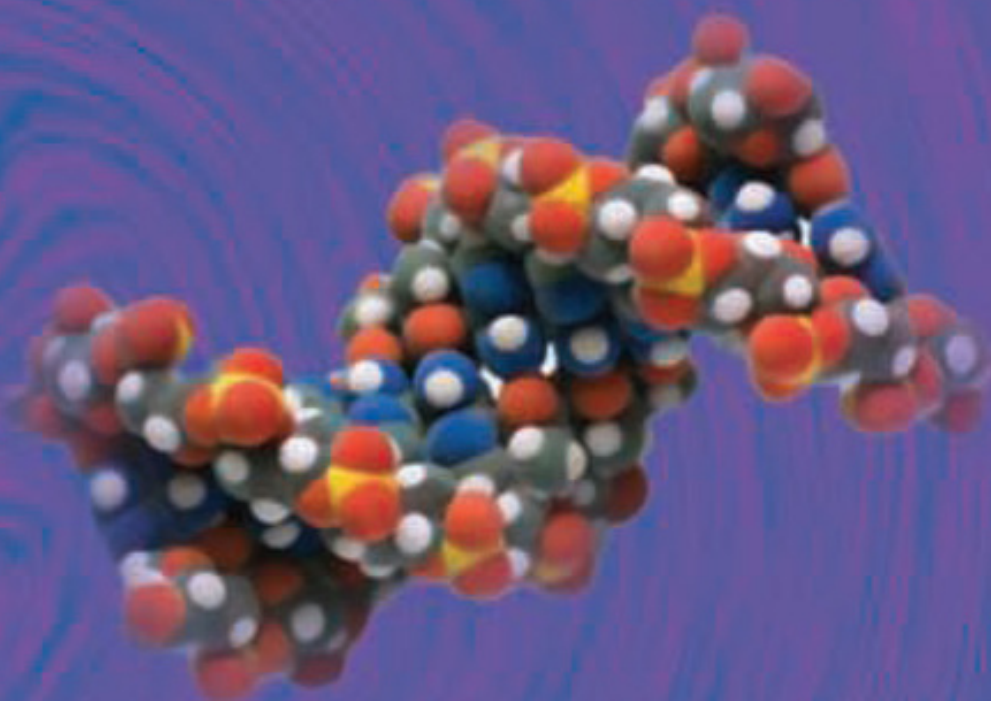


Н. А. Курчанов

ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА

с основами общей генетики

Учебное пособие



Санкт-Петербург
СПЕЦИУМ

Николай Курчанов

**Генетика человека с основами
общей генетики. Учебное пособие**

«СпецЛит»

2005

УДК 57.61

Курчанов Н. А.

Генетика человека с основами общей генетики. Учебное пособие /
Н. А. Курчанов — «СпецЛит», 2005

В пособии освещаются все разделы современной генетики, необходимые для понимания генетики человека и психогенетики. Показана методологическая роль генетики в современной биологии. Первые главы посвящены фундаментальным положениям общей генетики. В специальных разделах рассматриваются вопросы медицинской генетики, генной инженерии, генетики поведения, эволюции, психогенетики. Второе издание книги значительно переработано автором с учетом новой информации, опубликованной за последние три года. Пособие предназначено для студентов биологических, педагогических, психологических и социологических факультетов. Представляет интерес для научных работников всех специальностей, занимающихся вопросами, связанными с изучением биологической природы человека. 2-е издание, переработанное и дополненное.

УДК 57.61

© Курчанов Н. А., 2005
© СпецЛит, 2005

Содержание

Предисловие	6
Глава 1. История и значение генетики	7
1.1. История генетики	8
Рассмотрим некоторые вехи истории генетики	8
1.2. Ключевые вопросы в истории генетики	12
1.3. Структура генетики и ее общебиологическое значение	13
Глава 2. Молекулярные основы наследственности	14
2.1. Структура нуклеиновых кислот	15
2.2. Репликация ДНК	18
Глава 3. Цитогенетика	21
3.1. Генетический материал вирусов и прокариот	22
3.2. Генетический материал эукариот	24
Конец ознакомительного фрагмента.	26

Николай Анатольевич Курчанов
Генетика человека с основами
общей генетики. Учебное пособие

© ООО «Издательство “СпецЛит”», 2005

Предисловие

Генетика как наука о закономерностях наследственности и изменчивости – основа современной биологии, ибо она определяет развитие всех других биологических дисциплин. Однако роль генетики не ограничивается сферой биологии. Поведение человека, экология, социология, психология, медицина – вот далеко не полный список научных направлений, прогресс которых зависит от уровня знаний в области генетики. С учетом «сферы влияния» генетики понятна ее методологическая роль.

Одной из характерных черт современной науки является все углубляющаяся дифференциация и специализация. Этот процесс достиг такого уровня, за которым уже ощущается реальная угроза потери взаимопонимания даже между представителями одной науки. В биологии из-за обилия специальных дисциплин центробежные тенденции проявляются особенно остро. В настоящее время именно генетика определяет единство биологических наук, благодаря универсальности законов наследственности и фундаментальной информации, систематизированной в положениях общей генетики. Методологическая роль генетики в полной мере распространяется на все науки о человеке.

В этом плане хотелось бы высказать критические замечания по поводу преподавания курса психогенетики на психологических факультетах вузов. Психогенетика является одним из наиболее сложных и наименее разработанных разделов генетики. Его изучение должно опираться на фундаментальную общебиологическую и общегенетическую подготовку. Иначе курс психогенетики становится сугубо декоративным, представляя собой скорее вариант дифференциальной психологии, а не генетики, что мы и можем наблюдать в настоящее время. Знание законов наследственности играет огромную роль в психологическом образовании. Все поведение человека в той или иной степени связано с филогенетическим наследием. Для понимания тонких механизмов этой взаимосвязи необходимы не поверхностные, а глубокие знания.

