий: открытие F <sup>+</sup> и F <sup>-</sup> -типов .....	260
	Бактериальные штаммы Hfr и хромосомное картирование.....	262
	Рекомбинация в скрещиваниях F <sup>+</sup> × F <sup>-</sup> : анализ результатов .....	267
	F <sup>-</sup> -элемент и мерозиготы .....	267
8.3.	Рес-белки и рекомбинация у бактерий.....	269
8.4.	F-факторы и плазмиды.....	270
8.5.	Трансформация — это еще один процесс, приводящий к генетической рекомбинации у бактерий.....	271
	Трансформация и сцепленные гены .....	271
8.6.	Генетические исследования бактериофагов .....	272
	Фаг T4: структура и жизненный цикл.....	273
	Метод бляшек .....	274
	Лизогения.....	276
8.7.	Трансдукция: перенос бактериальной ДНК вирусом.....	276
	Эксперимент Зиндера—Ледерберга.....	276
	Природа трансдукции.....	278
	Трансдукционное картирование .....	279
8.8.	Межгенная рекомбинация и картирование у бактериофагов.....	279
	Мутации у бактериофагов .....	280
	Картирование генов у бактериофагов.....	281
	Генетика, технология и общество. От холерных генов к съедобным вакцинам .....	282
	Примеры решения задач.....	284
	Задачи и вопросы для обсуждения .....	285
	<b>Глава 9. Анализ состава и структуры ДНК.....</b>	<b>287</b>
	Содержание главы.....	287
9.1.	Характеристика генетического материала.....	288
9.2.	Первые исследования генетического материала.....	289
9.3.	Доказательство ведущей роли ДНК у бактерий и бактериофагов .....	290
	Опыты по трансформации .....	290
	Эксперимент Херши—Чейз .....	293
	Опыты по трансфекции.....	296
9.4.	Прямые и не прямые доказательства значения ДНК у эукариот .....	296
	Не прямое доказательство: распределение ДНК.....	297



Непрямое доказательство: мутагенез .....	297
Прямое доказательство: анализ рекомбинантных ДНК .....	298
9.5. РНК в качестве генетического материала некоторых вирусов .....	299
9.6. Структурный анализ ДНК .....	299
Химия нуклеиновых кислот .....	300
Химический состав оснований .....	303
Рентгеновский дифракционный анализ .....	303
Модель Уотсона–Крика .....	303
9.7. Альтернативные формы ДНК .....	308
9.8. Структура РНК .....	309
9.9. При исследовании ДНК и РНК используется множество аналитических методов.....	310
Кинетика реассоциации и повторяющаяся ДНК.....	311
Электрофорез.....	312
Исследовательская геномика. Ведение в биоинформатику: BLAST .....	314
Примеры решения задач.....	316
Задачи и вопросы для обсуждения .....	316
<b>Глава 10. Репликация и синтез ДНК .....</b>	<b>320</b>
Содержание главы.....	320
10.1. Способ репликации ДНК .....	321
Эксперимент Мезелсона–Сталя .....	323
Полуконсервативная репликация у эукариот.....	325
Точки начала репликации, репликационные вилки и единицы репликации....	325
10.2. В синтезе ДНК у бактерий участвуют пять полимераз, а также другие ферменты.....	328
ДНК-полимераза I .....	328
ДНК-полимеразы II, III, IV и V .....	329
10.3. При репликации ДНК требуется решать множество сложных задач .....	332
Раскручивание спирали ДНК.....	332
Инициация синтеза ДНК .....	333
Прерывистый и непрерывный синтез ДНК .....	334
Конкурентный синтез ведущей и отстающей цепей ДНК.....	335
Проверка и коррекция ошибок в процессе репликации ДНК .....	336
10.4. Когерентная модель синтеза ДНК .....	336
10.5. Генетический контроль репликации .....	337
10.6. Синтез ДНК у эукариот.....	338
Множественные точки начала репликации.....	338
Множественные эукариотические ДНК-полимеразы .....	339
Репликация хроматина .....	340
10.7. Концы линейных хромосом создают проблемы при репликации.....	341
Структура теломер .....	341
Репликация теломер .....	341
10.8. Рекомбинация ДНК.....	344
Генетика, технология и общество. Теломераза – ключ к бессмертию?.....	347
Примеры решения задач.....	349
Задачи и вопросы для обсуждения .....	349

<b>Глава 11. Структура хромосом и организация ДНК-последовательности</b> .....	352
Содержание главы .....	352
11.1. Вирусные и бактериальные хромосомы – это сравнительно простые молекулы ДНК .....	353
11.2. Митохондрии и хлоропласты содержат ДНК, близкую к бактериальной и вирусной.....	356
Молекулярная организация и продукты генов митохондриальной ДНК.....	356
Молекулярная организация и продукты генов хлоропластов.....	357
11.3. Изменчивая организация ДНК в специализированных хромосомах.....	358
Политенные хромосомы.....	358
Хромосомы типа ламповых щеток.....	360
11.4. Организация эукариотического хроматина.....	361
Структура хроматина и нуклеосом.....	361
Реконструкция хроматина.....	365
Гетерохроматин .....	366
Дифференциальное окрашивание хромосом .....	366
11.5. В геномах эукариот имеются сложно организованные последовательности с повторами ДНК.....	367
ДНК-повторы и сателлитная ДНК .....	367
Последовательности ДНК центромерных участков хромосом.....	369
Теломерные последовательности ДНК.....	370
ДНК-повторы средней длины: VNTR и STRs .....	371
Короткие и длинные рассеяные повторы: SINE и LINE .....	371
Множественные копии генов средней длины .....	372
11.6. Значительная часть генома эукариот не кодирует функциональных генов..	372
Исследовательская геномика. База данных для геномных вариантов:	
структурная изменчивость генома человека .....	373
Примеры решения задач.....	375
Задачи и вопросы для обсуждения .....	375
<b>Глава 12. Генетический код и транскрипция</b> .....	378
Содержание главы.....	378
12.1. Характеристика генетического кода .....	379
12.2. Первые представления о генетическом коде .....	380
Триплетность кода .....	380
12.3. Расшифровка кода .....	381
Бесклеточный синтез белка.....	381
Использование гомополимеров .....	382
Смесь кополимеров .....	383
Метод связывания триплетов.....	384
Повторяющиеся кополимеры .....	386
12.4. Кодовый словарь.....	388
Вырожденность кода и гипотеза качания .....	388
Упорядоченность генетического кода.....	389
Инициация и терминация синтеза белка.....	390
12.5. Доказательство генетического кода с помощью фага MS2.....	390
12.6. Универсальность генетического кода .....	391

12.7. Различные точки инициации трансляции создают перекрывание генов .....	392
12.8. Транскрипция: ДНК-зависимый синтез РНК.....	393
12.9. РНК-полимераза.....	393
Промоторы, связывание их с ДНК-матрицей и $\sigma$ -субъединица .....	395
Инициация транскрипции, элонгация и терминация РНК .....	396
12.10. Транскрипция у эукариот .....	397
Инициация транскрипции у эукариот.....	398
Гетерогенные ядерные РНК и их процессинг: кэпы и хвосты .....	399
12.11. Интроны и прерывистые гены .....	400
Механизм сплайсинга: самосплайсирующиеся РНК.....	402
Механизмы сплайсинга: сплайсосома .....	403
12.12. Транскрипцию визуализировали под электронным микроскопом .....	405
Генетика, технология и общество. Сайленсинг генов на уровне	
нуклеиновых кислот: атака мессенджера.....	406
Примеры решения задач.....	408
Задачи и вопросы для обсуждения .....	408
<b>Глава 13. Трансляция и белки .....</b>	<b>413</b>
Содержание главы.....	413
13.1. Трансляция: необходимые для синтеза белков	
компоненты и транспортные РНК .....	414
Структура рибосом .....	414
Структура тРНК.....	416
Зарядка молекул тРНК .....	418
13.2. Процесс трансляции .....	419
Инициация.....	419
Элонгация .....	421
Терминация .....	423
Полирибосомы.....	423
13.3. Детали функционирующей прокариотической рибосомы	
обнаружились при структурном анализе с высоким разрешением .....	425
13.4. Трансляция у эукариот .....	426
13.5. Белки, наследственность и обмен веществ.....	427
13.6. Гипотеза: один ген – один фрагмент.....	428
Опыты Бидла и Татума с мутантами <i>Neurospora</i> .....	428
13.7. Один ген – одна полипептидная цепь .....	429
Серповидноклеточная анемия .....	431
13.8. Структура и биологическое разнообразие белков.....	433
Фолдинг белков и его нарушение .....	436
13.9. Функции белков.....	437
Белковые домены.....	437
Исследовательская геномика. Программы Translate Tools и Swiss-Protein	
для изучения аминокислотных последовательностей в белках .....	438
Пример решения задач .....	439
Задачи и вопросы для обсуждения .....	440
<b>Глава 14. Генные мутации, репарация ДНК и мобильные элементы.....</b>	<b>442</b>
Содержание главы.....	442
14.1. Различные классификации генных мутаций.....	443

Спонтанные и индуцированные мутации .....	444
Классификация мутаций по их локализации .....	444
Классификация мутаций по типу молекулярных изменений.....	445
Классификация мутаций по фенотипическим проявлениям.....	446
14.2. Спонтанные мутации возникают в результате ошибок репликации и модификации оснований .....	447
Ошибки репликации и проскальзывающая репликация ДНК.....	447
Таутомерные сдвиги.....	448
Депуринизация и дезаминирование .....	448
Оксидативные повреждения .....	450
14.3. Химические вещества и радиация индуцируют повреждение ДНК и мутации .....	451
Аналоги оснований.....	451
Алкилирующие, интеркалирующие и аддукт-формирующие агенты.....	451
Ультрафиолет.....	453
Ионизирующая радиация.....	453
14.4. Моногенные мутации вызывают широкий спектр заболеваний у человека.....	455
14.5. Исправление повреждений ДНК: системы репарации .....	456
Репарация ошибок репликации .....	456
Пострепликационная репарация и система SOS-репарации .....	457
Фотореактивная репарация у прокариот .....	459
Экцизионная репарация оснований и нуклеотидов .....	459
Экцизионная репарация нуклеотидов у человека и пигментная ксеродерма.....	461
Репарация разрывов двойной спирали у эукариот.....	462
14.6. Выявление мутагенности: тест Эймса.....	464
14.7. Мобильные генетические элементы .....	465
Встроенные последовательности и бактериальные транспозоны .....	466
Система <i>Ac-Ds</i> у кукурузы.....	467
<i>Copia</i> и <i>P</i> -элементы у <i>Drosophila</i> .....	469
Мобильные элементы в геноме человека .....	470
Транспозоны, мутации и эволюция .....	470
Исследовательская геномика. Сопоставление последовательностей для определения мутаций .....	472
Примеры решения задач.....	473
Задачи и вопросы для обсуждения .....	474
<b>Глава 15. Регуляция экспрессии генов .....</b>	<b>478</b>
Содержание главы.....	478
15.1. Прокариоты регулируют экспрессию генов в зависимости от условий внешней и внутренней среды.....	479
15.2. Индуцибельная система метаболизма лактозы <i>E. coli</i> .....	480
Структурные гены.....	481
Открытие регуляторных мутаций.....	481
Модель оперона: негативный контроль.....	482
Генетическая проверка модели оперона .....	484
Изоляция рецептора <i>lac</i> -оперона.....	486

15.3. Белок CAP: позитивный контроль <i>lac</i> -оперона.....	487
15.4. Репрессибельная система метаболизма триптофана у <i>E.coli</i> .....	489
Доказательство существования <i>trp</i> -оперона .....	489
15.5. Изменения вторичной структуры РНК у прокариот тоже вносят вклад в регуляцию экспрессии генов .....	491
Аттенюация .....	491
Рибосwitchи .....	492
15.6. Гены регулируются у эукариот и прокариот по-разному .....	494
15.7. Для экспрессии эукариотических генов требуется модификация хроматина .....	496
Хромосомные территории и транскрипционные фабрики .....	496
Модификация гистонов и реконструкция нуклеосомной структуры хроматина .....	497
Метилирование ДНК .....	498
15.8. Регуляторные элементы, факторы транскрипции и эукариотические гены ...	499
Промоторы .....	500
Энхансеры и сайленсеры .....	502
15.9. Активаторы и репрессоры влияют на транскрипцию при связывании с <i>cis</i> -активирующими сайтами.....	502
Ген человеческого металлотioneина ПА: пример множественных <i>cis</i> -активирующих элементов и транскрипционных факторов .....	503
15.10. Активаторы и репрессоры взаимодействуют с общими транскрипционными факторами, изменяя структуру хроматина .....	504
Формирование комплекса пре-инициации транскрипции .....	505
Взаимодействие общих транскрипционных факторов с хроматином, активаторами и репрессорами .....	506
15.11. Посттранскрипционная регуляция генов происходит на всех этапах от процессинга РНК до модификации белков .....	507
Альтернативный сплайсинг мРНК .....	507
Контроль стабильности мРНК.....	509
Трансляционный и посттрансляционный контроль .....	510
15.12. РНК-индуцированный сайленсинг генов контролирует их экспрессию несколькими способами .....	510
Молекулярные механизмы РНК-индуцированного сайленсинга генов.....	511
РНК-индуцированный сайленсинг генов в биотехнологии и медицине.....	513
Исследовательская геномика. Тканеспецифичная экспрессия генов .....	514
Примеры решения задач.....	516
Задачи и вопросы для обсуждения .....	517
<b>Глава 16. Генетические основы рака</b> .....	521
Содержание главы.....	521
16.1. Рак – генетическая болезнь на уровне соматических клеток .....	522
Что такое рак? .....	523
Клональное происхождение раковых клеток .....	524
Гипотеза об опухолевых стволовых клетках.....	524
Развитие рака – многоступенчатый процесс, включающий множественные мутации генов .....	525

16.2.	Генетические дефекты в опухолевых клетках нарушают стабильность генома, репарацию ДНК и структуру хроматина.....	526
	Геномная нестабильность и дефектная репарация ДНК .....	526
	Модификации структуры хроматина и эпигенетика рака .....	528
16.3.	Генетические аномалии в раковых клетках нарушают регуляцию клеточного цикла и апоптоз .....	529
	Клеточный цикл и сигнальная трансдукция .....	529
	Контроль клеточного цикла и сверхочные точки .....	530
	Контроль апоптоза.....	532
16.4.	В раковых клетках повреждены протоонкогены и гены-супрессоры опухолей.....	532
	Протоонкогены семейства <i>ras</i> .....	534
	Ген-супрессор опухолей <i>p53</i> .....	534
	Ген-супрессор опухолей <i>RBI</i> .....	535
16.5.	Раковые клетки метастазируют и вторгаются в другие ткани .....	536
16.6.	Наследование предрасположенности к некоторым формам рака .....	538
16.7.	Вирусы вносят вклад в развитие рака у человека и животных .....	540
16.8.	Факторы окружающей среды вносят вклад в развитие злокачественных опухолей человека .....	541
	Генетика, технология и общество. Рак молочной железы: две стороны генетического тестирования.....	542
	Примеры решения задач.....	544
	Задачи и вопросы для обсуждения .....	545
	<b>Глава 17. Метод рекомбинантных ДНК</b> .....	548
	Содержание главы.....	548
17.1.	Рестриktionные ферменты и векторы для клонирования ДНК – основные инструменты для технологии рекомбинантных ДНК .....	549
	Рестриktionные ферменты разрезают последовательность ДНК в специфичных сайтах узнавания .....	550
	Ферменты рестрикции.....	550
	Для клонирования молекул ДНК их встраивают и реплицируют в ДНК-векторах .....	551
	Бактериальные плазмидные векторы .....	552
	Другие типы векторов для клонирования .....	554
17.2.	Библиотеки ДНК как коллекции клонированных последовательностей .....	557
	Геномные библиотеки.....	557
	Библиотеки кДНК .....	558
	Извлечение клонированных генов из библиотек .....	560
17.3.	Полимеразная цепная реакция – мощный метод копирования ДНК .....	562
	Ограничения ПЦР .....	565
	Приложения ПЦР.....	565
17.4.	Молекулярные методы анализа ДНК .....	566
	Рестриктные карты .....	566
	Блоттинг (блот-гибридизация) нуклеиновых кислот.....	567
17.5.	Секвенирование ДНК – завершение характеристики структуры ДНК на молекулярном уровне .....	571
	Технологии секвенирования быстро прогрессируют .....	574

Исследовательская геномика. Манипуляции с рекомбинантными ДНК: рестрикционное картирование и дизайн праймеров для ПЦР .....	575
Примеры решения задач .....	576
Задачи и вопросы для обсуждения .....	577
<b>Глава 18. Геномика, биоинформатика и протеомика .....</b>	<b>581</b>
Содержание главы .....	581
18.1. Метод дробовика, широко используемый для секвенирования и сборки полных геномов .....	582
18.2. Биоинформатика и геномные базы данных для анализа последовательностей ДНК .....	585
Аннотирование генных последовательностей .....	586
Аннотация позволяет охарактеризовать отличительные признаки генных последовательностей .....	587
18.3. Функциональная геномика определяет потенциальные функции генов и других элементов генома .....	589
Предсказание функций генов и белков на основании анализа их последовательностей .....	589
Структурный анализ доменов и мотивов для предсказания функций белка ...	590
18.4. Проект по исследованию генома человека выявил важные аспекты его организации .....	591
Начало проекта .....	591
Основные черты генома человека .....	592
18.5. Бурное развитие «омик» открыло новую эру биологических исследований ...	597
Геномика каменного века .....	598
Десять лет после проекта «Геном человека»: что дальше? .....	598
Персонализация генома и персональная геномика .....	599
Проект «Микробиом человека» .....	601
Позади геномов нет и план «Геном 10К» .....	601
18.6. Сравнительный геномный анализ, или сравнение геномов разных организмов .....	602
Прокариотические и эукариотические геномы обнаруживают общую структурно-функциональную организацию и важные отличия .....	603
Сравнительная геномика дает новую информацию о геномах модельных организмов и человека .....	605
Геном собаки .....	605
Геном шимпанзе .....	606
Геном макаки-резус .....	607
Геном морского ежа .....	607
Геном неандертальца и современных людей .....	608
Сравнительная геномика вносит вклад в изучение эволюции и функций мультигенных семейств .....	609
18.7. Использование технологий метагеномики для исследования геномов в окружающей среде .....	611
18.8. Анализ транскриптома выявляет профили экспрессии генов в клетках и тканях .....	613