Методологическая роль генетики в образовании предопределяет особые требования к ее преподаванию, в которой должны сочетаться широта охвата, научная глубина и доступность изложения. Данное пособие на должном уровне рассматривает все разделы современной науки генетики, необходимые для понимания генетики человека и его поведения, поэтому можно надеяться, что оно будет полезным для всех студентов и научных работников, изучающих эти направления. Особенно необходимы краткие, но целостные представления базовых положений генетики на психологических факультетах.

В нашей стране издано много хороших учебников и учебных пособий по генетике российских и зарубежных авторов (Гершензон С. М., 1983; Айала Ф., Кайгер Дж., 1988; Алиханян С. С., Акифьев А. П., 1988; Инге-Вечтомов С. Г., 1989). Многие пособия ориентированы на генетику человека (Фогель Ф., Мотульски А., 1989–1990; Бочков Н. П., 2004). В последнее время, после некоторого перерыва, книги по генетике снова появляются на полках наших магазинов (Жимулев И. Ф., 2003; Тарантул В. З., 2003; Гринев В. В., 2006). Такое разнообразие литературы по данной теме может только порадовать всех, кто увлечен столь прекрасной наукой, как генетика.

Глава 1. История и значение генетики

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

Ф. Айала, американский генетик, автор учебника «Современная генетика»

Генетика изучает два неразрывных свойства живых организмов – наследственность и изменчивость. В настоящее время она является основой современной биологии.

1.1. История генетики

Хотя возраст генетики как науки немногим более 100 лет, история ее зарождения уходит в глубь веков. История генетики – это не просто история конкретной науки, а, скорее, самостоятельный раздел биологии, где переплелись биологические, психологические и философские проблемы (Гайсинович А. Е., 1988; Захаров И. П., 1999). Эта история знает моменты, полные драматизма. И в настоящее время генетика остается на острие социального дискурса, порождая бурные дискуссии вокруг проблем детерминации поведения, клонирования человека, генной инженерии. Совершенно уникальна история генетики в нашей стране, которая знает времена глобального вмешательства идеологии в науку (Сойфер В. Н., 1989; Дубинин Н. П., 1990).

Чем же обусловлена столь исключительная роль генетики в жизни общества? Генетика – это стержень современной биологии, основа для понимания таких явлений, как жизнь, эволюция, развитие, а также природа самого человека. В истории естествознания проблема наследственности рассматривается, начиная с трудов античных мыслителей. В науке нового времени она подробно обсуждается в трудах таких корифеев, как К. Линней (1707–1778), Ж. Бюффон (1707–1788), К. Ф. Вольф (1734–1794), Ж.-Б. Ламарк (1744–1829), Ч. Дарвин (1809–1882), Т. Гексли (1825–1895), А. Вейсман (1834–1914) и многих других. В те времена проблемы генетики рассматривались в русле вопросов гибридизации, развития, трансформизма (или, наоборот, постоянства) видов.

Основоположителем генетики считается Г. Мендель (1822–1884), который обосновал основные закономерности наследственности. Это открытие не было по достоинству оценено современниками, в том числе и крупнейшим биологом того времени К. Нэгели (1817–1891), которому Г. Мендель послал свои работы на рецензию.

Повторное открытие законов Менделя Г. де Фризом (1848–1935), К. Корренсом (1864–1933), Э. Чермаком (1871–1962) в **1900 году** принято считать датой рождения генетики как самостоятельной науки. К тому времени научное сообщество биологов оказалось готовым к восприятию новой концепции. Уже были открыты явления митоза, мейоза, описаны хромосомы, процесс оплодотворения, сформирована ядерная теория наследственности. Идеи, навязанные «переоткрытыми» закономерностями, с поразительной быстротой распространились по научному миру, послужили мощным толчком для развития всех разделов биологии.

Интереснейшая история генетики, хронология важнейших открытий, биографии Г. Менделя и других выдающихся ученых описаны в сотнях книг. Подробно описана и трагическая история генетики в Советском Союзе. Многие книги читаются с неослабевающим интересом и представляют незаменимый материал для понимания этой науки, взаимосвязи законов генетики и проблем человеческого общества.

Рассмотрим некоторые вехи истории генетики

1901 г. – Г. де Фриз предложил первую мутационную теорию.

1903 г. – У. Саттон (1876–1916) и Т. Бовери (1862–1915) выдвинули хромосомную гипотезу, «связывая» менделевские факторы наследственности с хромосомами.

1906 г. – У. Бэтсон (1861–1926) предложил термин «генетика».

1907 г. – У. Бэтсон описал варианты взаимодействия генов («наследственных факторов») и вводит понятия «комплементарность», «эпистаз», «неполное доминирование». Им же ранее (1902 г.) были введены термины «гомозигота» и «гетерозигота».

1908 г. – Г. Нильсон-Эле (1873–1949) объяснил и ввел понятие «полимерия», обозначающее важнейшее явление в генетике количественных признаков.

Г. Харди (1877–1947) и В. Вайнберг (1862–1937) предложили формулу распределения генов в популяции, известную впоследствии как закон Харди – Вайнберга – ключевой закон генетики популяций.

1909 г. – В. Иоганнсен (1857–1927) сформулировал ряд принципиальных положений генетики и ввел основные термины: «ген», «генотип», «фенотип», «аллель». В. Волтерек ввел понятие «норма реакции», характеризующее возможный спектр проявления гена.

1910 г. – Л. Плате (1862–1937) разработал представление о множественном действии генов и ввел понятие «плейотропия».

1912 г. – Т. Морган (1866–1945) предложил теорию хромосомной локализации генов. К середине 1920-х годов Т. Морган и представители его школы – А. Стёртевант (1891–1970), К. Бриджес (1889–1938), Г. Меллер (1890–1967) сформулировали свой вариант теории гена. Проблема гена стала центральной проблемой генетики.

1920 г. – Г. Винклер ввел термин «геном». В дальнейшем разработка этого понятия стала новым этапом в развитии генетики.

Н. И. Вавилов (1887–1943) сформулировал закон гомологичных рядов наследственной изменчивости.

1921 г. – Л. Н. Делоне (1891–1969) предложил термин «кариотип» для обозначения совокупности хромосом организма. Предложенный ранее С. Г. Навашиным (1857–1930) термин «идиограмма» в дальнейшем стал применяться для стандартизированных кариотипов.

1926 г. – Н. В. Тимофеев-Ресовский (1900–1981) разработал проблему влияния генотипа на проявление признака и сформулировал понятия «пенетрантность» и «экспрессивность».

1927 г. – Г. Меллер получает мутации искусственным путем под действием радиоактивного облучения. За доказательства мутационного эффекта радиации он получил Нобелевскую премию 1946 г.

1929 г. – А. С. Серебровский (1892–1948) впервые продемонстрировал сложную природу гена и показал, что ген не является единицей мутации. Он же сформулировал понятие «генофонд».

1930–1931 гг. – Д. Д. Ромашов (1899–1963), Н. П. Дубинин (1907–1998), С. Райт (1889–1988), Р. Фишер (1890–1962), Дж. Холдейн (1860–1936) разработали теоретические направления популяционной генетики и выдвинули положение о дрейфе генов.

1937 г. – Ф. Г. Добжанский (1900–1975) опубликовал книгу «Генетика и происхождение видов», с которой ведет отсчет синтетическая теория эволюции.

1941 г. – Дж. Бидл (1903–1989) и Э. Тейтум (1909–1975) формулируют фундаментальное положение: «один ген – один фермент» (Нобелевская премия 1958 г.).

1944 г. – О. Эвери (1877–1955), К. Мак-Леод (1909–1972), М. Мак-Карти доказали генетическую роль ДНК в экспериментах по трансформации микроорганизмов. Это открытие символизировало начало нового этапа – рождение молекулярной генетики.

1946 г. – Дж. Ледерберг, Э. Тейтум, М. Дельбрюк (1906–1981) описали генетическую рекомбинацию у бактерий и вирусов.

1947 г. – Б. Мак-Клинтон (1902–1992) впервые описал мигрирующие генетические элементы (это выдающееся открытие было отмечено Нобелевской премией только в 1983 г.).

1950 г. – Э. Чаргафф показал соответствие пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов в молекуле ДНК (правило Чаргаффа) и ее видовую специфичность.

1951 г. – Дж. Ледерберг с сотрудниками открыл явление трансдукции, в дальнейшем сыгравшее ключевую роль в становлении генной инженерии.

1952 г. – А. Херши (1908–1997) и М. Чейз показали определяющую роль дезоксирибонуклеиновой кислоты в вирусной инфекции, что явилось окончательным подтверждением генетического значения ДНК.

1953 г. – Дж. Уотсон и Ф. Крик предложили структурную модель ДНК. Эта дата считается **началом эры современной биологии**.

1955 г. – С. Очоа (1905–1993) выделил фермент *РНК-полимеразу* и впервые осуществил синтез РНК *in vitro*.

1956 г. – А. Корнберг выделил фермент *ДНК-полимеразу* и осуществил процесс репликации ДНК в лабораторных условиях.

1957 г. – М. Мезельсон и Ф. Сталь доказали полуконсервативный механизм репликации ДНК. В лаборатории М. Хогланда открыли т-РНК.

1958 г. – Ф. Крик сформулировал «центральную догму молекулярной биологии».

1960 г. – М. Ниренберг, Дж. Маттей, Г. Корана начали исследования по расшифровке генетического кода. Работа (с участием нескольких исследовательских групп) была завершена в 1966 г. Составление кодового словаря явилось одним из крупнейших достижений науки за всю историю человечества.

1961 г. – Ф. Жакоб и Ж. Моно (1910–1976) сформулировали теорию оперона – теорию генетической регуляции синтеза белка у бактерий.

1962 г. – Дж. Гердон впервые получил клонированных позвоночных животных.

1965 г. – Р. Холли (1922–1993) раскрыл структуру т-РНК.

1969 г. – Г. Корана впервые синтезировал ген в лабораторных условиях.

1970 г. – Г. Темин (1934–1994) и Д. Балтимор открыли явление обратной транскрипции.

1972 г. – П. Берг получил первую рекомбинантную молекулу ДНК. Эта дата считается датой рождения генной инженерии.

1974 г. – Р. Корнберг, А. Олинс, Д. Олинс сформулировали теорию нуклеосомной организации хроматина.

1975 г. – По инициативе группы ученых во главе с П. Бергом («комитет Берга») в Асиломаре (США) проведена Международная конференция по этическим проблемам генной инженерии, на которой провозглашен временный мораторий на ряд исследований.

Мораторий не остановил работ по генной инженерии, и в последующие годы эта область активно развивалась, зародилось новое направление – биотехнология.

1976 г. – Д. Бишоп и Г. Вармус раскрыли природу онкогена (Нобелевская премия 1989 г.).

1977 г. – У. Гилберт, А. Максам, Ф. Сенджер разработали методы секвенирования (определения последовательности нуклеотидов нуклеиновых кислот).

Р. Робертс и Ф. Шарп показали мозаичную (интрон-экзонную) структуру гена эукариот (Нобелевская премия 1993 г.).

1978 г. – Осуществлен перенос эукариотического гена (*инсулина*) в бактериальную клетку, где на нем синтезирован белок.

1981 г. – Получены первые трансгенные животные (мыши). Определена полная нуклеотидная последовательность митохондриального генома человека.