18.9.	Протеомика идентифицирует и анализирует состав клеточных белков .....	617
	Обоснование различий между числом генов и количеством продуцируемых в клетке или ткани белков .....	617
	Протеомные технологии: двумерный гель-электрофорез для разделения белков .....	618
	Протеомные технологии: масс-спектрометрия для идентификации белков .....	620
	Идентификация коллагена в ископаемых останках <i>Tyrannosaurus rex</i> и <i>Mammut americanum</i> .....	622
18.10.	Системная биология – это интегрированный подход к изучению взаимодействий между всеми компонентами клеток в организме .....	624
	Исследовательская геномика. Контиги, секвенирование методом дробовика и сравнительная геномика .....	626
	Примеры решения задач .....	628
	Задачи и вопросы для обсуждения .....	629
	<b>Глава 19. Прикладные и этические аспекты генной инженерии и биотехнологии .....</b>	<b>632</b>
	Содержание главы .....	632
19.1.	Генноинженерные организмы синтезируют широкий спектр биологических и фармацевтических продуктов .....	634
	Продукция инсулина бактериями .....	634
	Трансгенные животные и фармацевтические продукты .....	636
	Использование рекомбинантных ДНК для производства вакцин и трансгенные растения со съедобными вакцинами .....	638
19.2.	Генная инженерия растений преобразила сельское хозяйство .....	639
	Трансгенные культурные растения и устойчивость к гербицидам .....	640
	Улучшение пищевой ценности сельскохозяйственных культур .....	642
19.3.	Трансгенные животные с генетически улучшенными характеристиками могут сыграть важную роль в биотехнологии .....	643
	Примеры трансгенных животных .....	644
19.4.	Синтетические геномы и зарождение синтетической биологии .....	646
19.5.	Генная инженерия и геномика преобразуют медицинский диагноз .....	649
	Генетическое тестирование основано на рестрикционном анализе .....	651
	Генетические тесты с использованием аллель-специфичных олигонуклеотидов .....	652
	Генетическое тестирование с использованием ДНК-микрочипов и геномных сканов .....	654
	Применение микрочипов для анализа генной экспрессии и генотипирования патогенов .....	659
19.6.	Полногеномное исследование ассоциаций для идентификации геномных вариантов, связанных с заболеваниями .....	660
19.7.	Генная терапия для лечения генетических болезней .....	662
	Генная терапия .....	662
	Препятствия на пути генной терапии как надежного метода лечения .....	665
	Эдитинг и сайленсинг генов в генной терапии .....	667
19.8.	Генная инженерия, геномика и биотехнология порождают этические, социальные и правовые вопросы .....	668



Озабоченность в отношении генетически модифицированных организмов и продуктов, содержащих ГМО.....	669
Генетическое тестирование и этические дилеммы.....	669
Генетическое тестирование по заказу потребителя.....	670
Патенты на ДНК и гены.....	671
Патенты и синтетическая биология.....	673
Генетика, технология и общество. Погоня за персональным полногеномным секвенированием стоимостью \$1000.....	673
Пример решения задачи.....	675
Задачи и вопросы для обсуждения.....	675
<b>Глава 20. Генетика развития.....</b>	<b>679</b>
Содержание главы.....	679
20.1. Модельные организмы для исследования эволюционного консерватизма механизмов развития.....	680
Анализ механизмов развития.....	681
20.2. Генетика эмбрионального развития <i>Drosophila</i> .....	681
Обзор развития <i>Drosophila</i> .....	681
Генетический анализ эмбриогенеза.....	683
20.3. Зиготические гены и формирование сегментов.....	685
<i>Gap</i> -гены.....	686
Гены <i>pair-rule</i> .....	687
Гены полярности сегментов.....	688
Гены сегментации у мыши и человека.....	688
20.4. Гены-переключатели (селекторные гомеозисные гены).....	690
Гены <i>Hox</i> у <i>Drosophila</i> .....	690
Гены <i>Hox</i> и генетические болезни человека.....	692
20.5. Регуляторные системы развития организма у растений и животных эволюционировали параллельно.....	693
Гомеозисные гены у <i>Arabidopsis</i> .....	694
Эволюционная дивергенция гомеозисных генов.....	696
20.6. Межклеточные взаимодействия в развитии <i>C. elegans</i> .....	696
Сигнальные пути в процессе развития.....	697
<i>Notch</i> -зависимый сигнальный путь.....	697
Обзор развития <i>C. elegans</i> .....	698
Генетический анализ формирования вульвы.....	700
Генетика, технология и общество. Битвы стволовых клеток.....	701
Примеры решения задач.....	703
Задачи и вопросы для обсуждения.....	705
<b>Глава 21. Количественная генетика и многофакторные признаки.....</b>	<b>708</b>
Содержание главы.....	708
21.1. Количественные признаки можно описать как наследуемые по законам Менделя.....	709
Гипотеза множественного гена и наследование количественных признаков.....	710
Аддитивное действие генов — основа непрерывной изменчивости.....	711
Определение числа генов, детерминирующих признак.....	712
21.2. Изучение количественных признаков основано на статистическом анализе....	713
Среднее значение.....	714

Дисперсия .....	715
Стандартное отклонение .....	715
Стандартная ошибка среднего .....	716
Коварианса и коэффициент корреляции .....	716
Анализ количественных признаков .....	717
21.3. Наследуемость позволяет оценить вклад генов в фенотипическую изменчивость.....	718
Наследуемость в широком смысле.....	720
Наследуемость в узком смысле.....	721
Искусственный отбор .....	722
21.4. Близнецовый метод позволяет оценить наследуемость у человека .....	724
Некоторые ограничения близнецового метода .....	725
21.5. Картирование локусов количественных признаков.....	727
Генетика, технология и общество. Пересмотр «зеленой революции»: генетические исследования риса.....	731
Примеры решения задач .....	733
Задачи и вопросы для обсуждения .....	735
<b>Глава 22. Популяционная и эволюционная генетика .....</b>	<b>739</b>
Содержание главы.....	739
22.1. Популяции и генофонд .....	740
Определение генетической изменчивости с помощью искусственного отбора.....	741
Изменчивость нуклеотидных последовательностей .....	741
22.2. Закон Харди–Вайнберга описывает популяционные частоты аллелей и генотипов.....	743
22.3. Закон Харди-Вайнберга применим по отношению к человеческим популяциям .....	746
Проверка соблюдения закона Харди–Вайнберга в популяциях .....	748
Вычисление популяционных частот множественных аллелей .....	749
Расчет частоты гетерозигот .....	750
22.4. Естественный отбор как основная движущая сила изменений частоты аллелей .....	751
Обнаружение естественного отбора в популяциях.....	751
Приспособленность и отбор.....	752
Несколько типов отбора .....	754
22.5. Мутации создают новые аллели в генофонде .....	755
22.6. На частоту аллелей могут повлиять миграция и поток генов .....	757
22.7. В небольших популяциях дрейф генов приводит к изменению частоты аллелей .....	758
Эффект основателя в человеческих популяциях.....	759
22.8. Неслучайные скрещивания изменяют частоту генотипов, но не аллелей ....	761
Инбридинг .....	761
22.9. Уменьшение потока генов, отбора и генетического дрейфа может привести к образованию видов .....	762
Изменения, которые приводят к видообразованию .....	763
Темпы макроэволюции и видообразования.....	764
22.10. Использование филогенетического анализа в эволюционной истории .....	765

Конструирование филогенетических деревьев по аминокислотным последовательностям .....	767
Молекулярные часы показывают скорость эволюционных изменений .....	767
Геномика и молекулярная эволюция .....	769
Анализ генетической дивергенции между неандертальцами и современными людьми .....	769
Генетика, технология и общество. Наши генетические следы ведут в Африку .....	771
Примеры решения задач .....	773
Задачи и вопросы для обсуждения .....	774
<b>Глава 23. Консервативная генетика</b> .....	778
Содержание главы .....	778
23.1. Цель консервативной генетики – поддержание генетического разнообразия видов .....	780
Потеря генетического разнообразия .....	782
Определение генетической изменчивости .....	782
23.2. Размер популяции и выживаемость видов .....	784
23.3. Генетические эффекты уменьшения популяции .....	786
Генетический дрейф .....	787
Инбридинг .....	787
Уменьшение потока генов .....	790
23.4. Генетическая эрозия как потеря генетического разнообразия .....	791
23.5. Поддержание генетического разнообразия необходимо для выживания видов .....	792
Консервация <i>ex situ</i> .....	792
Консервация вне природной среды: банки генов .....	795
Консервация <i>in situ</i> .....	796
Приращение популяции .....	796
Генетика, технология и общество. Генофонды исчезающих видов: трагедия флоридской пантеры .....	797
Пример решения задач .....	799
Задачи и вопросы для обсуждения .....	800
<b>Специальные вопросы современной генетики. Эпигенетика</b> .....	804
Эпигенетические изменения в геноме .....	805
Метилирование .....	806
Модификация гистонов и пространственная структура хроматина .....	807
МикроРНК .....	808
Эпигенетика и импринтинг .....	809
Эпигенетика и рак .....	812
Эпигенетика и окружающая среда .....	816
Эпигеномные проекты .....	818
Рекомендуемая литература и электронные ресурсы .....	819
<b>Специальные вопросы современной генетики. ДНК-криминалистика</b> .....	820
Методы ДНК-профилеирования .....	821
ДНК-фингерпринт на основе VNTR .....	821
Профилеирование аутомомных коротких tandemных повторов (STR) .....	822
Профилеирование STR, локализованных на Y-хромосоме .....	826

Профилирование митохондриальной ДНК.....	827
Профилирование однонуклеотидных полиморфизмов.....	828
Интерпретация ДНК-профилей.....	830
Уникальность ДНК-профилей.....	832
Ошибка прокурора.....	833
Базы данных ДНК-профилей.....	833
Технические и этические проблемы профилирования ДНК.....	834
Рекомендуемая литература и электронные ресурсы.....	835
<b>Специальные вопросы современной генетики. Геномика и персонализированная медицина.....</b>	<b>836</b>
Персонализированная медицина и фармакогеномика.....	837
Оптимизация лекарственной терапии.....	837
Ослабление побочного действия препаратов.....	841
Персонализированная медицина и диагностика заболеваний.....	844
Анализ индивидуального генома.....	845
Технические, социальные и этические проблемы.....	848
Рекомендованная литература и электронные ресурсы.....	850
<b>Специальные вопросы современной генетики. Стволовые клетки.....</b>	<b>851</b>
Происхождение и типы стволовых клеток.....	851
Эмбриональные стволовые клетки человека.....	852
Стимуляция ЭСК к дифференцировке.....	855
Взрослые стволовые клетки.....	855
Стволовые клетки из амниотической жидкости.....	857
Опухолевые стволовые клетки.....	857
Ядерное перепрограммирование для получения плюрипотентных стволовых клеток.....	858
Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки.....	859
РНК-индуцированные плюрипотентные стволовые клетки.....	860
Изучение заболеваний с помощью ИПСК.....	861
Возможности для применения стволовых клеток.....	862
Восстановительная медицина; использование стволовых клеток для регенерации тканей и органов.....	864
Создание органов.....	865
Использование ИПСК для лечения серповидноклеточной анемии.....	866
Проблемы и трудности, связанные с использованием стволовых клеток.....	867
Этические проблемы при использовании стволовых клеток.....	868
Рекомендуемая литература и электронные ресурсы.....	870
<b>Словарь.....</b>	<b>871</b>
<b>Решение избранных задач и ответы на вопросы для обсуждения.....</b>	<b>876</b>
<b>Алфавитный указатель.....</b>	<b>925</b>

## ПОСВЯЩЕНИЕ РЕДАКТОРА

У меня появилась редкая возможность отметить профессиональные достижения и личный вклад ряда исследователей, а также выразить им признательность за позитивное развитие наших деловых взаимоотношений.

Мне хотелось бы посвятить настоящее издание, 19-е в данной серии, всем нашим редакторам, внесшим неоценимый вклад в успех и долгую жизнь изданных книг, а именно: Керри Барух (Kerry Baruch), Бобу Лейкмахеру (Bob Lakemacher), Бобу Роджерсу (Bob Rogers), Шерри Сневли (Sheri Snavely), Гари Карлсону (Gary Carlson), Майклу Джилеспи (Michael Gillespie) и Дасти Фридман (Dusty Friedman). Будучи первоклассными профессионалами, на протяжении трех десятилетий вы оказывали мне неоценимую помощь и поддержку. Выражаю глубокую признательность соавторам, принимавшим непосредственное участие в этом издании, моим верным соотечественникам Шарлотте Спенсер (Charlotte Spencer), Майку Каммингсу (Mike Cummings), Майку Палладино (Mike Palladino), Гарри Никла (Harry Nickla). Десятки лет они полны непоколебимой решимости общими усилиями добиться совершенства и научить студентов критическому отношению к истории науки, аналитическому мышлению и современным достижениям в области генетики.

Все вы – голос разума, источник огромного вдохновения и теплых дружеских отношений. Я счастлив, что вы стали частью моей жизни.

# ПРЕДИСЛОВИЕ

«*Основы генетики*» написаны для более сжатых и не слишком детальных курсов по генетике, излагающих основные концепции этой науки. Несмотря на то, что в книге представлена основательная и современная информация, она рассчитана, в первую очередь, на студентов-старшекурсников, выпускников и аспирантов. Учебник будет также полезен студентам, специализирующимся в области других дисциплин, включая агрономию, сельское хозяйство, химию, инженерные науки, лесоводство, психологию, природопользование и охрану природы. Ввиду своей лаконичности «*Основы генетики*» предназначены для непродолжительных трехмесячных курсов.

## Цели

Две важнейших цели, поставленные авторами в этом и в предыдущем изданиях «*Основ генетики*», заключаются в разработке новых педагогических методов интенсивного обучения и в сочетании их с доступной информацией по классической и современной генетике. Для достижения этих целей в книгу были включены: 1) новые главы по специальным областям современной генетики; 2) практическая генетика — мощная информационная система для обучения и тестирования он-лайн, позволяющая студентам развить практические навыки решения задач по генетике.

Помимо этих новшеств, глобальные цели остаются прежними. В частности:

- дать обзор основных положений генетики без детального рассмотрения;
- обеспечить четкость и ясность изложения материала, что позволяет лучше понять сложные темы;
- большое место отвести решению задач, чтобы привить студентам аналитическое мышление, навыки практического использования и пополнения знаний по генетике;
- представить самые современные и актуальные знания в области этой замечательной науки;
- для успешного освоения курса постоянно обращаться к современным научным разработкам;
- показать становление и развитие генетики, ее богатейшую историю;
- для лучшего усвоения материала использовать информативные цветные фотографии и рисунки;
- для обучения студентов представить мощную интерактивную поддержку в виде анимаций, проверочных работ и вспомогательных средств.

Эти цели положены во главу угла «*Основ генетики*» и позволили сблизить различные по содержанию и формату курсы. Несмотря на единство содержания и подходов к подаче курса генетики, отдельные главы достаточно независимы друг от друга, их можно читать в произвольном порядке.

## Новое в данном издании

Мы рады предложить читателям два педагогических новшества, которые способствуют расширению кругозора и активному обучению. Книга была усовершенствована, чтобы помочь преподавателям и студентам сосредоточиться на самой важной информации.

- **Специальные вопросы современной генетики** В генетике появляются и развиваются новые направления, поэтому в отдельные главы книги постепенно включались небольшие специальные разделы. Во многих главах кратко упоминаются сведения по общим вопросам генетики, поскольку без этого неподготовленному читателю трудно усвоить материал соответствующей главы. Новым для настоящего издания является раздел «Специальные вопросы современной генетики». Он содержит ряд более коротких, в половину от остальных, специализированных глав с точной краткой информацией о новых направлениях современной генетики, представляющих большой интерес для студентов и преподавателей. Одной из наших задач было облегчить понимание лекций по каждой из тем книги и помочь слушателям этих лекций. Пусть отдельные вопросы и не рассматриваются во время лекций, но при чтении книги студенты могут ими заинтересоваться и прочитать материал самостоятельно. Для настоящего дополненного издания мы впервые выбрали и подробно осветили четыре наиболее важных вопроса по основополагающим темам современной генетики:

1. Эпигенетика
2. ДНК-криминалистика
3. Геномика и персонализированная медицина
4. Стволовые клетки

Специальные разделы обозначены цветными закладками на полях издания и помещены в конце книги, их можно читать независимо от других лекций. Многочисленные иллюстрации для презентации лекционного материала по этим главам доступны в формате Power Point.

- **Практическая генетика** – мощная программа для домашней работы и тестирования он-лайн, позволяющая студентам понять ключевые темы и приобрести навыки решения задач по генетике. Кураторы учащихся могут исправлять ответы в режиме обратной связи. Автоматическое тестирование позволяет сэкономить время и выявить *отдельных* студентов или целые группы, у которых возникли трудности в понимании материала.

## Обновленный материал

Помимо новых мини-глав по специальным вопросам генетики, каждая из других глав содержит дополнения, касающиеся современных открытий в генетике. Вот некоторые из наиболее важных дополнений и обновлений:

**Гл. 1: Введение в генетику** • Исправлен раздел Истоки современной биологии • Переписан раздел о ДНК и РНК • Расширено обсуждение экспрессии генов • Обновлены данные по биотехнологии • Внесены новые данные по геномике и протеомике.

**Гл. 2: Митоз и мейоз** • Появились новые данные и рисунок, включая роль когезина и шугошина в процессе митоза и мейоза.

- Гл. 3: Менделевская генетика** • Добавлен раздел «Независимое комбинирование и мейоз».
- Гл. 4: Отклонение от пропорций Менделя** • Добавлено несколько задач.
- Гл. 5: Определение пола и половые хромосомы** • Добавлен материал по определению пола у кур • Обновлены данные по определению пола у млекопитающих • Обновлены данные по Y-хромосоме человека • Обновлены данные по механизму инактивации X-хромосомы.
- Гл. 6: Хромосомные мутации: количественная и структурная изменчивость** • Введен раздел «Неинвазивная пренатальная генетическая диагностика (НПГД)».
- Гл. 7: Сцепление генов и хромосомное картирование у эукариот** • Добавлен материал по хромосомному картированию с помощью ДНК-маркеров и базы данных с комментариями.
- Гл. 8: Генетический анализ и картирование генов у бактерий и бактериофагов** • Исправлены рисунки, касающиеся конъюгации бактерий • Добавлено сравнение горизонтального и вертикального переносов генов • Добавлен материал о множественной устойчивости у бактерий.
- Гл. 9: Анализ состава и структуры ДНК** • Дополнена классификация ДНК по составу и структуре.
- Гл. 10: Репликация и рекомбинация ДНК** • Добавлены рисунки, иллюстрирующие репликацию ДНК.
- Гл. 11: Структура хромосом и организация последовательности ДНК** • Добавлен материал о роли реконструкции хроматина в эпигенетической модификации • Введен новый раздел о теломерных последовательностях ДНК и о теломерных РНК-содержащих повторах (TERRA) • Добавлен новый материал о дифференциальной окраске хромосом (бэндинге).
- Гл. 12: Генетический код и транскрипция** • Добавлены новый рисунок и описание функций РНК-полимеразы при транскрипции ДНК у прокариот • Дополнение о сплайсинге РНК.
- Гл. 13: Трансляция и белки** • Дополнение о функциональной роли рибосом в трансляции РНК.
- Гл. 14: Генные мутации, репарация ДНК и транскрипция** • Добавлены новые разделы — «Алкилирование, интеркаляция и аддукт-формирующие агенты». Мутации одного гена вызывают широкий спектр заболеваний у человека, в котором описаны соответствующие мутации и обусловленные ими патологии.
- Гл. 15: Регуляция экспрессии генов** • Добавлены текст и рисунок, описывающие механизмы аттенуации, переключения рибосом и чувствительные к метаболитам РНК • Обновлен материал о коровых, сконцентрированных и диспергированных промоторах и промоторных элементах, добавлены два рисунка.
- Гл. 16: Генетика рака** • Дополнение о гипотезе опухолевых стволовых клеток.
- Гл. 17: Методы рекомбинантных ДНК** • Изменен материал о методах рекомбинантных ДНК • Дополнение о изотопном мечении ДНК и о широко используемых в настоящее время неизотопных методах мечения и детекции, в частности, о меченых ДНК-пробах и секвенировании • Дополнение о методах ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ ПЦР) и количественной ПЦР в реальном времени (кПЦР) • Добавлен материал о FISH-гибридизации и спектральном кариотипировании • Изменен материал о методах



секвенирования ДНК, включая автоматическое секвенирование с использованием капиллярного электрофореза и методы следующего поколения • Изменен раздел «Задачи и вопросы для обсуждения».