1982 г. – Показано, что РНК может обладать каталитическими свойствами, как и белок. Этот факт в дальнейшем выдвинул РНК на роль «первомолекулы» в теориях происхождения жизни.

1985 г. – Проведено клонирование и секвенирование ДНК, выделенной из древней египетской мумии.

1988 г. – По инициативе генетиков США создан международный проект «Геном человека».

1990 г. – В. Андерсен впервые произвел введение нового гена в организм человека.

1995 г. – Расшифрован первый бактериальный геном. Становление геномики как самостоятельного раздела генетики.

1997 г. – Я. Вильмут осуществил первый успешный опыт по клонированию млекопитающих (*овца Долли*).

1998 г. – Секвенирован геном первого представителя эукариот – нематоды *Caenorhabditis elegans*.

2000 г. – Работа по секвенированию генома человека завершена.

Генетика все более входит в повседневную жизнь людей, во многом определяя будущее человечества. Все более интенсивно проводятся исследования генома человека.

Можно не сомневаться, что эксперименты по «конструированию человека» будут продолжены, несмотря на любые запреты. Все чаще обсуждаются в печати вопросы клонирования человека, воздействие на его генотип, опасность модифицированных продуктов... Как все это скажется на судьбе человечества, предсказать невозможно.

1.2. Ключевые вопросы в истории генетики

В истории генетики (и ее предыстории) можно выделить ряд ключевых тем, по их значению для научного мировоззрения и остроте дискуссий. В XVII–XVIII вв. – это была проблема «преформизм – эпигенез», причем лагерь преформистов делился на «овистов» и «анимальнокулистов» в зависимости от того, женский или мужской пол выступал в роли носителя «зародыша». Также активно обсуждалась проблема «постоянство – трансформизм».

Проблема наследования приобретенных признаков, многократно «окончательно» похороненная в истории генетики, столь же многократно возрождалась. В Советском Союзе дискуссии вокруг этого, казалось бы, частного научного вопроса приобрели на определенном этапе истории огромный социальный резонанс, обернувшийся многочисленными человеческими трагедиями. Этому нет аналогов в других науках. В 1958 г. Ф. Крик сформулировал «центральную догму молекулярной биологии», по которой передача наследственной информации идет в направлении от ДНК к РНК, а от РНК – к белкам. Основное положение этой схемы – невозможность кодирования от белков к нуклеиновым кислотам (хотя и допускается возможность передачи информации от РНК к ДНК). Поэтому все попытки возродить на основе новых открытий гипотезу наследования приобретенных признаков (а такие попытки есть) отвергались генетикой. В настоящее время этот вопрос вновь активно обсуждается в связи с последними открытиями.

Особый интерес в истории генетики представляла проблема носителя наследственной информации. Хромосомы далеко не сразу были признаны структурами, отвечающими за наследственность. После этого признания роль молекулярного носителя генетической информации больше склонялись отдать белкам. ДНК казалась слишком простой молекулой для такой важной функции. Поворот в понимании роли ДНК произошел в 1944 г. после экспериментов О. Эвери, К. Мак-Леода, М. Мак-Карти по трансформации признаков у пневмококков и идентификации трансформирующего агента как ДНК. Хотя это открытие символизирует рождение молекулярной генетики, необходимо сказать, что окончательное подтверждение роли ДНК было получено только в 1952 г. после работ А. Херши и М. Чейза по изучению трансдукции бактериофагами.

Знакомство с историей показывает, что развитие генетики не было строго поступательным, что блестящие открытия чередовались с долгими заблуждениями, что крупнейшие ученые часто находились в плену ложных убеждений. Основатель хромосомной теории наследственности Т. Морган сам долго сомневался в роли хромосом. Противниками хромосомной теории были У. Бэтсон и В. Иоганнсен. А. Херши, которому принадлежит заслуга окончательного доказательства генетической роли ДНК, высказывал сомнение в этой гипотезе.

Таких примеров можно привести очень много. Природа неохотно открывала свои тайны. Теоретическая мысль часто не поспевала за быстрым развитием экспериментальных исследований, непрерывным усложнением обнаруживаемых закономерностей. В интерпретации этих закономерностей также не было единодушия.

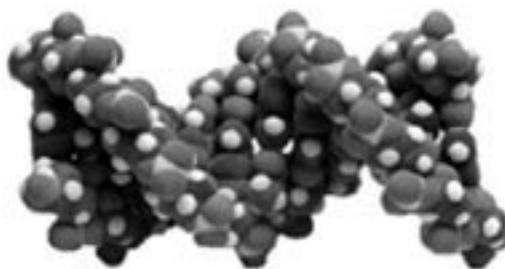
Новая эра современной генетики (и всей биологии) начинается в 1953 г., когда Дж. Уотсон и Ф. Крик опубликовали структурную модель ДНК. Но и сейчас, более чем полвека спустя, несмотря на выдающиеся открытия и достижения, генетика полна загадок. Этим она интригующе интересна.

1.3. Структура генетики и ее общебиологическое значение

Современная генетика представляет собой обширное древо производных дисциплин. Ее специализированные разделы стали рассматриваться как крупные самостоятельные науки – генетика человека, цитогенетика, молекулярная генетика, популяционная генетика, иммуногенетика, экологическая генетика, генетика развития, геномика и др.

Тенденция к дифференциации наук проявилась и в направлении генетических исследований человека: сформировались такие разделы, как клиническая генетика, биохимическая генетика человека, цитогенетика человека, нейрогенетика и др. Вместе с тем проблема «узкой специализации» в генетике не проявляется столь остро, как в других науках. Все специализированные генетические дисциплины связаны фундаментальной информацией, систематизированной в рамках общей генетики. Более того, во многом именно генетика в настоящее время определяет единство современной биологии, поэтому 16-й Всемирный генетический конгресс 1988 г. проходил под девизом «Генетика и единство биологии».