**Гл. 18: Геномика и протеомика** • Введен раздел после пуска проекта «Геном человека», включающий информацию о проекте «Микробиом человека» • Обновлен материал о геноме человека, включая вариабельность копий генов • Расширен раздел о «каменном веке» геномики и о новых данных, касающихся генома неандертальца • Расширен раздел о сравнительной геномике, включая сравнение геномов модельных организмов и человека • Дополнение о персональных геномах и секвенировании индивидуальных диплоидных геномов • Введен раздел о геноме 10К • Обновлен материал о системной биологии, включая новую схему, иллюстрирующую вклад различных генов в развитие заболеваний человека.

**Гл. 19: Прикладные и этические аспекты геномной инженерии и биотехнологии** • Дополнение о синтетических геномах • Изменен и дополнен материал о генетическом тестировании человека по заказу клиента (DTC) и патентировании генетической информации • Введены новый раздел и рисунок по исследованию генома человека и генетически обусловленных заболеваний • Обновлен материал о синтетических геномах применительно к генетическому тестированию заказчиков (DTC) и патентированию генетической информации.

**Гл. 20: Генетика развития** • Переработано обсуждение эволюционного консерватизма механизмов развития на примере модельных организмов • Внесены уточнения в раздел о генетическом анализе эмбриогенеза.

**Гл. 21: Количественная генетика и полигенные признаки** • Изменен материал по генетике близнецов • Обновлены данные о локусах количественных признаков (QTLs).

**Гл. 22: Популяционная и эволюционная генетика** • Переписан раздел о макроэволюции и специализации, добавлены новые примеры и два рисунка • Расширен материал о филогенетическом анализе, добавлен рисунок • Изменен раздел о молекулярных часах, добавлен рисунок • Обновлен материал по сравнительной геномике неандертальца и современного человека.

**Гл. 23: Консервативная генетика** • Обновлены данные о видах, находящихся под угрозой исчезновения.

Приведенный выше список отражает быстрое увеличение потока информации по генетике.

## Акцент на основных концепциях

В настоящем издании большое внимание уделено принципиальным положениям генетики и решению задач для более глубокого понимания материала. Мы рассматриваем основные понятия в качестве когнитивных единиц для осмысления связанных с генетикой научных открытий и идей. Такой подход обеспечивает широту и образность мышления, которые, на наш взгляд, необходимы для изучения всех наук, включая генетику. Детали, которые можно запомнить и быстро забыть, сгруппированы в концептуальные блоки и их легко восстановить в памяти. Такие информационные блоки излагаются как отдельные темы либо в связи с другими концепциями, что улучшает интеграцию знаний и взаимосвязанных процессов или идей. Обширную группу понятий можно расширять и усваивать как научную дисциплину, что и является целью

нашего учебника. Студенты нацелены на понимание основных аспектов и тематических разделов, поэтому каждая глава начинается с раздела «Содержание главы», в котором обозначены самые важные идеи главы. В каждой из глав книги имеются ключевые вопросы для обсуждения. Вопрос «Знаете ли вы?» предваряет список задач в конце главы, для решения которых от студентов требуется знание экспериментальной базы для важнейших генетических понятий, сформулированных в соответствующей главе. Раздел «Наука как путь к познанию» дает информацию за рамками учебного курса и углубляет понимание основных положений генетики, изложенных в главе.

Все эти особенности книги позволяют надеяться, что студенты будут хорошо осведомлены в генетике и станут разбираться в основных понятиях. В изучении важных генетических терминов и понятий им содействует также обширный словарь терминов и тщательно выполненные иллюстрации.

### Акцент на решение задач

Формирование у студентов навыка решения задач – одна из важнейших целей курса по генетике. Подсказка в тексте «Решим задачу» требует от студентов решения задачи с привлечением усвоенных ими знаний. Предложенные задачи максимально приближены к обсуждаемой в учебнике теме, и с помощью преподавателя студентам можно найти правильное решение. В каждой главе имеются «Примеры решения задач» – очень популярный и востребованный раздел, в котором представлены типовые задачи, их решение и подходы для генетического анализа. Это помогает студентам в развитии аналитического мышления и навыков постановки экспериментов. Объяснение в разделе «Примеры решения задач» служит для студентов инструкцией к решению задач и обсуждению вопросов, помещенных в каждой из глав. Эти вопросы обзорного характера и генетические задачи важны для анализа и практического приложения усвоенных понятий. Задачи расположены в порядке возрастания сложности. В Приложении к «Практической генетике» мы сосредоточились на решении задач в режиме он-лайн, что позволяет студентам практиковаться в решении задач с посторонней помощью.

### Тематические разделы

В восьмое издание книги вошли научно-популярные термины и понятия, которые весьма полезны для изучающих генетику. Они создают основу для более вдумчивого и глубокого восприятия курса генетики.

- **Исследовательская геномика.** О ней идет речь в 10 главах книги, и это указывает на распространенность термина в учебном курсе современной генетики. Студенты направляются на один или несколько веб-сайтов, которые предоставляют доступные сетевые ресурсы и базы данных по геномике и смежным областям науки. Учащиеся выполняют задания в интерактивном режиме, укрепляя свои знания по геномике или протеомике. Упражнения показывают способы освоения специфичных тем и дают доступ к получению необходимых данных. Вопросы ориентируют студентов на дальнейший самостоятельный поиск и анализ информации. Важно, что «Исследовательская геномика» интегрирует информацию в текст учебника в соответствии с содержанием главы. Это обеспечивает возможность индивидуальных или групповых учебных занятий как в самой аудитории, так и за ее пределами.

- **Генетика, технология и общество.** Этот раздел представлен в 12 главах, в нем дается краткая характеристика одного из направлений генетики, которое напрямую связано с современным обществом. В конце каждой такой заметки имеется рубрика «Ваше мнение», которая ставит перед учащимися вопросы и предлагает для ответа различные сетевые ресурсы. Это нововведение обеспечивает другой формат для усиленного взаимодействия студентов и преподавателей в учебной аудитории.
- **Случай из практики.** Этот раздел размещен в конце каждой из глав и создает основу для взаимодействия в аудитории. Каждый из описанных случаев тесно связан с темами соответствующей главы, за его описанием следует несколько вопросов. От учащихся требуется применить полученные знания в реальной жизненной ситуации путем обсуждения в группе или индивидуально.

## Информация для преподавателей

**Практическая генетика – электронный адрес –**  
**<http://www.masteringgenetics.com>**

Этот раздел направляет студентов к сетевым ресурсам и позволяет без труда строить учебный процесс. Преподаватели обеспечивают учащимся персональный доступ и обратную связь. С помощью оценок можно отслеживать успеваемость и результаты тестирования. Практическая генетика предоставляет результаты для итоговой оценки. Сетевые ресурсы содержат следующее:

- подробные инструкции с подсказками и обратной связью в случае непонимания темы;
- библиотека по заданной тематике, включая задачи в конце главы, вопросы для тестирования и результаты проверки заданий. Можно пользоваться предварительно подготовленным издателями быстрым доступом. Каждый из вопросов легко редактировать в соответствии с языком пользователя;
- журнал успеваемости с быстрым доступом к результатам и с оценкой качества работы.

## Ресурс на DVD для инструкций (0-321-185719-4)

В восьмом издании DVD- ресурс обеспечивает удобный доступ к большинству новых и исчерпывающих лекционных презентаций и обучающих средств, предлагаемых в любом учебнике по генетике. Эта разработка отвечает нуждам как опытных, так и начинающих преподавателей. Данный ресурс содержит:

- файлы в формате JPEG для всех штриховых рисунков с отдельно увеличенными легендами для оптимального показа результатов (а также версии без метки файла) и все таблицы из текста книги;
- большинство фотографий из текста в формате JPEG, включая особо важные для преподавателей;
- штриховые рисунки в формате JPEG и таблицы, загруженные в PowerPoint®, для презентации каждой главы;

- второй набор презентаций в формате PowerPoint®, содержащих полный конспект лекций по каждой главе и ключевые иллюстрации к тексту;
- впечатляющие серии емких анимаций, которые придают важнейшим положениям и процессам, описанным в тексте, глубину, визуальную ясность и динамичность;
- анимации преподавателя, загруженные в PowerPoint®, для презентации каждой главы
- презентации в формате PowerPoint®, содержащие полный комплект вопросов по каждой главе для работы с помощью аудиторной респонсивной системы (CRS);
- полный комплект вспомогательных материалов, вопросов и ответов из банка тестов, а также вопросов из глав книги и вопросов к практическим занятиям с носителями информации в формате Word.

### **Программное обеспечение для компьютерного тестирования TestGen EQ (0-321-185720-8)**

Тестовые вопросы доступны как часть системы TestGen EQ – тестовой программы, подключаемой к сети для контролирования тестов. Преподаватели могут также просматривать и редактировать вопросы, выводить тестовые вопросы и распечатывать их в различных форматах.

### **Информация для студентов**

#### **Учебник и решебник для студентов, автор Гарри Никла (Harry Nickla), Университет Крейгтона (Эмеритус) (0-321 185721-6)**

Это ценное учебное пособие содержит детальные пошаговые решения или подробное обсуждение каждой из текстовых задач. В учебнике имеются дополнительные обучающие задачи, резюме к главам, упражнения по терминологии и краткое руководство, как изучать генетику.

#### **Практическая генетика – электронный адрес – <http://www.masteringenetics.com>**

Этот он-лайн ресурс используют свыше 1 млн студентов научного профиля. Он также широко и эффективно используется для обучения, домашней работы и для научных целей, позволяет лучше подготовиться к экзаменам. Будучи вспомогательной системой для домашней работы с преподавателями, «Практическая генетика» предоставляет студентам множество вспомогательных средств для усвоения основных тем и концепций и формирования навыков решения задач. Руководство позволяет изучать генетику в произвольном ритме, обеспечивая индивидуальный подход с подсказками и обратной связью в случае непонимания темы. Студенты могут пользоваться также обучающим пособием по практической генетике, включающем анимации, текстовые файлы, упражнения поисковой генетики и другие обучающие средства. Интерактивный электронный текст позволяет прояснить текст, добавить обучающие заметки и обзор замечаний преподавателя, вести поиск по тексту.

## Благодарности

### Рецензенты

Многие коллеги внесли неоценимый вклад в обширный по тематике текст. Особая благодарность тем, кто дал ценные советы и сделал конструктивные замечания и/или внес предложения, касающиеся содержания восьмого издания, в частности:

*Алте К. Алтон* (Althea K. Alton) и *Томасу Г. Алтону* (Thomas H. Alton), Западный Университет, шт. Иллинойс; *Брайану Ашбурнеру* (Brian Ashburner), Университет Толедо; *Джорджу Бейтсу* (George Bates), Государственный Университет шт. Флорида; *Марку Брику* (Mark Brick), Государственный Университет шт. Колорадо; *Джиллу Бутнеру* (Jill Buettner), Ричланд колледж; *Сьюзан Капассо* (Susan Capasso), Сент-Винсент колледж; *Арону Кассиллю* (Aaron Cassill), Университет шт. Техас, Сан-Антонио; *Стиву Дэнисону* (Steve Denison), Колледж Эккерда; *Джону П. Досе* (John P. Doucet), Государственный Университет Николса; *Курту Эллиотту* (Kurt Elliott), Северо-Западный Колледж Висты; *Леману Л. Эллису* (Lehman L. Ellis), Колледж Страстной Богоматери; *Виктору Фету* (Victor Fet), Университет Маршалла; *Кларенс Е. Фоше* (Clarence E. Fouche), Межгорный Колледж, шт. Вирджиния; *Гейлу Фрайзеру* (Gail Fraizer), Кентский Государственный Университет; *Александросу Георгакилосу* (Alexandros Georgakilas), Университет Восточной Каролины; *Эдварду Ф. Голенбергу* (Edward F. Golenberg), Государственный Университет Уэйна; *Джону Грею* (John Gray), Университет Толедо; *Даниэлле Хэмилл* (Danielle Namill), Университет Уэслин, шт. Огайо; *Дэвиду Кассу* (David Kass), Восточный Университет, шт. Мичиган; *Мэри Кимбэл* (Mary Kimble), Северо-восточный Университет, шт. Иллинойс; *Джоан Кух* (Joan Kuh), Гавайский Университет; *Джозефу Килковски* (Joseph Kulkosky), Колледж Честнат Хилл; *Алану К. Леонарду* (Alan C. Leonard), Флоридский Технологический Институт; *Жанет Льюис* (Janet Lewis), Мичиганский Государственный Университет; *Джанетт М. Лотч* (Jeannette M. Loutsch), Университет науки и искусств, шт. Оклахома; *Рою Б. Мэсону* (Roy B. Mason), Горный Колледж Сан-Хасинто, шт. Техас; *Филиппу Мак-Клину* (Philip McClean), Государственный Университет Северной Дакоты; *Шону Мегеру* (Shawn Meagher), Университет Западного Иллинойса; *Садхиру Наяку* (Sudhir Nayak), Колледж Нью Джерси; *Гарри Никла* (Harry Nickla), Университет Крегтона; *Филиппу А. Ортису* (Phillip A. Ortiz), Имперский Государственный Колледж; *Терренс Пурье* (Terrence Puryear), Иллинойский Северо-восточный Университет; *Томасу Ф. Саважу* (Thomas F. Savage), Орегонский Государственный Университет; *Брайану В. Шварцу* (Brian W. Schwartz), Колумбийский Государственный Университет; *Алану Шовальтеру* (Allan Showalter), Университет Огайо; *Томасу Смит* (Thomas Smith), Университет Южного Арканзаса; *Татьяне Татум* (Tatiana Tatum) Университет Сент-Хавьер; *Патти Томпсон* (Pattie Thompson), Техасский Университет, Сан-Антонио; *Полю Уилсону* (Paul Wilson), Университет Трента; *Майклу Заровитцу* (Michael Zarowitz), Калифорнийский Политехнический Институт – Сан Луис-Обиспо ( );

Полностью отвечая за возможные ошибки в данной книге, мы благодарим за помощь и вклад в издание всех вышеперечисленных коллег.

### Соисполнители

Особая благодарность всем, кто принимал непосредственное участие в многочисленных правках текста. Мы признательны *Саре Уорд* (Sarah Ward) из Государственного Университета Колорадо за работу над главой «Консервативная генетика»; *Садхиру*

*Наяку* (Sudhir Nayak) из Колледжа Нью-Джерси за работу над текстами по геномике; *Дэвиду Кассу* (David Kass) из Восточного Университета, шт. Мичиган, *Катерине Юхазу* (Katherine Uyhazi) из Йельской Медицинской Школы и *Тамаре Манс* (Tamara Mans) из Общественного Колледжа, Сев. Хеннепин, за большую работу над разделами «Генетика, технология и общество»; *Эллиотт Гольдштейн* (Elliott Goldstein) из Государственного Университета Аризоны за материалы по молекулярной генетике, *Майку Гуйдри* (Mike Guidry) из Лайт-Кон Интерактив и *Карен Хьюдж* (Karen Hughes) из Университета Теннесси за оригинальные медийные программы. Мы также благодарим *Ютту Хеллер* (Jutta Heller) из Университета Вашингтона, Такома, *Джона Остермана* (John Osterman) из Университета Небраски, Линкольн, *Вирджинию Мак-Доннау* (Virginia McDonough) из Хоуп-Колледжа, *Кирен Мисра* (Kiran Misra) из Университета Эдинборо в Пенсильвании за работу над медийными программами. Особая благодарность *Гарри Никла*, (Harry Nickla) недавно ушедшему на пенсию, из Университета Крейгтона. Он является автором «Руководства для студентов», написавшим множество задач, и автором раздела «Ответы на избранные вопросы» в Приложении А. Мы благодарны всем перечисленным коллегам не только за генетическую экспертизу, но и за их преданность этому проекту, за приятное и полезное взаимодействие.

### **Вклад в редактирование и выпуск книги**

Выражаем персональную признательность *Майклу Джиллести* за редакторское руководство, его идеи и усилия помогли сформировать и улучшить издание. *Дастии Фридман*, редактор проекта, приложила немало усилий для сохранения стандартов высокого качества. Наша редакционная коллегия – *Дебора Гейл* – исполнительный директор по развитию, *Лаура Томмази* – старший медиапродюсер, *Даниэль Росс* и *Каролин Росс* – ассистенты медиапродюсера, *Джулиана Трингали* – редактор проекта, *Зан Колеман* – специалист по информационным ресурсам, *Таня Млави* – директор редакторской коллегии – внесла ценный вклад в настоящее издание. Все они творчески работали над книгой, чтобы педагогика и дизайн книги, а также информационный компонент были на самом современном уровне быстро изменяющейся науки. *Садхир Наяк* из Колледжа Нью-Джерси прекрасно поработал над программой «Практической генетики», и мы признательны ему за материалы по геномике. *Камилла Херрера* очень внимательно проверила и уточнила все сложные и запутанные места в тексте. Приносим благодарность *Бетти Песано*, которая отредактировала формат и стиль, а также исправила ошибки в тексте. *Лорен Харп* с большим энтузиазмом профессионально занималась реализацией книги. Наконец, красивая и содержательная презентация работы стала возможной благодаря инженерно-издательской группе из Торонто. Без самоотдачи и этики указанных коллег наше издание не состоялось бы. Благодарность за правку 600-страничной рукописи не выразить никакими словами. Мы выражаем огромную признательность всем коллегам, терпеливо, настойчиво и старательно выполнившим эту задачу, а именно: *Вирджинии Мак-Донау*, *Форду Люксу*, *Мэтью Джилгу* и *Брайану Флинну* – недавним выпускникам Колледжа Нью Джерси.

Как следует из многочисленных благодарностей, книга появилась в результате совместной работы, и все перечисленные коллеги причастны к успеху издания. Хотелось бы сказать, что наша признательность не уступает их необычайной преданности делу, которая выразилась в затраченных ими усилиях.



Современные модельные организмы включают круглого червя, *C. elegans*, полосатую рыбку данио, *D. rerio*, и мусорное растение резушку Таля (арабидопсис), *A. thaliana*

## Глава 1

### ВВЕДЕНИЕ В ГЕНЕТИКУ

#### Содержание главы

- Генетика двадцать первого века основана на традициях открытий и экспериментов, обогащавших науку с древних времен до наших дней.
- Трансмиссионная генетика изучает основополагающий процесс передачи генов и наследуемых признаков из поколения в поколение.
- Мутантные штаммы можно использовать в генетических скрещиваниях для локализации и картирования генов на хромосомах.
- Модель структуры ДНК Уотсона–Крика проясняет способ хранения и воспроизведения генетической информации. Это открытие лежит в основе молекулярной генетики.
- Биотехнология создает генетически модифицированные организмы и соответствующие продукты, которые широко используются в сельском хозяйстве, медицине и промышленности.
- Для исследования заболеваний человека современная генетика вместе с методом рекомбинантных ДНК и геномикой использует модельные организмы.
- Генетические технологии опережают регулирующие их политические и законодательные акты и соглашения.

В декабре 1998 г. исландский парламент принял закон, разрешающий биотехнологической компании deCODE Genetics получать лицензии на создание и использование базы данных с медицинской информацией о всех 270 000 жителях страны. Все записи в базе данных, полученных из Отдела здравоохранения (HSD), были закодированы для обеспечения анонимности. Этот закон также разрешал deCODE Genetics соотносить информацию HSD с генеалогической базой данных Национального архива и с результатами анализа образцов ДНК, полученных от исландских доноров. Сочетание медицинских, генеалогических и генетических данных позволило deCODE Genetics получить мощный информационный ресурс, который предлагался исследователям и компаниям на рынке в течение 12 лет, вплоть до 2012 г.

Это не сценарий научно-фантастического фильма, вроде Гаттаки<sup>1</sup>, а пример реального комплексного взаимодействия генетики и общества в первых десятилетиях двадцать первого века. Развитие и применение таких баз данных в Исландии стимулировало сходные крупномасштабные проекты в Великобритании, Эстонии, Латвии, Королевстве Тонга<sup>2</sup>. В США были воплощены программы исследования относительно небольших групп населения, включающих от нескольких десятков до нескольких тысяч человек. Все эти базы данных предназначены для поиска генов предрасположенности к сложным наследственным заболеваниям. Для своего беспрецедентного проекта специалисты из deCODE Genetics выбрали Исландию, поскольку среди жителей этой страны очень высок уровень генетического родства.

Интерес генетиков к жителям маленькой удаленной страны объясняется многими причинами. Население Исландии уникально по своей генетической однородности и доступности для исследователей. Почти все исландцы генетически очень близки между собой, а также близки своим предкам — викингам, заселившим остров более 1000 лет тому назад. Вот почему генетики считают исландскую популяцию исключительно ценной для изучения наследственных болезней. Медицинские сведения о каждом исландце имеются в государственной системе здравоохранения, начиная с ее становления в 1900 году. Родословные всех проживающих в Исландии также вполне доступны, равно как информация о более чем 500 000 человек из предполагаемых 750-ти тысяч, которые когда-либо проживали в Исландии.

По этим причинам базы данных по Исландии представляют особую ценность для поиска генов, контролирующих сложно наследуемые заболевания. К успехам этого проекта можно отнести идентификацию и характеристику генов, отвечающих за такие известные заболевания, как астма, сердечно-сосудистые патологии, инсульт, остеопороз и др.

С другой стороны, использование генетических технологий порождает противоречия, связанные с конфиденциальностью, необходимостью согласия пациентов на обследование и с коммерциализацией данных. Другая сторона вопроса, вызывающая споры среди приверженцев новой генетической технологии, — конфиденциальность сведений и механизмы обмена такой информацией.

<sup>1</sup> «Гаттака» (англ. Gattaca) — антиутопический триллер 1997 года, дебют новозеландского сценариста Эндрю Никкола в кинорежиссуре. В фильме поднимаются вопросы будущего генетических технологий и их влияния на человеческую свободу выбора.

<sup>2</sup> Королевство Тонга — полинезийские суверенное государство и архипелаг в составе 176 островов площадью около 750 кв. км в Тихом океане, население около 103 000 человек.



Основной вопрос, который задают научному сообществу, заключается в том, как реально можно использовать столь масштабную информацию. К примеру, каким образом можно использовать знания о полной нуклеотидной последовательности генома человека? Приведет ли раскрытие генетических данных к дискриминации со стороны работодателей или страховых компаний? Станут ли широко доступными такие генетические технологии, как пренатальная диагностика и генная терапия? Фактически любой момент в истории науки отмечен такого рода этическими проблемами. Это связано с появлением какой-либо новой технологии и с возможным риском применения информации, полученной с помощью этих технологий.

Начиная изучать генетику, постарайтесь не потерять нюансы при восприятии материала. В вводной главе мы даем обзор генетики, включая основные исторические вехи, краткое описание принципов науки и последних разработок. Все из обсуждаемых в главе тем будут рассмотрены в дальнейшем более детально. В последующих главах книги мы вернемся к обсуждению некоторых разногласий и коснемся дебатов вокруг ряда проблем. Полученные вами знания помогут в понимании проблем современной генетики. Момент погружения в суть изучаемого предмета, пожалуй, самый волнующий, но и требующий осторожности. Учитесь с удовольствием, но не забывайте о том, что начинающие генетики также несут свою долю ответственности перед обществом.

### 1.1. У генетики богатая интересная история

Точно не известно, когда человечество распознало наследственную природу некоторых признаков. Однако археологические находки, например, первобытное искусство, сохранившиеся кости и черепа, высохшие зерна, указывают на успешное разведение человеком домашних животных и культурных растений путем искусственной селекции диких видов уже тысячи лет тому назад. Лошади, верблюды, овцы и волки были приручены людьми между 800–1000 гг. до н.э. Примерно 5000 лет до н.э. началось культивирование многих сельскохозяйственных растений, включая кукурузу, пшеницу, рис, финиковую пальму. Это доказывает, что наши предки могли манипулировать видовым генофондом.

Древнегреческие философы одними из первых попытались объяснить наследование признаков. Они связывали наследственность с происхождением человека, размножением и наследственностью в широком смысле. Подобные объяснения мы находим в трудах Гиппократ (500–400 гг. н.э.) и Аристотеля (384–322 гг. н.э.). Так, Гиппократ в своем трактате о семени рассматривал в качестве носителей наследственности гумор, находящийся в разных частях тела. Попадая в мужское семя, эти носители могут нести болезни или здоровье, что отражается на состоянии потомства. Гумор может повреждаться на протяжении всей жизни человека, поэтому потомство может наследовать признаки, приобретенные их родителями.

Аристотель предполагал, что генеративная сила мужского семени находится в так называемом жизненном центре. Этот центр обеспечивает появление потомства, сходного по своим признакам с родителями. Аристотель считал, что женский организм — это «физическая субстанция», дающая начало потомству посредством собственной крови. Зародыш развивается не потому, что представляет собой миниатюрную копию человеческого организма, как предполагал Гиппократ, а за счет энергии жизненного центра.

Несмотря на наивность и примитивизм этих теорий, к ним неоднократно возвращались вплоть до 1800 г., до открытия мужских и женских половых клеток. Поэтому идеи греческих философов были востребованы на протяжении веков.

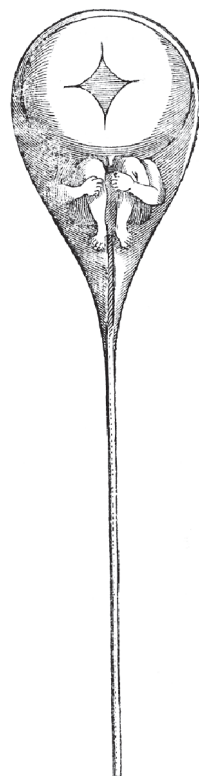
## 1600–1850-е годы: на заре современной биологии

В течение почти 1900 лет (с 300 по 1600 г. н.э.) не появилось ни одной значимой теории наследственности. Однако во времена Римской империи селекция животных и растений была обычным делом. В средние века ученые опасались развивать идеи о наследственности из религиозных соображений. Это касается также теорий Гиппократ и Аристотеля. Между 1600–1850 гг. появились исследования, которые позволили глубже понять основы жизни: увидели свет работы Чарльза Дарвина и Грегора Менделя. В 1600 г. английский анатом Уильям Харвей (1578–1657) написал трактат о размножении и развитии, в котором он придерживался теории **эпигенеза**. Согласно этой теории организм развивается из яйца, приобретая свойственную ему структуру в процессе эмбрионального развития.

Теория эпигенеза противоречила взглядам, распространенным в XVII веке, что половые клетки содержат уже готовый человеческий организм в миниатюре, так называемый **гомункулус** (рис. 1.1). Теория **преформации**, то есть раннего формирования человеческого организма, оставалась популярной вплоть до XVIII века. Примерно в 1830 г. Маттиас Шлейден и Теодор Шванн на основании результатов, полученных с помощью усовершенствованного микроскопа, предположили, что все организмы состоят из **клеток**. Идея **зарождения живых организмов из неживых компонентов** была опровергнута в конце века Луи Пастером. Стало общепринятым мнение, что живые организмы происходят от живых предшественников и состоят из клеток. В середине 1800-х гг. Чарльз Дарвин и Грегор Мендель в своих основополагающих работах заложили предпосылки для быстрого развития генетики в двадцатом и двадцать первом веках.

### Чарльз Дарвин и эволюция

Завершим краткий исторический экскурс знакомством с трудами Чарльза Дарвина. В 1859 г. он опубликовал свою работу «*Происхождение видов*», в которой обосновал теорию эволюции. На основании многочисленных геологических, географических и биологических наблюдений он сделал вывод об изменчивости видов. В результате грандиозной экспедиции на корабле «Бигль» (1831–1836) Дарвин дополнил свою теорию **учением о естественном отборе** и попытался объяснить механизмы эволюции. Независимо от Дарвина, принципы естественного отбора были сформулированы Альфредом Уоллесом. Он утверждал, что в популяции поддерживается большая численность особей (потомства), чем это возможно в определенных условиях среды, что обуславливает борьбу за существование. При этом организмы, обладающие лучшей приспособленностью к данной среде, выживают и размножаются эффективнее, чем менее приспособленные. Небольшие, но дающие некоторое преимущество в выживании модификации признаков могут накапливаться длительное время.



**Рис. 1.1.** Изображение «гомункула». Сперматозоид содержит полностью сформированный человеческий организм в миниатюре (из Hartsoeker N., *Essay de dioptrique*, Paris, 1694, p. 230. National Library of Medicine)

При изоляции определенной популяции, несущей такие наследственные изменения, возможно образование новых видов.

Основной недостаток теории Дарвина, который подвергся справедливой критике в двадцатом столетии, состоял в том, что изменчивость и наследственность не имели под собой генетической базы. Почти одновременно с Дарвиным, в 1856–1863 годах, Грегор Иоганн Мендель проводил эксперименты, результаты которых были опубликованы в 1866 году. Мендель продемонстрировал статистические закономерности, обуславливающие наследственность, и для объяснения этих закономерностей развил теорию о наследственных факторах в зародышевых клетках. Но его работа была забыта до 1900 г., времени повторного открытия обнаруженных им закономерностей Карлом Корренсом, Гуго де Фризом и Эриком фон Чермаком.

В начале XX в. были открыты хромосомы, что подтвердило теорию эпигенеза. Постепенно стало очевидно, что наследственность и развитие организма обусловлены информацией, «записанной» в хромосомах и содержащейся в половых клетках каждой особи. Таким образом, «бреши» в теории Дарвина заметно сократились. Законы Менделя и по сей день представляют собой фундаментальные основы генетики.

## 1.2. Менее чем за век генетика выросла от законов Менделя до структуры ДНК

Генетические процессы лежат в сердцевине биологической науки и жизни в целом. Точка отсчета генетики как науки находится в конце 1850-х гг., в монастырском саду Центральной Европы.

### Труды Менделя по передаче признаков потомству

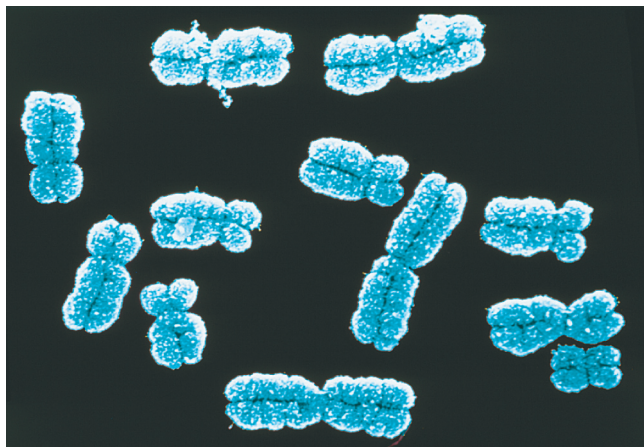
Августинский монах Грегор Мендель провел десятилетнюю серию экспериментов с горохом. Количественный анализ признаков показал, что они передаются от родителей потомству в предсказуемых пропорциях. В дальнейшем Мендель пришел к выводу, что признаки контролируются парой генов и при образовании гамет (яйцеклеток и сперматозоидов) гены каждой пары расходятся в половые клетки независимо друг от друга. Опубликованная в 1866 г. работа Менделя долго оставалась неизвестной. Ее стали цитировать лишь в 1900-х гг., после повторного открытия этих закономерностей. Подтвержденные законы Менделя позволили объяснить передачу признаков у гороха и других организмов. Они легли в основу **генетики** – области биологии, изучающей наследственность и изменчивость. О Менделевской генетике идет речь в главах 3 и 4.

#### РЕЗЮМЕ

Работа Менделя на горохе установила принципы передачи генов от родителей потомству и заложила основы науки генетики.

### Хромосомная теория наследственности: законы Менделя и мейоз

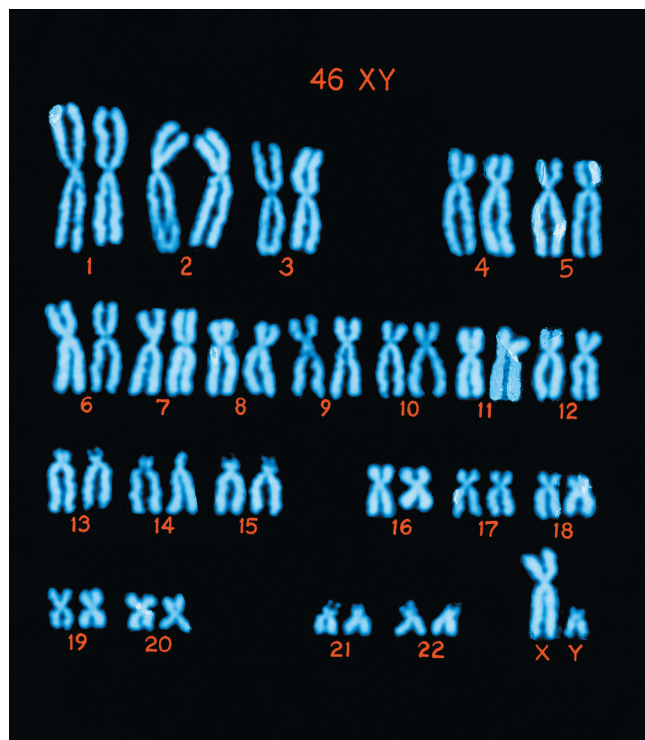
Законы Менделя были открыты задолго до изучения структуры и роли хромосом. С помощью усовершенствованного микроскопа исследователям удалось идентифицировать хромосомы лишь спустя 20 лет после публикации трудов Менделя (рис. 1.2). Оказалось, что представители каждого вида эукариот имеют в большинстве клеток специфическое



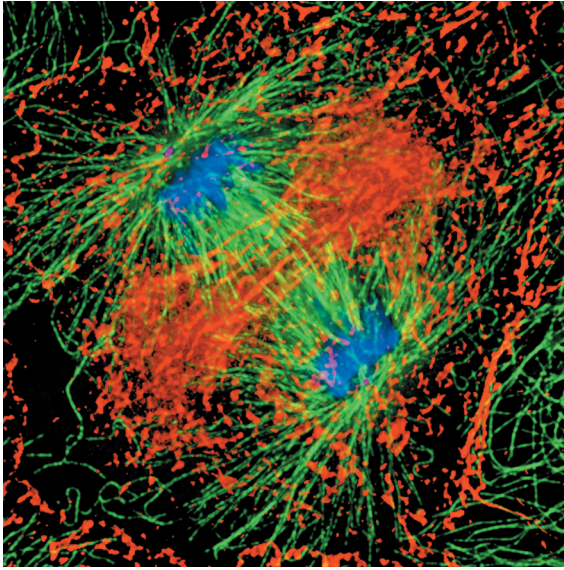
**Рис. 1.2.** Цветное изображение хромосом человека, удвоенных при подготовке к клеточному делению. Изображение получено под сканирующим электронным микроскопом

число хромосом, называемое **диплоидным числом** ( $2n$ ). У человека диплоидное число хромосом равно 46 (рис. 1.3). В диплоидных клетках хромосомы образуют пары, называемые **гомологичными хромосомами**.

В конце девятнадцатого века ученые описали поведение хромосом во время деления клеток в **митозе** и **мейозе**. В митозе хромосомы удваиваются и расходятся таким образом, что в каждую дочернюю клетку попадает набор хромосом, идентичный родительскому (рис. 1.4). При мейозе в гамету попадает только одна из пары гомологов, и гамета несет **гаплоидное число** хромосом ( $n$ ). Уменьшение числа хромосом вдвое позволяет поддерживать постоянство хромосомного состава в потомстве после слияния гаплоидных гамет, и у вида в целом.

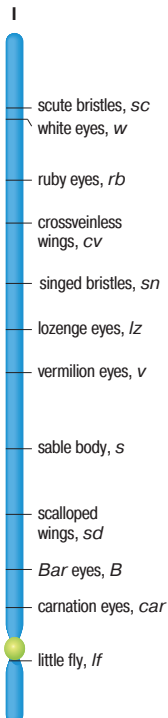


**Рис. 1.3.** Цветное изображение хромосомного набора — кариотипа — мужчины



**Рис. 1.4.** Распределение хромосом (окрашены синим) в дочерние клетки на последней стадии мейоза

В начале двадцатого века Уолтер Саттон и Теодор Бовери независимо друг от друга показали, что поведение хромосом в мейозе соответствует поведению генов в процессе формирования гамет, описанному Менделем. Эти ученые предположили, что пары генов находятся в соответствующих парных хромосомах и распределяются при образовании гамет независимо (рис. 1.5). Они самостоятельно сформулировали **хромосомную теорию наследственности**, которая утверждает: наследуемые признаки контролируются генами, расположенными на хромосомах, и точно передаются в гаметы, поддерживая в поколениях генетическое постоянство.



**Рис. 1.5.** Схема хромосомы I (X-хромосомы) — одной из хромосом, детерминирующих пол у *D. melanogaster*. На рисунке показана локализация нескольких генов. Хромосомы могут содержать сотни генов

**РЕЗЮМЕ**

Хромосомная теория наследственности объясняет, как генетическая информация передается из поколения в поколение.

**Генетическая изменчивость**

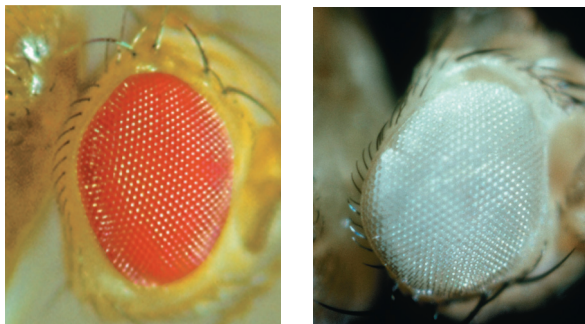
Почти одновременно с появлением хромосомной теории наследственности ученые приступили к изучению наследования признаков у фруктовой мушки *Drosophila melanogaster*. Сначала среди красноглазых мух дикого типа были обнаружены белоглазые мухи (рис. 1.6). Это изменение окраски глаз вызвано **мутацией** в одном из генов, контролирующих цвет глаз. Мутация – это любое наследуемое изменение в последовательности ДНК, источник всей генетической изменчивости.

Белые глаза у *Drosophila* обусловлены мутантным **аллелем** гена, контролирующего окраску глаз. Аллели представляют собой альтернативные формы гена. Разные аллели могут обусловить различие наблюдаемых признаков, или разные **фенотипы** организма. Набор аллелей, определяющих данный признак организма, называется **генотипом**. Используя генные мутации в качестве маркеров, генетики могут картировать гены на хромосомах (рис. 1.5).

**Поиск химической природы генов: ДНК или белок?**

При исследовании белоглазых мух оказалось, что мутантный признак связан с единственной хромосомой и это подтверждало идею о локализации генов на хромосомах. Затем исследователи обратили внимание на поиск химических компонентов хромосомы, несущих генетическую информацию. К 1920-м гг. уже выяснилось, что основными составляющими хромосом являются белки и ДНК. Было идентифицировано огромное количество различных белков с универсальным распределением их в ядре и цитоплазме, поэтому многие ученые считали носителями генетической информации именно белковые молекулы.

В 1944 г. Освальд Эмери, Колин Мак-Леод и Маклин Мак-Картти из Рокфеллеровского института в Нью-Йорке опубликовали результаты экспериментов, доказывающие, что у бактерий носителем генетической информации является ДНК. Однако эти ясные доказательства не убедили многих влиятельных ученых. Дополнительные доказательства роли ДНК как носителя генетической информации были получены от исследователей, работавших с вирусами. Эти, а также результаты последующих исследований позволили основательно утверждать, что не белок, а именно ДНК является генетическим материалом. На следующем этапе нужно было установить структуру молекул ДНК.