Без преувеличения можно сказать, что генетика в той или иной мере *определяет развитие всех разделов биологии, является ее методологической базой*. Предмет исследования генетики – наследственность и изменчивость – свойства, универсальные для всех живых существ. Поэтому законы генетики также универсальны.



Глава 2. Молекулярные основы наследственности

Представьте себе, что увеличили человека до размеров Великобритании, тогда клетка будет иметь размер фабричного здания. Внутри клетки находятся содержащие тысячи атомов молекулы, в том числе молекулы нуклеиновой кислоты. Так вот, даже при таком громадном увеличении молекулы нуклеиновой кислоты будут тоньше электрических проводов.

Дж. Кендрью, английский биохимик, лауреат Нобелевской премии 1962 г.

Эксперименты 1940–1950-х гг. убедительно доказали, что именно нуклеиновые кислоты (а не белки, как предполагали многие) являются носителями наследственной информации у всех организмов.

2.1. Структура нуклеиновых кислот

Нуклеиновые кислоты обеспечивают разнообразные процессы хранения, реализации и воспроизведения генетической информации.

Нуклеиновые кислоты – это полимеры, мономерами которых являются **нуклеотиды**. Нуклеотид включает в себя *азотистое основание*, углевод *пентозу* и остаток *фосфорной кислоты* (рис. 2.1).

Азотистые основания нуклеотидов делятся на два типа: пиримидиновые (состоят из одного 6-членного кольца) и пуриновые (состоят из двух конденсированных 5– и 6-членных колец). Каждый атом углерода колец оснований имеет свой определенный номер. Каждый атом углерода *пентозы* также имеет свой номер, но с индексом штрих ('). В нуклеотиде азотистое основание всегда присоединено к первому атому углерода *пентозы*.

Именно азотистые основания определяют уникальную структуру молекул ДНК и РНК. В нуклеиновых кислотах встречаются 5 основных видов азотистых оснований (пуриновые – *аденин* и *гуанин*, пиримидиновые – *тимин*, *цитозин*, *урацил*) и более 50 редких (нетипичных) оснований. Главные азотистые основания обозначаются их начальными буквами: **А, Г, Т, Ц, У**. Большинство нетипичных оснований специфичны для определенного типа клеток.

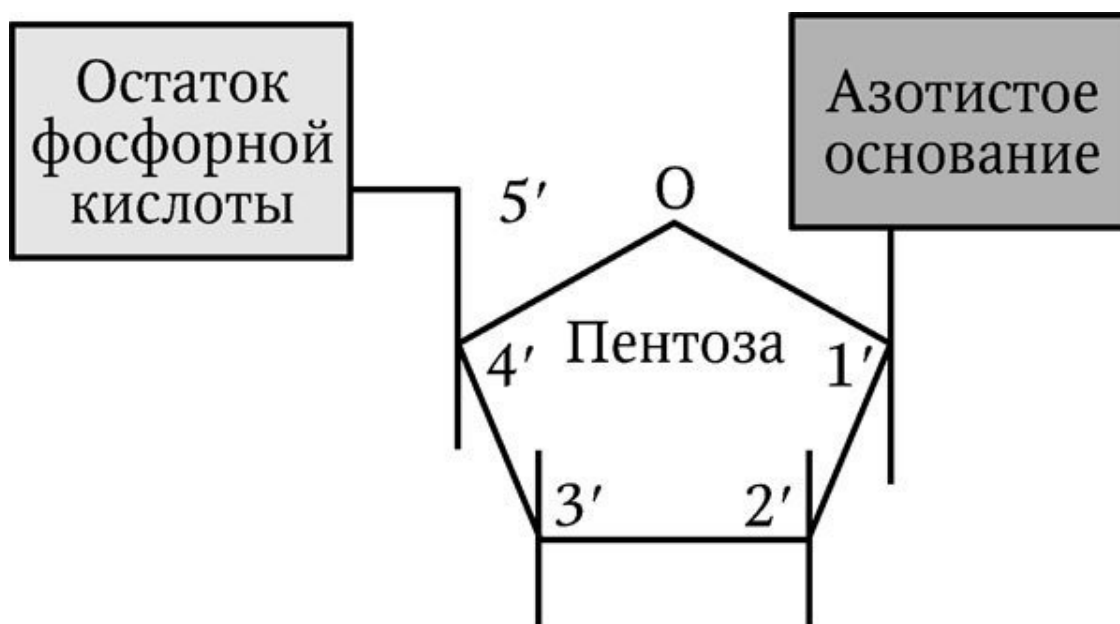


Рис. 2.1. Структура нуклеотида

Формирование линейной полинуклеотидной цепочки происходит путем образования фосфодиэфирной связи пентозы одного нуклеотида с фосфатом другого. Пентозофосфатный остов состоит из (5' – 3') – связей. Концевой нуклеотид на одном конце цепочки всегда имеет свободную 5'-группу, на другом – 3'-группу.

В природе встречаются два вида нуклеиновых кислот: ДНК и РНК. В прокариотических и эукариотических организмах генетические функции выполняют оба типа нуклеиновых кислот. Вирусы всегда содержат лишь один вид нуклеиновой кислоты.

Дезоксирибонуклеиновая кислота является местом хранения генетической информации организмов. Можно сказать, что это «самая главная молекула». Роль ДНК стала понятна после того, как Дж. Уотсон и Ф. Крик в 1953 г. предложили модель ее структуры и характер

репликации. Согласно этой модели, молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, спирально закрученных одна относительно другой (Watson J., Crick F., 1953).

Открытие «двойной спирали» было одним из самых волнующих событий в истории биологии. Только через 5 лет были получены первые экспериментальные подтверждения модели в работах М. Мезельсона и Ф. Сталя. Началась эпоха невиданного прорыва в познании величайшей тайны природы – реализации наследственной информации. **Началась эра молекулярной биологии.** «Здесь, в Кембридже, произошло, может быть, самое выдающееся после выхода книги Ч. Дарвина событие в биологии – Уотсон и Крик раскрыли структуру гена!» – писал тогда Н. Бору (1885–1962) его ученик М. Дельбрюк.