**Рис. 1.6.** Нормальные красные глаза *Drosophila melanogaster* (слева) и мутантные белые (справа)

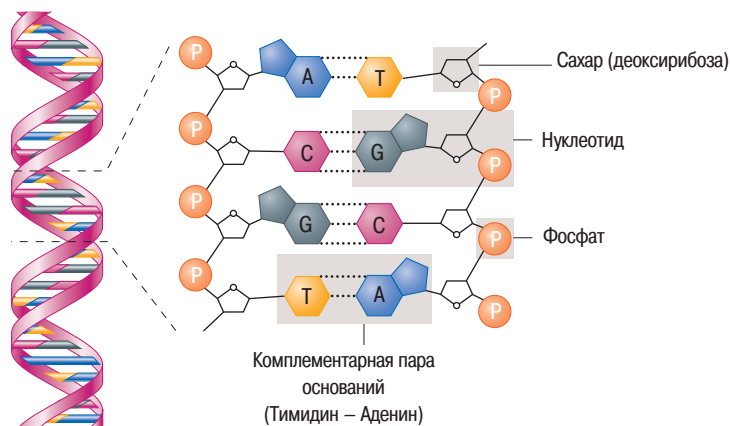
### 1.3. Открытие двойной спирали стало началом эры молекулярной генетики

Когда выяснилось, что ДНК несет генетическую информацию, ученые сконцентрировались на расшифровке структуры молекул ДНК, на механизмах хранения генетической информации и ее проявления в фенотипе.

#### Структура нуклеиновых кислот

Двухспиральная структура ДНК и ее строение показаны на рис. 1.7. Молекулы ДНК находятся в клетках в виде длинных спиралевидных структур, называемых двойной спиралью. Каждая цепь такой спирали представлена полимерной молекулой, построенной из **нуклеотидов** четырех типов. В состав нуклеотидов входят четыре азотистых основания: А (аденин), G (гуанин), Т (тимидин) и С (цитозин). Эти основания — своего рода генетический алфавит, от различных комбинаций которого зависит состав белковой молекулы. В 1953 г. было сделано одно из величайших открытий двадцатого века. Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик предположили, что две цепи двухспиральной молекулы ДНК в точности комплементарны друг другу, так что витки «лестницы» всегда состоят или из пар А=T, или G≡C. За исследование структуры ДНК Уотсон и Крик вместе с Морисом Уилкинсом получили в 1962 г. Нобелевскую премию. Мы обсудим структуру ДНК в гл. 9.

Как мы увидим в дальнейшем, **комплементарность** между аденином и тимидином, а также между гуанином и цитозином достигается за счет **водородных связей**. Благодаря комплементарности этих оснований происходит точная репликация молекулы ДНК и дальнейшая транскрипция на молекулу РНК. Специальные ферменты строят на одной из цепей молекулы ДНК, как на матрице, комплементарную цепь.



**Рис. 1.7.** Структура двухспиральной молекулы ДНК (слева) и схема ее строения (справа). Слабые химические связи, называемые водородными связями, выделены справа прерывистыми линиями. Они удерживают вместе две цепи в спиральной молекуле ДНК

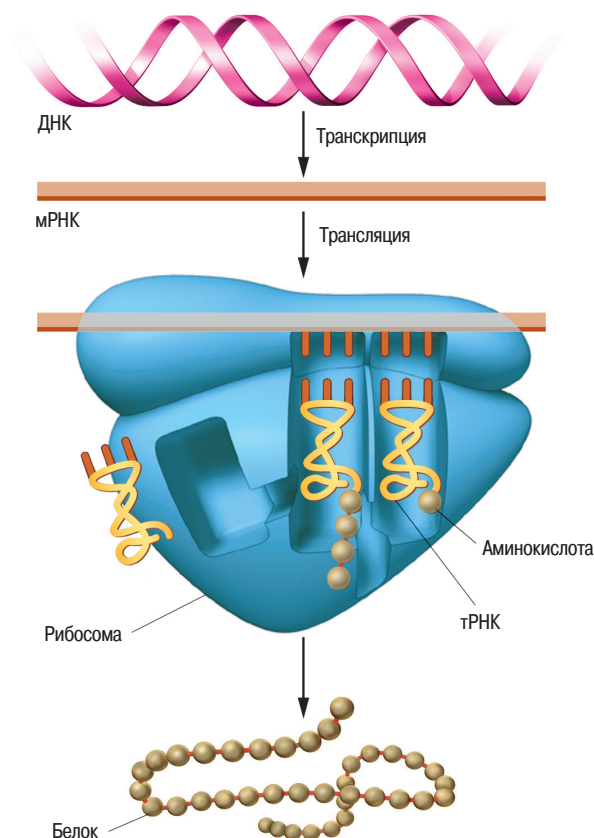
Молекулы РНК очень близки по строению к ДНК. Однако вместо остатка дезоксирибозы они содержат остаток сахара рибозы, а тимидин замещен в РНК урацилом. В отличие от двухспиральной ДНК, молекулы РНК обычно одноцепочечные и могут формировать комплементарные структуры — гетеродуплексы — с одной из цепей ДНК.

## Экспрессия генов: от ДНК к фенотипу

Генетическая информация, закодированная в виде определенной последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК, поэтапно экспрессируется и затем проявляется в фенотипе. В эукариотических клетках этот процесс начинается с **транскрипции** в ядре. Нуклеотидная последовательность одной из цепей молекулы ДНК служит матрицей для построения комплементарной последовательности РНК, как показано вверху на рис. 1.8. Затем молекула **мРНК (messenger RNA)** попадает в цитоплазму клетки и связывается с **рибосомами**. Биосинтез белка на молекуле мРНК называется **трансляцией** (в центре рис. 1.8).

Информация, закодированная в молекуле мРНК и называемая **генетическим кодом**, представлена триплетами нуклеотидов, расположенных в определенной последовательности. Каждый триплет, или **кодон**, комплементарен последовательности нуклеотидов в ДНК и определяет позицию соответствующей ему аминокислоты в молекуле белка. Белки – это полимеры, молекулы которых построены из аминокислот – мономеров (внизу рис. 1.8). Обычно в состав белков входит 20 различных аминокислот.

В сборке молекулы белка участвуют адаптерные, или **транспортные РНК (тРНК)**. Молекулы тРНК узнают кодоны мРНК и переносят соответствующие аминокислоты в процессе сборки белка на рибосомах при трансляции.



**Рис. 1.8.** Экспрессия генов путем транскрипции с молекулы ДНК на молекулу мРНК и трансляции мРНК на рибосоме с образованием белка



## Белки и их биологические функции

Итак, белки — это конечные продукты экспрессии генов. Белковые молекулы выполняют множество различных функций и отвечают за важнейшие свойства живых организмов. Комбинации 20 аминокислот, как и комбинации 20 букв алфавита, дают тысячи различных «слов», обеспечивая разнообразие структур и функций белковых молекул.

Допустим, что молекула белка состоит всего из 100 аминокислотных остатков, причем в каждой позиции находится любая из 20 аминокислот. Тогда число различных молекул такой длины равно  $20^{100}$ . Поскольку  $20^{100}$  превышает  $5 \times 10^{12}$ , то есть больше 5 триллионов, то можно представить, насколько велико это число! Очевидно, что в эволюции закрепился класс молекул с огромным потенциалом разнообразия, создающий основу биологических систем.

Основной класс белков — это **энзимы**, или ферменты. Молекулы ферментов служат биологическими катализаторами, обеспечивающими высокую скорость биохимических реакций в живых организмах. Например, при участии ферментов снижается энергия активации и метаболизм протекает при температуре человеческого тела.

Для функционирования клеток и организмов крайне важны такие белки, как гемоглобин — кислород-связывающий белок эритроцитов, инсулин — гормон поджелудочной железы, коллаген — белок в составе соединительной ткани, гистоны — хромосомные белки, актин и миозин — сократительные белки мышц, иммуноглобулины — белки в составе антител иммунной системы организма. Специфичные белки входят в состав всех клеточных мембран и служат для регуляции экспрессии генов. Огромное количество функций белков объясняется разнообразием их трехмерных структур, образованных из уникальных линейных последовательностей аминокислот в составе белковых молекул. Информация об этих последовательностях записана в генах и передается молекуле мРНК, а затем в процессе трансляции — белковой молекуле.

### Связь генотипа с фенотипом: серповидноклеточная анемия

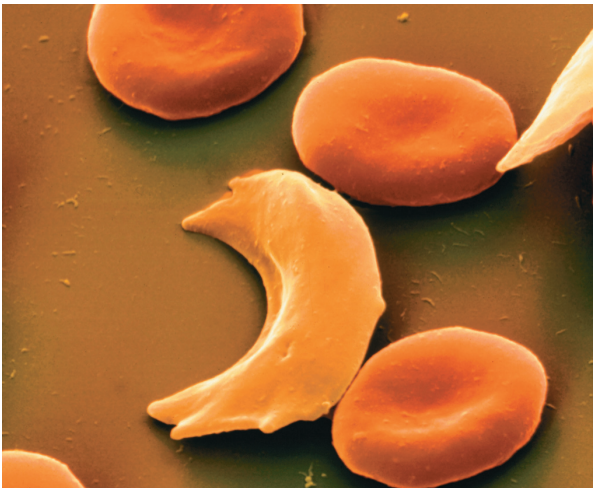
Биохимические и структурные свойства синтезированного белка отражаются в фенотипе. Мутация в гене может привести к изменению или полной утрате функций белка и повредить фенотип. Чтобы проследить эту цепь событий, рассмотрим наследственное заболевание человека — серповидноклеточную анемию.

Это заболевание вызвано мутантной формой гемоглобина — белка, который переносит в клетки кислород из легких. Молекула гемоглобина состоит из двух белков —  $\alpha$ -глобина и  $\beta$ -глобина, кодируемых различными генами. При серповидноклеточной анемии мутация в гене, кодирующем  $\beta$ -глобин, приводит к замене одной из 146 аминокислот в молекуле этого белка. На рис. 1.9 показана часть последовательности ДНК, а также соответствующие кодоны мРНК и аминокислотные последовательности в нормальной и мутантной формах молекулы  $\beta$ -гемоглобина. Замена одного нуклеотида в молекуле ДНК приводит к изменению кодона 6 мРНК с GAG на GUG и к замене аминокислоты в позиции 6 с глутаминовой кислоты на валин. Эта мутация не затрагивает другие 145 аминокислот в молекуле белка.

У носителей двух копий мутантного гена  $\beta$ -глобина развивается серповидно-клеточная анемия. При низкой концентрации кислорода в красных кровяных клетках,

НОРМАЛЬНЫЙ $\beta$ -ГЛОБИН				
ДНК .....	TGA	GGA	CTC	CTC .....
мРНК .....	ACU	CCU	GAG	GAG .....
Аминокислота .....	Thr	Pro	Glu	Glu .....
	4	5	6	7
МУТАНТНЫЙ $\beta$ -ГЛОБИН				
ДНК .....	TGA	GGA	CAC	CTC .....
мРНК .....	ACU	CCU	GUG	GAG .....
Аминокислота .....	Thr	Pro	Val	Glu .....
	4	5	6	7

**Рис. 1.9.** Однонуклеотидная замена CTC  $\rightarrow$  CAC в ДНК, кодирующей  $\beta$ -глобин, приводит к изменению кодона мРНК GAG  $\rightarrow$  GUG и к замене аминокислоты Glu  $\rightarrow$  Val. В результате образуется измененный белок  $\beta$ -глобин и развивается серповидноклеточная анемия



**Рис. 1.10.** Нормальные (округлые) и серповидные красные кровяные клетки, закрывающие просвет капилляров и мелких кровеносных сосудов

молекулы мутантного  $\beta$ -глобина полимеризуются, образуя длинноцепочечный белок, который изменяет форму эритроцитов (рис. 1.10). Деформированные клетки становятся хрупкими, и численность циркулирующих в крови эритроцитов падает, развивается анемия, вызванная недостаточностью красных кровяных клеток. Эритроциты серповидной формы затрудняют кровоток в капиллярах и мелких кровеносных сосудах, что обуславливает боли и нарушение работы сердца, мозга, мышц и почек. Все эти симптомы обусловлены единственной однонуклеотидной заменой в гене, которая приводит к замене одной из 146 аминокислот в молекуле белка  $\beta$ -глобина, наглядно показывая взаимосвязь между генотипом и фенотипом.

### РЕЗЮМЕ

Центральная догма молекулярной биологии объясняет, как гены контролируют фенотипы. Она гласит, что ДНК служит матрицей для РНК, которая направляет синтез белков.

## 1.4. Развитие технологии рекомбинантных ДНК стало основой для клонирования ДНК

Эра рекомбинантных ДНК началась в первой половине 1970-х годов и связана с открытием **рестриктаз**. Эти ферменты используются в бактериальных клетках для разрезания вирусной ДНК и подходят для рестрикции любой ДНК в специфичных сайтах нуклеотидной последовательности. В результате рестрикции образуется воспроизводимый набор специфичных фрагментов ДНК.

Вскоре после этого нашли способы внедрения таких рестрикционных фрагментов в молекулы ДНК, названные векторами, для получения рекомбинантных ДНК. В процессе деления бактерий образуются тысячи копий, или клонов, т.е. фрагментов ДНК, клонированной в вектор, которые можно затем выделить из хозяйских клеток. Эти фрагменты используют для идентификации генов, изучения их структуры и функций, нуклеотидной последовательности и эволюции.

Коллекции клонов, представляющие геномы организмов, – это все ДНК в составе полных гаплоидных наборов хромосом, называемые геномными библиотеками. В настоящее время доступны геномные библиотеки сотен видов.

Технология **рекомбинантных ДНК** не только ускорила исследования, но и привела к созданию биотехнологической промышленности, которая вносит огромный вклад в экономику США.

## 1.5. Значение биотехнологии постоянно возрастает

Использование методов рекомбинантных ДНК и других молекулярных подходов способствовало появлению биотехнологии. В США биотехнология преобразила многие стороны повседневной жизни; в магазинах доступны полученные с помощью биотехнологии продукты, они применяются в здравоохранении, сельском хозяйстве, судебной системе. В гл. 19 эти аспекты биотехнологии обсуждаются более подробно, здесь мы остановимся на некоторых примерах использования биотехнологических разработок.

### Растения, животные и обеспечение продуктами питания

Применение рекомбинантных ДНК для получения генетически модифицированных культурных растений стало революцией в сельском хозяйстве. В растения стали вносить гены устойчивости к гербицидам, инсектицидам, а также повышающие питательную ценность (табл. 1.1). Передача наследуемых признаков видам с помощью рекомбинантных ДНК привела к созданию трансгенных организмов.

В США произрастает около 20 различных сортов трансгенных культурных растений, и более 75 таких сортов, проходят полевые испытания. Первыми в середине 1990-х годов на полях появились устойчивые к гербицидам сорта кукурузы и сои, которые занимают сейчас 85% и 95% посевных площадей, соответственно. Известно, что более 75% продуктов питания, производимых в США, содержат компоненты трансгенных растений.

Критики внедрения трансформированных растений утверждают, что использование устойчивых к гербицидам культурных растений не исключает переноса этого, а также других признаков в дикорастущие виды, что грозит необратимыми изменениями в экосистемах.



**Рис. 1.11.** Овца породы финн дорсет по кличке Долли, клонированная из дифференцированной клетки молочной железы, рядом со своим первым ягненокком Бонни

**Таблица 1.1.** Некоторые генетически измененные признаки культурных растений

Устойчивость к гербицидам
Кукуруза, соя, рис, хлопок, сахарная свекла, рапс
Устойчивость к инсектицидам
Кукуруза, хлопок, картофель
Устойчивость к вирусам
Картофель, желтый сквош (разновидность тыквы), папайя
Повышенная питательная ценность
Золотистый рис
Повышенное содержание масла
Соя, рапс
Замедленное дозревание
Томаты

Новые методы клонирования овец и коров изменили представление о традиционном использовании домашних животных. В 1996 г. была клонирована овца Долли (рис. 1.11). (Для клонирования Долли ученые Рослинского института в Шотландии (г. Эдинбург) использовали эмбриональные и фибробластоподобные клетки соединительной ткани плода, а также клетки молочной железы, полученные от шестилетней овцы породы финн дорсет на последнем триместре беременности. Деление клеток всех трех типов останавливали на определенной стадии, и клеточные ядра пересаживали в безъядерные яйцеклетки реципиентной овцы. Долли развилась из реконструированной яйцеклетки и фенотипически не отличалась от овец этой породы, но сильно отличалась от овцы-реципиента. Она родилась 5 июля 1996 г., ее потомки — шестеро ягнят, впоследствии Долли заболела артритом и раком легких, ее усыпили в начале 2003 г. После овцы были клонированы и другие виды млекопитающих: корова, мышь, свинья, собака. Серьезнейшие разногласия связаны с возможностью применения данной технологии к человеку, во многих странах введен запрет на подобные эксперименты. — *Прим. перев.*) Для этого ядро дифференцированной клетки перенесли в яйцеклетку, из которой было удалено ее собственное ядро. Этот метод позволил производить десятки и сотни потомков животного с желаемыми

признаками. Клонирование путем переноса ядра диплоидной клетки может использоваться в сельском хозяйстве, спорте и медицине.

Биотехнология повляла на продукцию человеческих белков для медицинских целей. Нужные для лечения белки можно теперь получать с помощью пересадки соответствующих генов в клетки животных. Так, в 2009 г. из молока трансгенных коз был получен белок, препятствующий свертыванию крови, который был одобрен Федеральным департаментом США по продовольствию и медикаментам (FDA). Другие человеческие белки, продуцируемые в клетках трансгенных животных, используются в клинической практике для лечения некоторых заболеваний, включая эмфизему легких. Биотехнологическая революция продолжается, появляются все новые методы и разнообразные продукты.

### Биотехнология в генетике и медицине

В США от различных генетических заболеваний страдает более 10 миллионов взрослых и детей. Каждая супружеская пара в ожидании ребенка сталкивается с примерно 3%-ным риском проявления у новорожденного генетической аномалии. Уже известны молекулярные основы сотен генетических заболеваний (рис. 1.12), а многие из ассоциированных с патологиями генов идентифицированы и клонированы. Основанное на биотехнологических подходах генетическое тестирование стало доступным для пренатальной диагностики наследственных заболеваний, для тестирования родителей и определения возможного носительства генов предрасположенности к более чем 100 таким болезням. Новые методы сканирования всего генома позволяют установить индивидуальный риск развития генетического заболевания и рождения больного ребенка. Использование генетического тестирования и смежных с ним технологий создает определенные этические проблемы, которые предстоит решать.

#### РЕЗЮМЕ

Биотехнология преобразила сельское хозяйство и фармацевтическую промышленность, в то время как генетическое тестирование внесло значительный вклад в диагностику наследственных заболеваний.

## 1.6. Геномика, протеомика и биоинформатика – новые быстро развивающиеся дисциплины

Использование технологии рекомбинантных ДНК для создания геномных библиотек побудило ученых к секвенированию всех клонированных последовательностей, чтобы получить полноразмерный геном. Это позволило бы идентифицировать любой из генов и определить генные функции.

Один из таких проектов по секвенированию человеческого генома – Геном человека – стартовал в 1990 г. и объединил усилия исследователей из разных стран. К 2003 г. секвенирование кодирующей части генома было завершено как публичным проектом, так и проектом, финансируемым частными фирмами.

По мере расшифровки новых последовательностей возникло несколько биологических дисциплин. Так называемая **геномика** (изучение геномов) исследует структуру, функции и эволюцию генов и геномов. **Протеомика** идентифицирует набор белков,



**Рис. 1.12.** Диаграмма человеческих хромосом с локализацией некоторых генов, мутации в которых обуславливают наследственные заболевания. Патологии, которые диагностируют путем генетического тестирования, отмечены красными точками

представленных в клетке в определенных условиях, изучает функции этих белков и межмолекулярные взаимодействия. Для хранения, извлечения и анализа массивов данных, полученных геномикой и протеомикой, существуют информационные технологии, называемые биоинформатикой. Они позволяют развивать программное и системное обеспечение для обработки данных о нуклеотидных и аминокислотных последовательностях.

Для решения экспериментальных задач за минуты, а не месяцы или годы современные генетики и другие специалисты пользуются базами данных, которые содержат информацию о последовательностях нуклеиновых кислот, белков и о генах. Раздел «Исследовательская геномика», помещенный в конце многих глав этой книги, дает возможность самостоятельно поработать с этими базами данных при выполнении интерактивных упражнений.

## РЕЗЮМЕ

Технология рекомбинантных ДНК способствовала развитию новых дисциплин, включая геномику, протеомику и биоинформатику, которые позволяют исследовать структуру и эволюцию геномов, а также кодируемых ими белков.

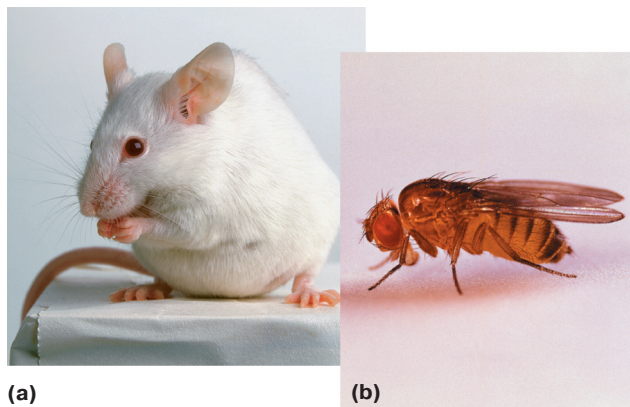
## 1.7. В генетических исследованиях используются модельные организмы

Повторное открытие законов Менделя в 1900 г. при работе с разнообразными организмами подтвердило основные принципы наследования и их универсальность для растений и животных. Постепенно генетики сосредоточились на небольшом количестве модельных организмов, включая фруктовую муху (*Drosophila melanogaster*) и мышь (*Mus musculus*) (рис. 1.13). Для этого было две причины: во-первых, выяснилась общность генетических механизмов для большинства видов, во-вторых, эти модельные организмы оказались очень удобными для генетических исследований. Их легко разводить, жизненный цикл у них достаточно короткий, при этом они очень плодовиты, а генетический анализ этих организмов несложен. Со временем был создан огромный каталог мутантных линий этих организмов, а сами мутации досконально изучены, охарактеризованы и картированы. Эти виды стали **модельными организмами** и активно используются для исследования основных биологических процессов. В дальнейшем мы увидим, как исследование модельных организмов проясняет многие вопросы биологии, включая механизмы старения, опухолевого роста, работы иммунной системы и поведения.

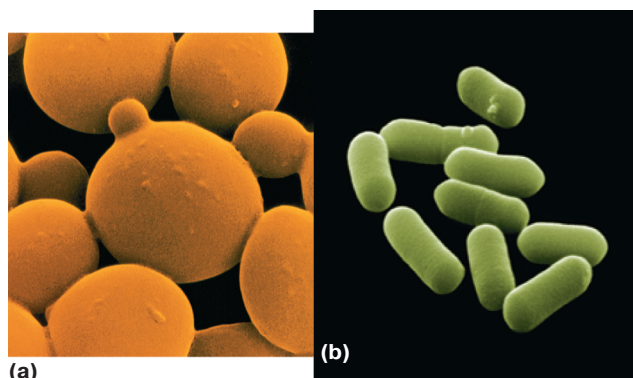
### Модельные организмы в современной генетике

Постепенно генетики расширили список модельных организмов, включив в него вирусы, например, Т-фагов и фаг лямбда, и микроорганизмы – бактерию *Escherichia coli* и дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* (рис. 1.14).

Позже к этим видам присоединили другие организмы, три из них показаны на фотографии в начале этой главы. Исследование каждого из таких видов позволяет решать проблемы эмбрионального развития. На примере круглого червя *Caenorhabditis elegans* исследуются развитие и функции нервной системы, поскольку нервная система этой нематоды содержит лишь несколько сотен нервных клеток, судьбу которых, а также и всех других клеток тела, можно проследить. Небольшое растение *Arabidopsis thaliana* с коротким жизненным циклом стало моделью для изучения многих проблем биологии растений. Полосатая рыбка *Danio rerio* используется для исследования развития позвоночных, поскольку эти рыбки малы, быстро размножаются, а их икринки и личинки прозрачны.



**Рис. 1.13.** Первое поколение модельных организмов для генетического анализа: (а) мышь, *Mus musculus* и (б) фруктовая муха, *Drosophila melanogaster*



**Рис. 1.14.** Микроорганизмы, ставшие модельными для генетических исследований: (а) дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* и (б) бактерии *Escherichia coli*

### Модельные организмы и болезни человека

Технология рекомбинантных ДНК и последующее секвенирование генома подтвердили общность происхождения всего живого. Отсюда следует, что сходные по функции гены разных организмов близки или идентичны по структуре и нуклеотидным последовательностям. Поэтому большинство вопросов, изучаемых генетиками на модельных организмах, помогают понять причины развития заболеваний у человека. Созданию моделей человеческих болезней, например рака толстой кишки, способствовали трансгенные организмы, включая бактерии, грибы, растения и животных, полученных путем межвидового переноса генов (табл. 1.2.).

**Таблица 1.2.** Модельные организмы для изучения некоторых болезней человека

Организм	Заболевание у человека
<i>E.coli</i>	Рак толстой кишки и другие формы рака
<i>S. cerevisiae</i>	Рак, синдром Вернера
<i>D. melanogaster</i>	Патологии нервной системы, рак
<i>C. elegans</i>	Диабет
<i>D. rerio</i>	Сердечно-сосудистые заболевания
<i>M. musculus</i>	Болезнь Леша-Нихана, муковисцидоз, синдром ломкой X-хромосомы, возможно, и другие патологии

Идея исследования рака толстой кишки с помощью *E. coli* может показаться странной. Однако основные этапы репарации ДНК (дефектные при некоторых формах рака), а также вовлеченные в них гены у кишечной палочки и человека совпадают: например, гены *mutL* у *E.coli* и *MLH1* у человека. Еще важнее то обстоятельство, что бактериальные клетки делятся очень быстро, каждые 20 минут. Поэтому ученые могут легко моделировать и изучать мутации гена *mutL* для выяснения его функций. Эти знания способствовали созданию лекарственных препаратов и развитию методов лечения рака толстой кишки у человека.

Фруктовая муха *D. melanogaster* также используется для изучения заболеваний человека. У дрозофилы обнаружены мутации генов, обуславливающие аномалии нервной системы, включая структуру мозга и дегенеративные изменения нервной системы у взрослых насекомых. Геномное секвенирование показало, что почти все эти гены имеются у человека. Например, человеческие гены, отвечающие за сложное



заболевание сетчатки глаза — пигментный ретинит — идентичны генам *Drosophila*, вовлеченным в дегенеративные изменения сетчатки. Изучение мутаций этих генов у мух позволяет проанализировать сложное заболевание человека для идентификации функций вовлеченных в него генов.

Другой подход при исследовании заболеваний нервной системы человека состоит в переносе человеческих генов в клетки дрозофилы с помощью рекомбинантных ДНК. Трансгенные мухи служат для изучения мутаций в человеческих генах, ассоциированных с заболеванием, а также в генах, которые нарушают их экспрессию. Кроме того, на этой модели можно исследовать действие лекарственных препаратов на экспрессию генов — все, что трудно или невозможно изучать у человека напрямую. Подход с переносом генов активно используется для изучения многих нейродегенеративных заболеваний человека, включая болезнь Гентингтона, болезнь Мачадо–Джозефа, миотоническую дистрофию и болезнь Альцгеймера.

Читая эту главу, вы много раз столкнулись с упоминанием модельных организмов и успели хорошо с ними познакомиться. Действительно, у всех из них не только богатая история участия в научных исследованиях по генетике. Они внесли большой вклад в исследования генетических и инфекционных заболеваний человека. Однако пока не достигнуто полное понимание того, как и когда можно использовать трансгенные модели с соблюдением всех норм безопасности и этики.

### РЕЗЮМЕ

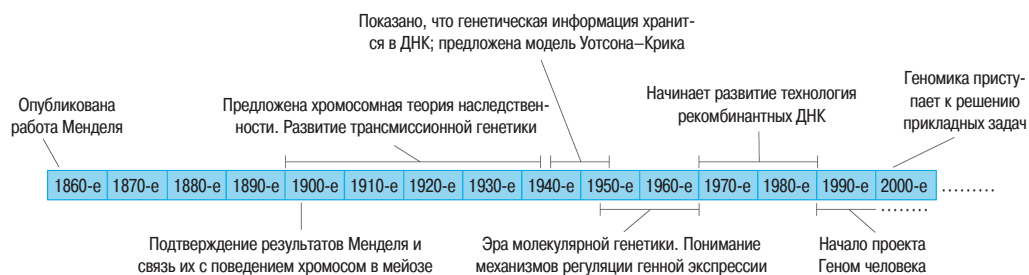
Изучение модельных организмов позволяет понять причины заболеваний и основы здоровья человека. Это направление генетики и биотехнологии быстро меняет нашу повседневную жизнь.

## 1.8. Мы живем в эру генетики

В своей работе, представленной научной общественности на собрании Общества естественной истории в Брно (Моравия) в 1865 г., Мендель описал результаты десятилетнего изучения наследования признаков у гороха. Спустя почти 100 лет, в 1962 г. Джеймс Уотсон, Френсис Крик и Морис Уилкинс были удостоены Нобелевской премии за работы по расшифровке структуры ДНК. Этот промежуток времени вместил подтвержденные законы Менделя, открытие генов на хромосомах, экспериментальное доказательство роли ДНК в кодировании генетической информации, создание молекулярной основы для анализа репликации ДНК. Быстрое развитие генетики от опытов Менделя в монастырском саду до проекта Геном человека отражено на рис. 1.15.

### Нобелевские премии в области генетики

Ни в одной из научных дисциплин открытия не вызывали такого информационного взрыва и столько волнения, как в генетике. О научном вкладе генетики можно судить по списку лауреатов Нобелевской премии, начиная с двадцатого века и кончая современностью (см. начало книги). Нобелевские премии в области физиологии и медицины, а также химии регулярно вручаются генетикам и ученым из смежных с ней наук. Первая из таких премий была вручена Томасу Моргану в 1933 г. за создание



**Рис. 1.15.** Временная шкала развития генетики от экспериментов Грегора Менделя с горохом до современной генетики с множеством прикладных исследований в области науки, медицины и общественной сферы. История открытий в генетике нашла свое отражение в конструкции этой книги

хромосомной теории наследственности. Затем последовало множество работ, включая открытие генетической рекомбинации, анализ взаимоотношений между генами и белками, изучение структуры ДНК, открытие генетического кода. В наступившем столетии вклад генетиков в биологию был отмечен Нобелевскими премиями 2002, 2006 и 2007 г. В 2009 г. Нобелевскую премию по медицине и физиологии получили Элизабет Блэкберн, Кэрол Грейдер и Джек Шостак за открытие структуры и функций теломер на концах эукариотических хромосом. В 2010 г. эту премию получил Роберт Эдвардс за разработку оплодотворения *in vitro*, а в 2009 – Венкатраман Рамакришнан, Томас Стейц и Ада Йонат за исследование структуры и функций рибосом. (В 2011 г. лауреатами Нобелевской премии за работы по изучению активации врожденного иммунитета стали Жюль Хоффман, Брюс Бётлер, Ральф Стайман; в 2012 г. – Джон Гёрдон и Синья Яманака – за работы в области биологии развития и получение индуцированных стволовых клеток; в 2013 г. – Джеймс Ротман, Рэнди Г. Шекман и Томас Зюдхоф – за открытие механизмов регуляции везикулярного транспорта. – *Прим. перев.*)

## Генетика и общество

Генетические исследования и их влияние на общество никогда еще не были столь значимыми, как в настоящее время. Биотехнологические приложения генетики развиваются намного быстрее, чем социальные конвенции, общественная политика и правовые нормы, регулирующие их применение на практике. Обеспокоенность общественности вызывает пренатальное тестирование, генетическая дискриминация, владение генами (ДНК), доступность и безопасность генотерапии и генетическая конфиденциальность. По мере прочтения этой книги появится достаточно доводов в пользу того, что мы живем в Эру генетики, а это обязывает нас участвовать в диалоге между наукой и практикой.

### РЕЗЮМЕ

Генетические технологии оказывают огромное влияние на общество, а научные разработки опережают политические и правовые нормы, регулирующие их применение.



## ГЕНЕТИКА, ТЕХНОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВО

### Научные и этические последствия достижений современной генетики

В конце многих глав этой книги читатель может найти раздел, посвященный взаимоотношениям генетики, технологии и общества. В этих разделах обсуждаются вопросы, связанные с вкладом генетики в повседневную жизнь человека и общества в целом.

Современная генетика затрагивает все аспекты жизни, резко изменяет медицину, сельское хозяйство, биотехнологию, фармацевтическую промышленность и судопроизводство и право. Врачи пользуются сотнями генетических тестов для диагностики и прогноза болезней, а также для выявления внутриутробных генетических нарушений. На основании результатов анализа ДНК ученые исследуют эволюцию видов, включая человека. В сельском хозяйстве выращиваются устойчивые к заболеваниям и засухе сорта культурных растений и более продуктивные породы животных, полученные путем переноса генов. Правоохранительные органы используют ДНК-профили для установления отцовства, при расследовании изнасилований и убийств. Биотехнология позволила создать более 700 000 рабочих мест с ежегодной прибылью \$ 50 миллиардов, удваивая эти показатели каждое десятилетие.

Быстрое развитие генетических технологий вызвало изменение этических

норм. Кто должен владеть генетической информацией и контролировать ее потоки? Насколько генномодифицированные сельскохозяйственные растения и животные безопасны для человека и окружающей среды? Можно ли быть уверенным в широкой доступности геномных технологий не только для состоятельных людей? Каковы возможные социальные последствия внедрения новых репродуктивных технологий? Пришло время, когда для принятия решений в личной или общественной жизни любому человеку необходимы знания в области генетики.

Каждый раздел «Генетика, технология и общество» представлен в интерактивной форме. В разделе «Ваше мнение» можно найти несколько вопросов для размышления со ссылками на информационные ресурсы, помогающие найти ответы. Вопросы построены таким образом, чтобы стать отправной точкой для индивидуального исследования, а также изучения темы в аудитории или в группе студентов.

Мы надеемся, что раздел «Генетика, технология и общество» окажется интересным и будет стимулировать дальнейшее изучение проблем современной генетики. Полезного чтения!

## ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ГЕНОМИКА

### Интернет-ресурсы для изучения геномики, протеомики и биоинформатики



Область изучения: *исследовательская генетика*

**В** книге представлен также специальный раздел «Исследовательская геномика». Геномика – это одна из наиболее быстро

развивающихся дисциплин генетики. Новая информация накапливается в этой области с поразительной быстротой. С учетом

темпов развития геномики, протеомики, биоинформатики и других «омик» изучение современной генетики представляет действительно сложную задачу! Поэтому генетики, молекулярные биологи и другие специалисты для обобщения и сравнения новых данных пользуются электронными базами.

Цель разделов «Исследовательская геномика», помещенных в конце многих глав, познакомит читателей с такими базами данных в интернете, которыми пользуются ученые всего мира для сбора, анализа, организации, сравнения и хранения результатов исследований по геномике, протеомике и смежным областям науки. Мы научимся пользоваться этим невероятным ресурсом

новой информации и сравним самые лучшие из доступных в мире ресурсов; будем использовать биоинформационные методы для анализа данных о последовательностях и их структуре, имеющихся в этих базах. В упражнениях к этому разделу подобраны соответствующие базы данных или программы, которые используются в науке. Это позволяет расширить и закрепить полученные знания. Упражнения учат ориентироваться в базах данных, но не обязательно ограничиваться этими заданиями. Весьма занимательно исследовать эти базы данных самостоятельно, чтобы научиться получать самую свежую информацию по любому интересующему вас вопросу. Приятных изысканий!

### СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

## Основы генетики вне аудитории

Для того чтобы полученные знания по генетике применялись в повседневной жизни, в каждой из глав книги, начиная со второй, кратко рассматривается случай из практики и соответствующие вопросы. Каждый из примеров акцентирует внимание на одном из принципов генетики, описанном в данной главе, и демонстрирует применение этого принципа в жизни. В их число входят такие вопросы, как генетическое тестирование и диагностика, репродуктивные возможности и более широкие проблемы общественного здоровья, использования и ограничений генетических технологий, а также примеры, иллюстрирующие единство и разнообразие живых организмов.

Многие из практических примеров и сопутствующие им вопросы могут использоваться для обсуждения во время учебных занятий, для групповых проектов, в отчетах и презентациях. Эти ресурсы помогут в обучении и в приложении полученных знаний на практике.



*Учебный сайт для самостоятельной работы, анимации и вопросов:*

[www.masteringgenetics.com](http://www.masteringgenetics.com)

## ЗАДАЧИ И ВОПРОСЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

1. Расскажите о выводах Менделя, касающихся передачи признаков из поколения в поколение.
2. В чем суть хромосомной теории наследственности и как она связана с открытиями Менделя?
3. Дайте определение генотипа и фенотипа, как они взаимосвязаны?
4. Что такое аллели? Всегда ли гены имеют два аллеля?
5. Расскажите об уровне генетики во время экспериментов Эвери, МакЛеода и МакКарти. Почему некоторые ученые с трудом воспринимали ДНК в качестве носителя генетической информации?
6. Сравните хромосомы и гены.
7. Каким образом закодирована генетическая информация в молекуле ДНК?

8. Какова центральная догма молекулярной генетики, и почему она положена в основу современной генетики?
9. Сколько различных белковых молекул с уникальной последовательностью аминокислотных остатков можно построить из пяти аминокислот?
10. Расскажите о роли рестриктаз и векторов при клонировании ДНК.
11. Какова роль биотехнологии в селекции злаковых культур в США?
12. Приведите аргументы за и против патентования генетически модифицированных организмов.
13. В геноме человека около 20 000 генов. К настоящему времени патенты могут быть получены на 6000 генов. Возможно ли получение такого числа патентов компаниями или отдельными людьми? Аргументируйте свой ответ.
14. Как использование модельных организмов расширяет наши знания о генах, контролирующих заболевания человека?
15. Допустим, что ваша семьяотягощена наследственным заболеванием с поздним проявлением в фенотипе и вы можете пройти тестирование в двадцатилетнем возрасте. Хотелось бы вам знать о своем носительстве наследственной патологии? Изменилась бы в этом случае ваша жизнь по достижении 40 лет?
16. Почему за открытия в генетике так часто вручаются Нобелевские премии?