В составе нуклеотидов ДНК встречаются 4 типа основных азотистых оснований:

А – аденин;

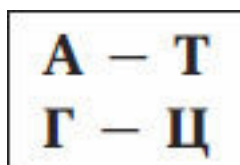
Т – тимин;

Г – гуанин;

Ц – цитозин.

Углевод нуклеотида ДНК – дезоксирибоза ($C_5H_{10}O_4$).

Две полинуклеотидные цепочки объединяются в единую молекулу ДНК при помощи водородных связей между азотистыми основаниями нуклеотидов разных цепей. Соединены азотистые основания по **принципу комплементарности**:



Принцип комплементарности – это одна из фундаментальных закономерностей природы, определяющая механизм передачи наследственной информации.

Между аденином и тиминем две, а между цитозином и гуанином три водородные связи, что часто отражается при написании комплементарности взаимодействий: $A=T$, $G=C$.

Полинуклеотидные цепочки одной молекулы являются антипараллельными, т. е. против 3'-конца одной цепочки всегда находится 5'-конец другой цепочки.

Хотя в молекуле ДНК всего 4 типа нуклеотидов, благодаря их различной последовательности и огромному количеству в полинуклеотидной цепочке, достигается невероятное разнообразие молекул ДНК. В зависимости от видовой принадлежности организма варьирует соотношение АТ/ГЦ нуклеотидов ДНК (у человека это соотношение составляет 1,52).

Столь гигантских полимеров, как ДНК, не выявлено больше ни в природе, ни среди искусственно синтезированных химических соединений. Длина молекулы ДНК первой хромосомы человека (самой крупной в наборе) достигает почти 8 см. Общая длина всех молекул ДНК клетки человека – около двух метров, а у саламандры почти в 30 раз больше.

Рибонуклеиновая кислота имеет множество разновидностей, но все ее молекулы построены по общим структурным принципам. Они состоят из одной полинуклеотидной цепочки, значительно более короткой, чем цепочка ДНК. В нуклеотидах РНК имеются 4 типа азотистых оснований: **А, Г, Ц, У** (*урацил*). РНК чаще, чем ДНК, содержит нетипичные нуклеотиды, которые обычно модифицируют ее функции. Углевод РНК – *рибоза* ($C_5H_{10}O_5$). Рассмотрим основные виды РНК в клетке.

Информационная (матричная) РНК – и-РНК (м-РНК). Содержит от нескольких сотен до десятков тысяч нуклеотидов. Молекула и-РНК представляет собой незамкнутую цепочку. Она переносит информацию о структуре белка с ДНК на рибосомы – место непосредственного синтеза полипептидной цепочки. У эукариот каждый белок клетки обычно кодируется отдель-

ной молекулой и-РНК. У прокариот все гены одного оперона переписываются на одну общую молекулу и-РНК.

Рибосомальная РНК – р-РНК. Входит в состав рибосом. Помимо структурной функции, принимает непосредственное участие в синтезе полипептидной цепочки. Составляет 85 % всей РНК клетки. Прокариоты содержат 3 вида р-РНК, а эукариоты – 4 вида, весьма различных по размеру. Молекулы р-РНК и белков в субъединицах рибосом взаимодействуют упорядоченным образом.

Транспортная РНК – т-РНК. Переносит аминокислоты к месту синтеза белков на рибосомы. Каждая молекула т-РНК содержит немногим более 80 нуклеотидов. Специфичность т-РНК определяется структурой **антикодона**, т. е. участка соединения с определенным триплетом нуклеотидов и-РНК. Каждый антикодон определяет способность связываться с определенной аминокислотой на другом конце т-РНК. Эта способность зависит от активирующих ферментов, которые «узнают» соответствующие друг другу аминокислоты и т-РНК.

Гетерогенная ядерная РНК – гя-РНК. Является предшественником и-РНК у эукариот и превращается в и-РНК в результате сложных преобразований, которые будут рассмотрены в дальнейшем. Обычно гя-РНК значительно длиннее и-РНК.

Малая ядерная РНК – мя-РНК. Принимает участие в процессе преобразования гя-РНК.

РНК-праймер – крошечная РНК (обычно 10 нуклеотидов), участвующая в процессе репликации ДНК.

Для эволюционной биологии огромное значение имело выявление специфической каталитической активности некоторых РНК. Этот факт заставил многих ученых рассматривать РНК как «первомолекулу» в теориях происхождения жизни.

Нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) имеют характеристики первичной, вторичной и третичной структуры.

Первичная структура – последовательность нуклеотидов в полинуклеотидной цепочке.

Вторичная структура – порядок укладки полинуклеотидной нити.

Для ДНК вторичная структура – это двойная спираль нуклеотидных нитей. Существует несколько видов спиралей ДНК. Наиболее часто встречается правозакрученная спираль **В**-формы. Обнаружены участки ДНК, имеющие другую конфигурацию, как правозакрученную (**А**– и **С**-формы), так и левозакрученную (**З**-форма).

РНК формирует вторичную конфигурацию за счет комплементарного соединения отдельных участков своей цепочки. Наиболее специфическую вторичную структуру имеет т-РНК (форма «клеверного листа»). Центральная петля молекулы т-РНК содержит антикодон. Очень сложную конфигурацию имеет вторичная структура р-РНК.

Третичная структура – различные виды компактизации молекулы нуклеиновой кислоты. В структуре ДНК это явление получило название суперспирализация. Третичная структура т-РНК похожа на букву «Г». Она меняется в зависимости от pH среды и других факторов. Особый случай представляет кольцевая ДНК (у бактерий, в митохондриях, в пластидах), образованная ковалентным соединением концов молекулы ДНК.