Хромосомы на стадии прометафазы митоза в клетке растения гемантуса (*Haemanthus*)

## Глава 2

## МИТОЗ И МЕЙОЗ

### Содержание главы

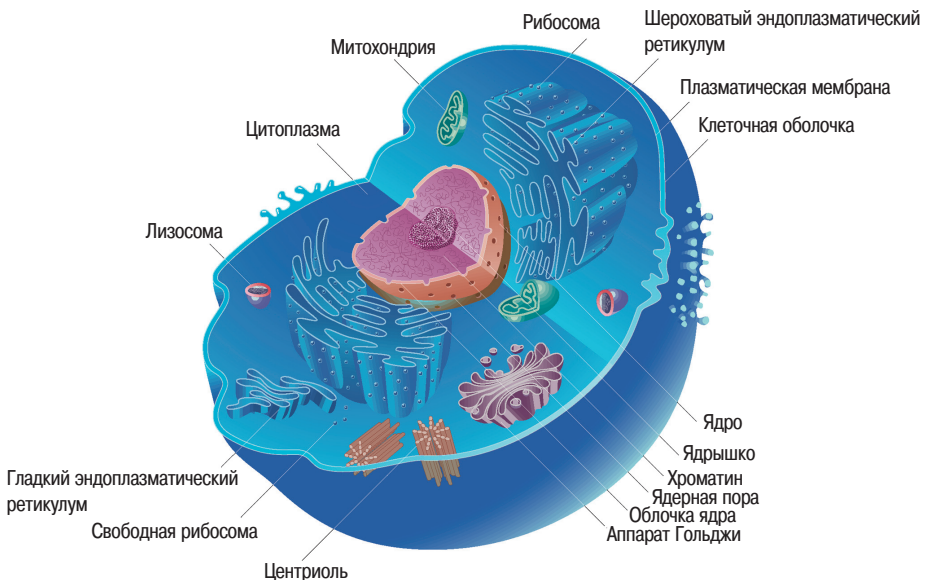
- Генетическая непрерывность поколений клеток при бесполом и половом размножении организмов поддерживается посредством митоза и мейоза, соответственно.
- В диплоидных эукариотических клетках генетическая информация содержится в парах гомологичных хромосом: один гомолог получен от материнской клетки, второй – от отцовской.
- Благодаря митозу при размножении клеток хромосомы удваиваются и поровну расходятся в дочерние клетки.
- В процессе мейоза каждая гамета или спора получает по одной из пары гомологов и диплоидное число хромосом уменьшается до гаплоидного.
- В результате мейоза при распределении гомологов возникают различные комбинации материнских и отцовских хромосом в гаметах и спорах.
- Именно на стадиях митоза и мейоза генетический материал конденсируется в виде дискретных структур, называемых хромосомами.

Все живые организмы содержат наследственный материал в виде ДНК или РНК (как у некоторых вирусов), который организован в гены, а гены — в хромосомы. Существуют очень точные механизмы передачи хромосом от клетки к дочерним клеткам и от одного поколения организмов другому поколению. В этой главе мы рассмотрим, как поддерживается генетическая преемственность между клетками и целыми организмами.

Для поддержания такой генетической непрерывности у эукариот существуют два процесса: **митоз** и **мейоз**. Механизмы этих двух процессов довольно сходны, однако результаты — различны. В результате митоза образуются две дочерние клетки с одинаковыми наборами хромосом, идентичными родительскому. В результате мейоза каждая дочерняя клетка получает половину хромосом родительской клетки, это необходимо для полового размножения. Строго говоря, митоз — это часть клеточного цикла, когда хромосомы поровну расходятся в дочерние клетки. Мейоз — специальное деление клеток с образованием половых клеток: **гамет** и **спор** — важный этап в передаче генетической информации от родителей потомству. Как правило, во время митоза и мейоза в клетке видны хромосомы, в другие моменты жизни клеток хромосомы представлены хроматином, то есть деконденсированы и выглядят в виде рыхлой диффузной сети. Сначала мы вкратце познакомимся с клеточной структурой, а затем рассмотрим поведение хромосом во время делений клетки.

## 2.1. Структура клетки тесно связана с генетической функцией

До 1940 г. клеточную структуру можно было исследовать только под световым микроскопом. В 1940 г. появились простейшие, а к 1960 г. — более совершенные электронные микроскопы, позволяющие изучать ультраструктуру клеток. Были обнаружены многочисленные клеточные мембраны, органеллы, микротрубочки, гранулы и филаменты. На рис. 2.1 показана структура типичной животной клетки.

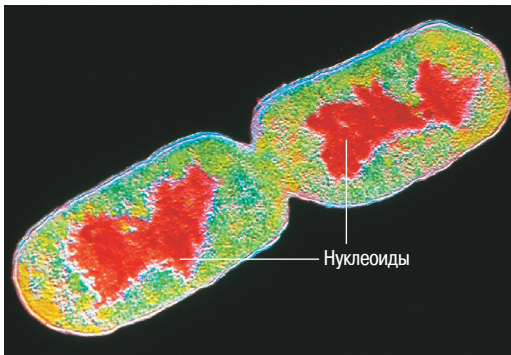


**Рис. 2.1.** Общая структура животной клетки. Указаны клеточные компоненты, рассмотренные в тексте

Содержимое клеток окружено **плазматической мембраной**, которая ограничивает клетку от окружающей среды. Мембрана активно контролирует поступление веществ в клетки и их вывод из клеток. Растительные клетки покрыты поверх мембраны клеточной стенкой, состоящей, в основном, из **целлюлозы**.

Большинство, если не все, животные клетки обладают плазматической мембраной, называемой **гликокаликс**, или **клеточная оболочка**, которая состоит из гликопротеинов и полисахаридов, отличающихся по своей структуре от компонентов растительных и бактериальных клеток. Известно, например, что на поверхности красных кровяных клеток — эритроцитов, а также на клетках других типов обнаруживаются различные клеточные маркеры: антигены АВО, АВ, Rh и MN. Другие клетки несут на своей поверхности антигены гистосовместимости, обуславливающие иммунный ответ на чужеродные ткани или органы при их трансплантации. На поверхности клеток находятся и многие **рецепторы**, которые распознают определенные молекулы, проходящие через мембрану клетки.

В зависимости от наличия в клетках ядра живые организмы подразделяют на две большие группы. В **эукариотических клетках** содержатся **ядро** и другие клеточные компоненты, окруженные мембраной. В ядре содержится ДНК, представленная в виде длинных нитей, состоящих из дезоксирибонуклеиновой кислоты и основных белков. Диспергированные раскрученные фибриллы в интерфазном ядре называются **хроматином**, в процессе клеточного деления они конденсируются в **хромосомы**. В ядре находится одно или несколько **ядрышек** — аморфных структур, где синтезируется рибосомная РНК (рРНК) и происходит сборка рибосом. Районы хромосом, кодирующие рРНК, называются **ядрышковыми организаторами (ЯОР)**.



**Рис. 2.2.** Цветная электронная микрофотография делящейся кишечной палочки *E. coli*. Красным показаны две бактериальных хромосомы — нуклеоиды, попавшие в дочерние клетки

В клетках **прокариот** ядро и окруженные мембранами органеллы отсутствуют. У бактерий и, в частности, у кишечной палочки *Escherichia coli* молекула ДНК занимает довольно большую область клетки, называемую **нуклеоидом**, при этом часть молекулы ДНК может быть окружена мембраной. ДНК в составе нуклеоида слабо спирализована и не образует структур типа эукариотических хромосом, митоз у прокариот также отсутствует. Процесс деления бактериальной клетки и нуклеоиды показаны на рис. 2.2. Итак, прокариотические клетки не содержат ядра, но в ДНК прокариот имеются гены, кодирующие рРНК.

В **цитоплазме** эукариотической клетки находятся **клеточные органеллы**. Сама цитоплазма представляет собой коллоидный раствор — цитозоль, окружающий органеллы и пронизанный целой системой микротрубочек, которые образуют цитоскелет. Эта структура, состоящая, в основном, из тубулиновых микротрубочек и актиновых микрофиламентов, поддерживает форму клеток, способствует ее подвижности и служит внутриклеточным матриксом.

Цитоплазму разделяют на отдельные отсеки — компартменты — сеть внутриклеточных мембран, или **эндоплазматический ретикулум (ЭР)**. Гладкий ЭР служит для



синтеза жирных кислот и фосфолипидов, а шероховатый ЭР покрыт рибосомами, участвующими в синтезе белков.

Как животные, так и растительные клетки содержат **митохондрии**, необходимые для дыхания и метаболизма клеток. В результате протекающих здесь химических реакций образуются богатые энергией молекулы аденозинтрифосфата (АТФ). В клетках большинства растений, водорослей и некоторых простейших имеются **хлоропласты**, в которых происходят реакции фотосинтеза. В митохондриях и хлоропластах содержатся кольцевые молекулы ДНК, несколько отличающиеся от ядерной ДНК и напоминающие генетический аппарат прокариот. В митохондриях и хлоропластах существует собственный аппарат транскрипции и трансляции генов мтДНК и хлДНК. Помимо сходства генетического аппарата между органеллами и прокариотами имеются и другие общие черты, указывающие на их происхождение от организмов, некогда живших в симбиозе с простейшими эукариотическими клетками. Такое эволюционное происхождение данных органелл допускается с принятием **гипотезы эндосимбионтов**.

В клетках животных и некоторых растений содержатся парные **центриоли**. Они находятся в центромерах и участвуют в организации веретена деления в митозе и мейозе. У ряда организмов центриоли происходят из базального тельца, участвующего в формировании ресничек и жгутиков. Долгое время считалось, что центриоли и базальное тельце содержат ДНК, вовлеченную в репликацию этих структур, однако эти предположения не подтвердились.

**Веретено деления** образуется при участии центриолей на ранних стадиях митоза и мейоза и состоит из микротрубочек, которые прикрепляются к центромерным участкам хромосом и играют важную роль в их расхождении в процессе деления клетки. Микротрубочки построены из полимерного белка тубулина.

### РЕЗЮМЕ

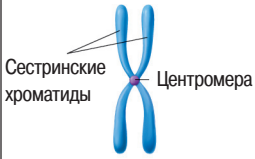
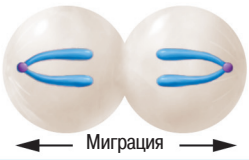
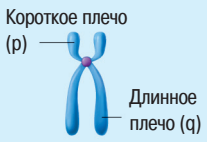
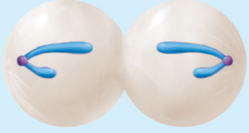

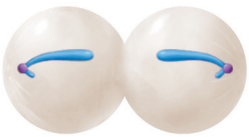

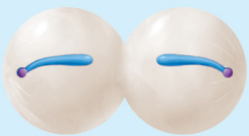
Большинство клеточных компонентов прямо или косвенно вовлечено в генетические процессы.

## 2.2. Гомологичные хромосомы, гаплоидия и диплоидия

Хромосомы хорошо видны во время митоза, когда они принимают определенную форму и имеют соответствующую длину. На каждой хромосоме виден более плотный конденсированный участок – центромера. От положения **центромеры** в различных точках по длине хромосом зависит общий вид хромосомы (рис. 2.3). По обе стороны от центромеры находятся хромосомные плечи. Как показано на рис. 2.3, хромосомы могут быть **метацентрическими**, **субметацентрическими**, **acroцентрическими** и **телоцентрическими**. Короткое плечо хромосомы принято обозначать буквой **p** (от фр. «petite» – маленький), а длинное плечо – буквой **q** (следующая по алфавиту буква после «p»).

При исследовании митоза нужны и другие характеристики хромосом. Во-первых, большинство соматических клеток содержит **диплоидное число хромосом (2n)**. Во-вторых, практически все хромосомы представлены парами с характерной длиной и положением центромеры. Члены каждой такой пары называются **гомологичными хромосомами**. Но в этих правилах есть исключения.

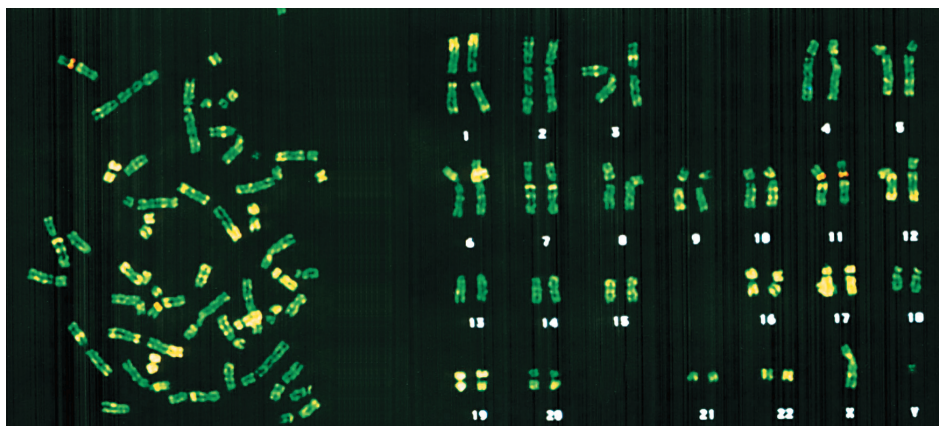
У большинства бактерий и вирусов имеется всего одна хромосома, а у дрожжей, плесневых грибов и некоторых растений, к примеру, мхов, преобладает гаплоидная

Локализация центромеры	Обозначение	Конфигурация в метафазе	Конфигурация в анафазе
Посредине	Метацентрик		
Между серединой и концом плеча	Субметацентрик		
Ближе к концу плеча	Акроцентрик		
На конце плеча	Телоцентрик		

**Рис. 2.3.** Классификация хромосом на основании положения центромеры. Видно, что конфигурация хромосом в анафазе зависит от локализации центромеры

фаза жизненного цикла. Другими словами, на протяжении почти всей жизни их клетки содержат только по одной хромосоме из пары гомологов.

На рис. 2.4 показан внешний вид гомологичных хромосом человека. Если сфотографировать хромосомный набор и затем разложить его на пары гомологичных хромосом,



**Рис. 2.4.** Препарат метафазных хромосом из делящейся клетки мужчины (слева) и соответствующий кариотип (справа). Все хромосомы, кроме половых X- и Y-хромосом, представлены парой гомологов. В каждой хромосоме хорошо видны парные сестринские хроматиды, соединенные в области центромеры

то получится **кариотип**. У человека  $2n = 46$ , и каждая из 46-ти хромосом состоит из двух хроматид, соединенных в районе центромеры. В мейозе **сестринские хроматиды** каждой хромосомы расходятся в дочерние клетки с гаплоидным ( $n$ ) набором хромосом.

Совокупность генов, входящих в гаплоидный набор хромосом, называется **геномом**. Геном содержит копии всех генов и большое количество некодирующей ДНК. В табл. 2.1 представлен широкий спектр генотипов различных животных и растений.

Таблица 2.1. Гаплоидное число хромосом у различных организмов

Название	Вид	Гаплоидное число хромосом
Черная хлебная плесень	<i>Aspergillus nidulans</i>	8
Бобы	<i>Vicia faba</i>	6
Кошка	<i>Felis domesticus</i>	19
Крупный рогатый скот	<i>Bos taurus</i>	30
Куры	<i>Gallus domesticus</i>	39
Шимпанзе	<i>Pan troglodytes</i>	24
Кукуруза	<i>Zea mays</i>	10
Хлопчатник	<i>Gossypium hirsutum</i>	26
Собака	<i>Canis familiaris</i>	39
Примула	<i>Oenothera biennis</i>	7
Лягушка	<i>Rana pipiens</i>	13
Плодовая мушка	<i>Drosophila melanogaster</i>	4
Лук	<i>Allium cepa</i>	8
Горох	<i>Pisum sativum</i>	7
Саранча	<i>Melanoplus differentialis</i>	12
Зеленая водоросль	<i>Chlamydomonas reinhardi</i>	18
Лошадь	<i>Equus caballus</i>	32
Домашняя муха	<i>Musca domestica</i>	6
Домашняя мышь	<i>Mus musculus</i>	20
Человек	<i>Homo sapiens</i>	23
Дурман	<i>Datura stramonium</i>	12
Комар	<i>Culex pipiens</i>	3
Резушка Таля	<i>Arabidopsis thaliana</i>	5
Розовая хлебная плесень	<i>Neurospora crassa</i>	7
Картофель	<i>Solanum tuberosum</i>	24
Макака резус	<i>Macaca mulatta</i>	21
Круглый червь	<i>Caenorhabditis elegans</i>	6
Шмель	<i>Bombyx mori</i>	28
Плесневый гриб	<i>Dictyostelium discooidium</i>	7
Львиный зев	<i>Antirrhinum majus</i>	8
Табак	<i>Nicotiana tabacum</i>	24
Томаты	<i>Lycopersicon esculentum</i>	12
Водяная муха	<i>Nymphaea alba</i>	80
Мягкая пшеница	<i>Triticum aestivum</i>	21
Дрожжи	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	16
Полосатая рыбка данио (зебра-фиш)	<i>Danio rerio</i>	25

Гомологичные хромосомы содержат одинаковые гены в определенных участках хромосом, называемых **локусами**, то есть они генетически идентичны. У организмов, размножающихся половым путем, одна из гомологичных хромосом происходит от матери (из яйцеклетки), а другая — от отца (из сперматозоида). Поэтому диплоидный организм содержит две копии каждого гена, полученных от двух родителей. Каждая из копий гена обуславливает одинаковые признаки или другие свойства организма. В популяции, состоящей из особей одного вида, имеются различные альтернативные формы одного гена, называемые **аллелями**.

В процессе мейоза во время формирования гамет или спор из диплоидных клеток образуются клетки с гаплоидным набором хромосом. Таким образом, гаметы или споры содержат по одной из пары гомологичных хромосом. При оплодотворении происходит слияние двух гамет, и у зиготы восстанавливается диплоидный набор хромосом, состоящий из двух гаплоидных наборов, по одному набору от каждого родителя. Это постоянство поддерживается из поколения в поколение.

Однако у многих видов имеются так называемые **половые хромосомы**, которые обычно не имеют гомологичной по размеру и конфигурации парной хромосомы. У человека, например, женский пол несет две гомологичных X-хромосомы, а мужской — одну Y- и одну X-хромосому (рис. 2.4). Половые хромосомы человека не вполне гомологичны друг другу: Y-хромосома значительно мельче X-хромосомы и не содержит ряда генов, локализованных в X-хромосоме. Но в процессе мейоза эти хромосомы ведут себя как гомологи, поэтому мужские гаметы содержат либо X-, либо Y-хромосому.

### РЕЗЮМЕ

У диплоидных организмов хромосомы представлены парами гомологов, одинаковых по размеру, положению центромеры и набору генов. Одна из гомологичных хромосом имеет материнское, а другая — отцовское происхождение.

## 2.3. Митоз и деление клетки

Митоз, как часть клеточного цикла, лежит в основе бесполого размножения у одноклеточных простейших, некоторых грибов и водорослей. Жизнь многоклеточного организма начинается с одной оплодотворенной яйцеклетки — **зиготы**, деление которой обеспечивает рост и развитие такого организма. Активные митотические деления наблюдаются и при замещении клеток в какой-либо ткани, например, при заживлении ран или при замене отмирающих клеток эпидермиса. Благодаря митозу, у позвоночных происходит постоянное пополнение красных кровяных клеток — эритроцитов, которые образуются из ретикулоцитов (нестареющие красные кровяные клетки). Эритроциты утрачивают в процессе клеточной дифференцировки свое ядро. В аномальных случаях наблюдается неконтролируемое деление соматических клеток и развивается опухоль.

В процессе митоза между дочерними клетками распределяется и наследственный материал клетки, то есть происходит **кариокинез**, требующий большой точности в репликации и делении хромосом. В результате формируются две дочерние клетки с хромосомным набором, идентичным родительскому.

Вслед за кариокинезом происходит деление цитоплазмы, или цитокинез, когда содержимое клетки делится пополам, и новые клетки покрываются мембраной. Цитоплазматические органеллы также реплицируются или синтезируются *de novo* (заново), распределяясь в дочерние клетки примерно поровну. В результате по размеру дочерние

клетки приблизительно вдвое меньше родительской, однако имеют такое же ядро. Если измерить количество ДНК в ядре новой клетки, то оно в точности соответствует количеству ДНК в родительской клетке до ее репликации.