2.2. Репликация ДНК

Расшифровка структуры молекулы ДНК помогла объяснить принцип ее репликации. **Репликацией** называется процесс удвоения молекул ДНК. Этот процесс лежит в основе воспроизведения себе подобных живыми организмами, что является главным признаком жизни.

Особая роль ДНК в живом организме определяется такой ее фундаментальной особенностью, как способность к самоудвоению.

Гигантские молекулы ДНК эукариот имеют много участков репликации – **репликонов**, тогда как относительно небольшие кольцевые молекулы ДНК прокариот представляют каждая один репликон. Полирепликативный характер огромных молекул ДНК эукариот обеспечивает возможность ее репликации без одновременной деспирализации всей молекулы. Так, хромосомы клетки человека имеют более 50 000 репликонов, которые синтезируются как самостоятельные единицы. Если бы молекула ДНК эукариот удваивалась как один репликон, то этот процесс растянулся бы на несколько месяцев. Благодаря полирепликации он сокращается до 7–12 ч. В остальном в общих чертах процессы репликации прокариот и эукариот весьма похожи.

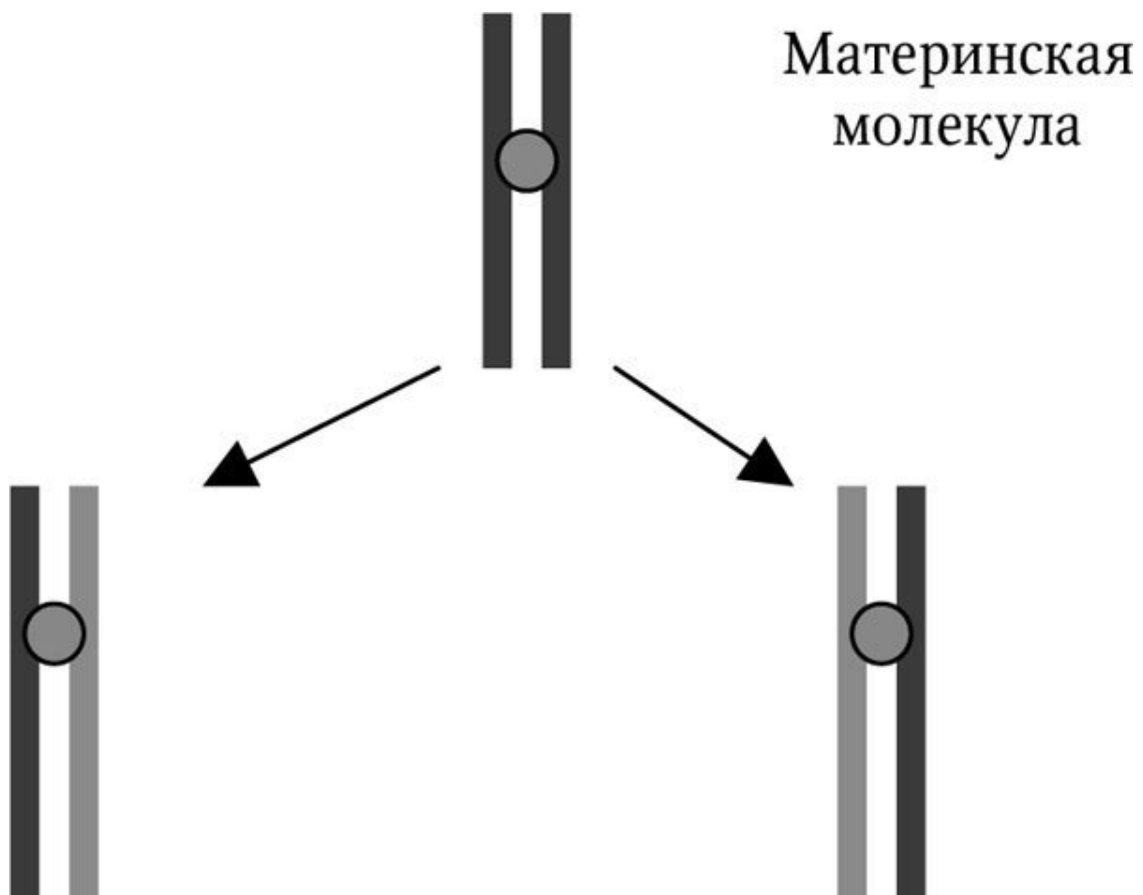


Рис. 2.2. Полуконсервативный принцип репликации ДНК

Процесс репликации ДНК в репликоне происходит в 3 этапа, в которых участвуют несколько разных ферментов.

Начинается репликация ДНК с локального участка, где двойная спираль ДНК (под действием ферментов *ДНК-геликазы*, *ДНК-топоизомеразы* и др.) раскручивается, водородные связи разрываются и цепи расходятся. В результате образуется структура, названная репликативной вилкой.

На втором этапе происходит типичный матричный синтез. К образовавшимся свободным связям присоединяются по принципу комплементарности (А-Т, Г-Ц) свободные нуклеотиды. Этот процесс идет вдоль всей молекулы ДНК. У каждой дочерней молекулы ДНК одна нить происходит от материнской молекулы, а другая является вновь синтезированной. Такая модель репликации получила название **полуконсервативной** (рис. 2.2). Этот этап осуществляет фермент *ДНК-полимераза* (известно несколько ее разновидностей).