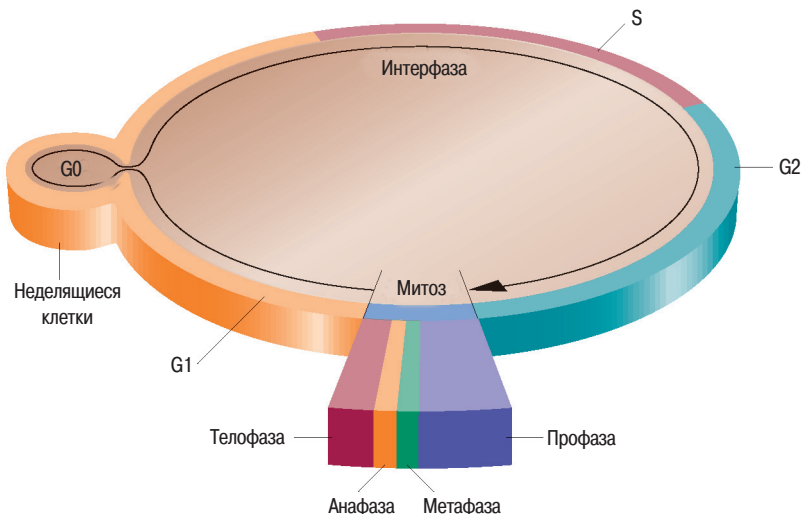
### Интерфаза и клеточный цикл

Жизненный цикл многих клеток представляет собой постоянное чередование фаз деления и покоя. События, происходящие в период после окончания одного деления клетки до начала другого деления, — это **клеточный цикл** (рис. 2.5). Сначала рассмотрим период между делениями клетки, называемый **интерфазой**. Раньше считалось, что в интерфазе происходят лишь рост и функционирование клетки. Однако оказалось, что в интерфазе наблюдается очень важная подготовка к митозу, а именно: репликация ДНК в составе хромосом. Период синтеза ДНК получил название **S-фазы** (от англ. synthesis). Начало и конец синтеза ДНК можно проследить по включению радиоактивно меченых предшественников ДНК (в частности, аденозинтрифосфата) в ядро клетки.

Интерфаза включает два периода интенсивного метаболизма, роста и дифференцировки, как и в S-фазе, но без репликации ДНК. Эти фазы обозначены **G1 (gap I)** и **G2 (gap II)** (от англ. gap — промежуток, интервал). К концу фазы G2 объем клетки и ее хромосомы удваиваются, начинается митоз (M). После деления клеточный цикл вновь повторяется: G1, S, G2, M (рис. 2.5).

Наблюдения за клетками, растущими в культуре (*in vitro*), показали, что клеточный цикл занимает около 16-ти часов, причем на митоз приходится всего около часа. Продолжительность S-фазы и периода G2 зависит от типа клеток, и наиболее варибельной является длительность фазы G1. На рис. 2.6 показана относительная длина этих интервалов в типичной клетке.

Фаза G1 представляет наибольший интерес, поскольку во второй половине этой фазы клетка либо вступает на путь пролиферации, и в ней начинается синтез ДНК,



**Рис. 2.5.** Схема клеточного цикла. Вслед за митозом (M) клетки вступают в фазу интерфазы, с которой начинается новый цикл. Клетки могут находиться в состоянии покоя (G0) или вступать в фазу G1, переходя затем в S-фазу, когда происходит репликация ДНК хромосом, а затем наступают фаза G2 и новый митоз

Интерфаза			Митоз
G1	S	G2	M
5	7	3	1

Про	Мет	Ана	Тел
36	3	3	18

**Рис. 2.6.** Длительность фаз клеточного цикла в культуре клеток человека. В зависимости от типа клеток и условий их роста длительность фаз различна

либо попадает в **фазу покоя G0** (см. рис. 2.5). В клетках в фазе покоя происходят все обменные процессы, но они не делятся. Есть клетки, например раковые, которые или вовсе не вступают в фазу покоя, или проходят ее очень быстро, другие клетки могут постоянно пребывать в фазе G0, не вступая в митоз. Однако при стимуляции покоящихся клеток они могут вступать в новый клеточный цикл.

В интерфазном ядре не видно хромосом — оно заполнено диффузным хроматином (рис. 2.7 (а)). После завершения фаз G1, S и G2 начинается митоз — динамичный процесс, в котором выделяют несколько стадий: **профазу**, **прометафазу**, **метафазу**, **анафазу** и **телофазу**. Цитологические фотографии этих стадий представлены на рис. 2.8.

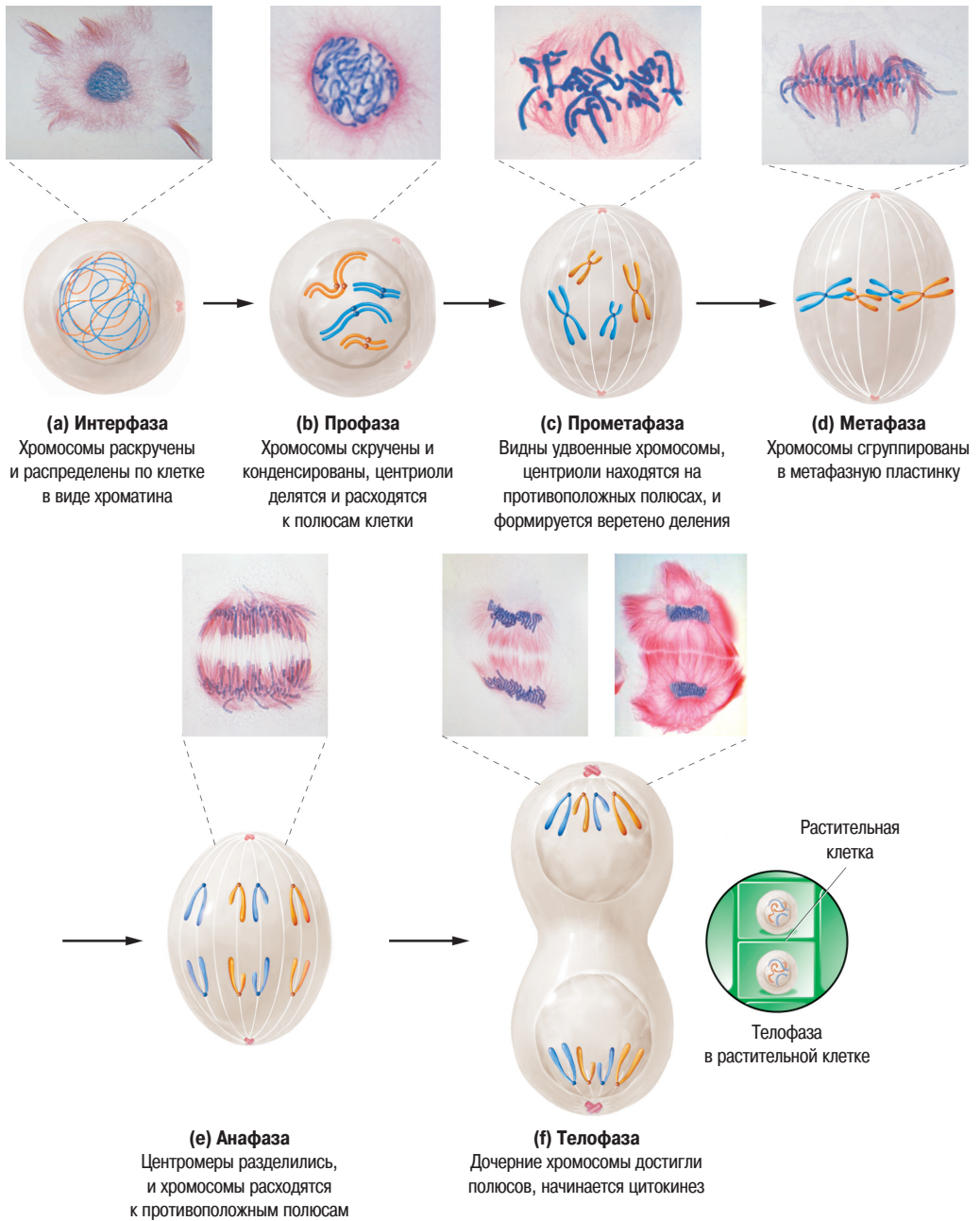
## Профаза

В стадии **профазы**, которая занимает более половины митоза, происходит несколько важных событий (рис. 2.7 (b)). В животной клетке на стадии ранней профазы наблюдается расхождение двух пар центриолей из области центромеры, расположенной близко к клеточному ядру, к разным полюсам клетки. Эти структуры, называемые центросомами, обнаружены на поверхности ядерной оболочки, в области дифференцированной цитоплазмы. Считается, что каждая пара центриолей состоит из одной зрелой и одной более мелкой дочерней центриоли.

Центриоли<sup>1</sup> мигрируют к противоположным полюсам клетки и отвечают за организацию цитоплазматических микротрубочек, формирующих веретено деления между полюсами клетки, — ось, вдоль которой и расходятся к этим полюсам хромосомы. Интересно, что в клетках подавляющего большинства растений (за редким исключением), грибов и многих водорослей центриолей не обнаружено, хотя в митозе веретено деления у них образуется.

По мере движения центриолей к полюсам клетки ядерная оболочка и ядрышки исчезают, а диффузный хроматин конденсируется, формируя отдельные хромосомы. К концу профазы каждая из хромосом представлена двумя хроматидами, соединенными между собой в области центромеры. Хроматиды появились в результате репликации ДНК в составе хромосом, поэтому **сестринские хроматиды** идентичны друг другу.

<sup>1</sup> Термин был предложен Теодором Бовери в 1895 г., обычно центриоли расположены парой в виде диплосомы и окружены зоной более светлой цитоплазмы, от которой радиально отходят тонкие фибриллы (центросфера). Совокупность центриолей и центросферы называют клеточным центром, или центросомой. Каждая центриоль построена из девяти триплетов цилиндрических микротрубочек, образованных в результате полимеризации белка тубулина. Центриоли принимают участие в формировании цитоплазматических микротрубочек во время деления клетки и в образовании митотического веретена.



**Рис. 2.7.** События, происходящие на каждой из стадий мейоза, описаны в тексте. Одна из пар гомологичных хромосом представлена длинными метацентриками, а другая – более короткими субметацентриками. Пары хромосом материнского и отцовского происхождения выделены разным цветом. На стадии поздней телофазы (f) в растительной клетке формируется центральная пластинка и центриоли отсутствуют. Показаны клетки гемантуса (*Haemantus*) под световым микроскопом, диплоидное число хромосом у этого растения равно 8

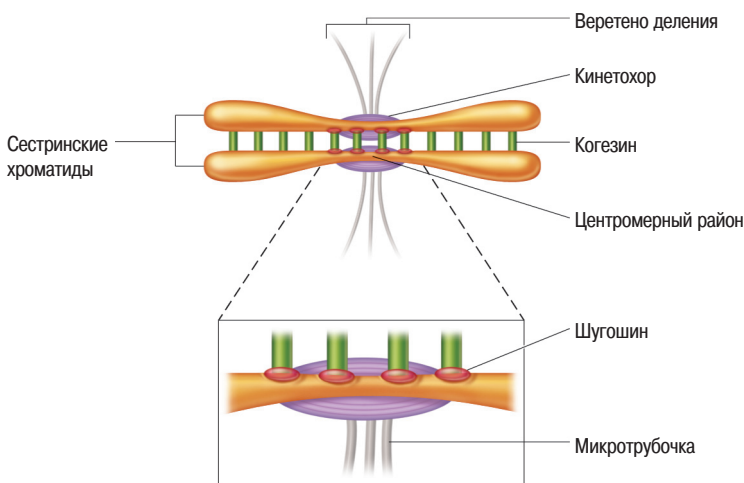
Сестринские хроматиды удерживает вместе когезин — белковый комплекс, состоящий из множества субъединиц. Этот комплекс формируется между хроматидами в S-фазе клеточного цикла после репликации ДНК. Хотя хроматиды в интерфазе и невидимы, поскольку хроматин деспирализован и диспергирован в ядре, они уже удвоены и разойдутся в поздней профазе. На цитологических препаратах поздней профазы в клетках человека с  $2n = 46$  видно, что удвоенные длинные хромосомы располагаются в центре клетки случайным образом.

### Прометафаза и метафаза

Начало движения хромосом к разным полюсам клетки наблюдается в **прометафазе**, а в **метафазе** хромосомы располагаются по экватору клетки, как показано на рис. 2.7 (с). Видно, что хромосомы сосредоточены посередине клетки, перпендикулярно к микротрубочкам веретена деления, в виде так называемой *метафазной пластинки*.

Миграция хромосом к полюсам клетки происходит благодаря тому, что микротрубочки веретена прикрепляются к особым структурам центромер — **кинетохорам** на каждой из сестринских хроматид. Кинетохор представляет собой пластинку, которая состоит из множества белковых слоев и прикрепляется к микротрубочкам веретена. Прикрепившиеся к микротрубочкам веретена молекулы когезина деградируют под воздействием фермента сепаразы, и сестринские хроматиды разъединяются, кроме прицентромерной области. В центромерном районе когезин защищен от гидролиза специальным белком **шугошином** (от японск. хранитель духа), который рекрутируется прицентромерным гетерохроматином. Вовлеченность белковых комплексов когезина и шугошина в структуру сестринских хроматид схематически изображена на рис. 2.8.

К концу метафазы все хромосомы расположены случайным образом по экватору клетки и прикреплены к нитям веретена (рис. 2.7 (d)).



**Рис. 2.8.** Схема расположения, спаривания и расхождения сестринских хроматид в митозе с участием сложных белков когезина и шугошина, а также фермента сепаразы



## РЕШИМ ЗАДАЧУ

**2.1.** Это новая рубрика содержит примеры задач, сходных с задачами и вопросами в конце каждой главы и отражающих изложенный в них материал. В рубрике дается комментарий к данной задаче и аналитическая подсказка для ее решения. Вот первая задача:

Диплоидное число хромосом у организма равно 16. Сколько хроматид мы увидим в конце профазы митоза?

*Подсказка.* Для решения этой задачи важно понять, что происходит с гомологичными хромосомами в митозе, и применить эти знания к поведению хромосом в данном случае. Важно, что в митозе гомологичные хромосомы не спарены и расходятся независимо друг от друга.

## Анафаза

**Анафаза** – самый короткий период мейоза, во время которого сестринские хроматиды каждой из хромосом расходятся к полюсам делящейся клетки. Сначала хромосомы разделяются в области центромеры и в виде **дочерних хромосом**, прикрепленных в области центромеры к микротрубочкам веретена, мигрируют к полюсам. Как показали недавние исследования, такое движение возможно благодаря особым белкам веретена, так называемым моторным пептидам, которые используют энергию расщепления молекул АТФ. При движении хромосом центромеры движутся к полюсам клетки, увлекая за собой хромосомные плечи, при этом отчетливо видна морфология хромосом (рис. 2.3).

Благодаря точному расхождению хромосом к полюсам клетки каждая из дочерних клеток получает одинаковый набор, например, 46 хромосом у человека. Цитологическая картина поздней анафазы видна на рис. 2.7 (е).

## Телофаза

Конечная стадия митоза – **телофаза** – показана на рис. 2.7 (f). В начале телофазы на полюсах делящейся клетки видны два диплоидных набора хромосом. Затем наступает **цитокинез** – деление цитоплазмы на две равные части – будущие дочерние клетки. После этого в растительных клетках по ее экватору (на месте метафазной пластинки) формируется **клеточная стенка**. В животных клетках также образуется тонкая перемычка по центру клетки, а затем формируются две дочерние клетки.

В зависимости от типа клеток и организма процесс цитокинеза протекает по-разному. Растительные клетки, имеющие более четкую форму и относительно жесткую структуру, окружены поверх клеточной мембраны клеточной стенкой. Заложенная во время телофазы клеточная стенка становится **срединной пластинкой**. Поэтому с обеих сторон цитоплазматической перемычки между дочерними клетками находятся первичный и вторичный слои клеточной стенки, которые располагаются между клеточной мембраной и срединной пластинкой. Мембрана животной родительской клетки, полностью разделившейся на дочерние, формирует на месте цитоплазматической перетяжки **клеточный желобок**.

В поздней телофазе наблюдается переход новых клеток в интерфазу. Эти события в обратном порядке повторяют события профазы. В каждой новой клетке происходит деспирализация хромосом, и хроматин вновь становится диффузным, ядро покрывается оболочкой, и формируются ядрышки. Микротрубочки веретена деградируют и исчезают из поля зрения, после чего клетка вступает в интерфазу.

## Регуляция клеточного цикла и сверхочные точки

Клеточный цикл (рис. 2.5) во всех эукариотических клетках протекает примерно одинаково. Это сходство говорит о генетической регуляции клеточного цикла и проливает свет на эволюцию живых организмов. Известно, что нарушение такой регуляции приводит к неконтролируемому росту клеток, характерному для опухолей. Поэтому интерес к этой проблеме очень высок.

Обширные исследования последних 20 лет позволили обнаружить множество генов, контролирующих клеточный цикл. За эту работу Ли Хартвел, Пол Ньюсе и Тим Хант были удостоены в 2001 г. Нобелевской премии по физиологии и медицине. Как и другие исследования генетического контроля над важнейшими биологическими процессами, эта работа сосредоточена на прерывающих клеточный цикл мутациях и их эффектах.

Сейчас известно множество мутаций, влияющих на прохождение той или иной стадии клеточного цикла. Первая мутация, влияющая на клеточный цикл, была обнаружена у дрожжей. Сейчас такие *cdc-мутации (cell division cycle mutations)* найдены у всех организмов, включая человека. Оказалось, что на протяжении клеточного цикла существует, по меньшей мере, три «контрольно-пропускных пункта» (**сверхочные точки**), которые существенны для перехода клетки из одной стадии в следующую.

Продукты большинства генов, контролирующих клеточный цикл, относятся к ферментам класса киназ, или к **cdc-киназам**, которые катализируют присоединение фосфатных групп к молекулам белков. Эти ферменты фосфорилируют белки **циклины** и влияют на активность таких белков в ключевых точках клеточного цикла. Комплекс cdc-киназы и циклина называется **Cdk-белком** (от *англ.* cycline-dependent kinase protein).

Анализ *cdc*-мутаций показал, что клеточный цикл включает не менее трех сверхочных точек, или **чекпойнтов** для мониторинга событий при нормальном митозе и для «сверки» с помощью контрольных молекул перед вступлением в следующую стадию цикла. Значение контроля за прохождением клеточного цикла и роль сверхочных точек детально обсуждаются в гл. 16, там же говорится также о нарушении регуляторной системы клетки и его последствиях. Представим, например, что ДНК в клетке была повреждена, что привело к мутациям, нарушающим контроль клеточного цикла. Если бы такие клетки продолжали делиться, то процесс деления стал бы неконтролируемым, как это характерно для опухолевых клеток. Если же в одной из сверхочных точек происходит арест клеточного цикла, то поврежденная клетка легко устраняется из популяции делящихся клеток, предотвращая возможное злокачественное перерождение.

### РЕЗЮМЕ

Митоз подразделяется на несколько отдельных стадий и начинается с конденсации хроматина в диплоидное число хромосом, каждая из которых состоит из пары сестринских хроматид. В процессе митоза сестринские хроматиды независимо друг от друга направляются к противоположным полюсам клетки. После деления цитоплазмы (цитокинеза) формируются две новые клетки, несущие генетическую информацию, идентичную родительской.