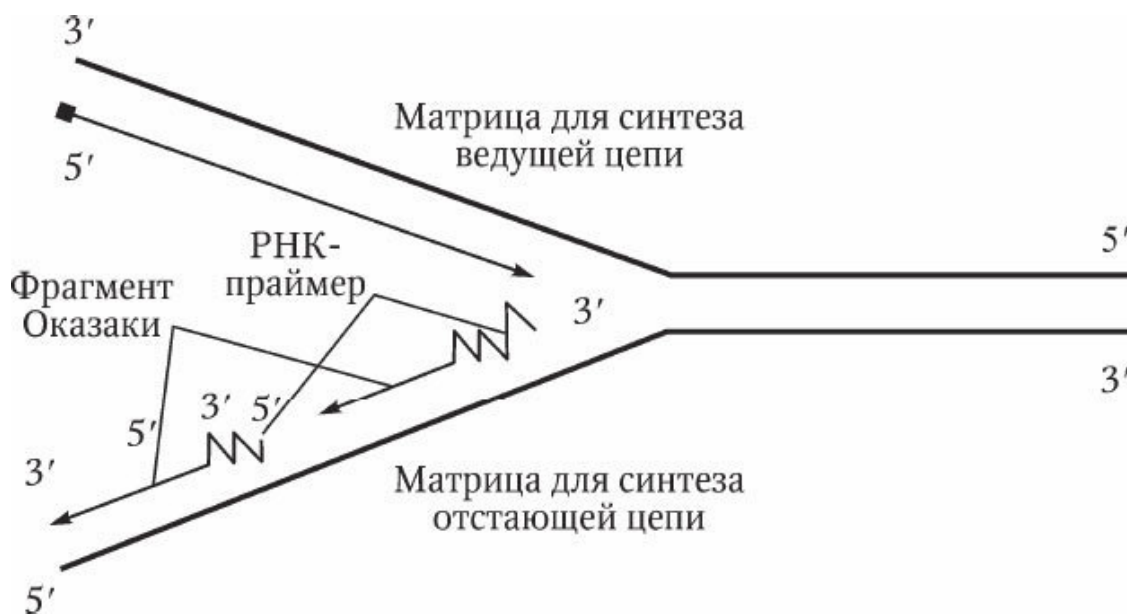


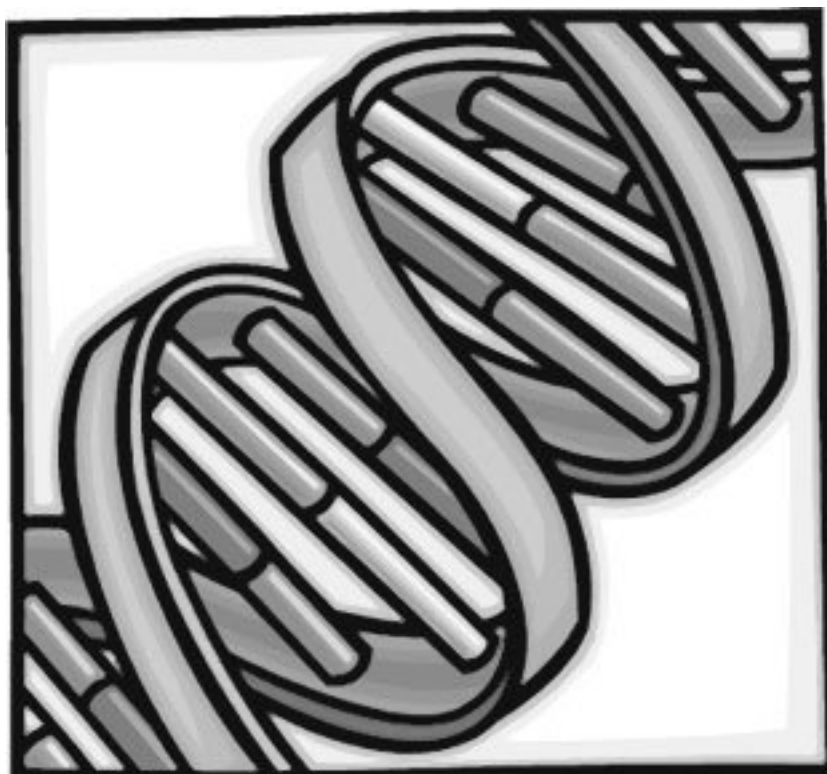
Рис. 2.3. Схема репликации ДНК

На двух материнских нитях синтез происходит неодинаково. Поскольку синтез возможен только в направлении $5' \rightarrow 3'$, на одной нити идет быстрый синтез, а на другой – медленный, короткими фрагментами (1000–2000 нуклеотидов). В честь открывшего их биохимика Р. Оказаки они называются *фрагментами Оказаки*. Свободный 3'-конец, необходимый для начала синтеза фрагмента Оказаки, обеспечивает *РНК-праймер*, синтезируемая при помощи особой РНК-полимеразы – *праймазы*. После выполнения своей функции *РНК-праймер* удаляется, а *ДНК-лигаза* соединяет фрагменты Оказаки и восстанавливает первичную структуру ДНК (рис. 2.3).

На третьем этапе происходит закручивание спирали и восстановление вторичной структуры ДНК при помощи *ДНК-гиразы*.

Большинство ферментов, участвующих в репликации ДНК, работают в мультиэнзимном комплексе, связанном с ДНК. На основании этого американский биохимик Б. Альбертс выдвинул концепцию реплисомы, однако отдельные структуры, аналогичные рибосомам, пока не выявлены. Слаженная работа ферментов позволяет осуществлять репликацию с огромной скоростью: у прокариот – около 3000 п. н. (пар нуклеотидов) в секунду, у эукариот – 100–300 п. н. в секунду. Две новые молекулы ДНК представляют собой точные копии исходной молекулы.

Механизмы репликации весьма сложны, и многие детали этого процесса, особенно у высших животных, до настоящего времени неизвестны.



Глава 3. Цитогенетика

Наука не является и никогда не будет являться законченной книгой.

А. Эйнштейн (1879–1955), физик-теоретик, лауреат Нобелевской премии 1921 г.

Цитогенетика – это раздел генетики, изучающий структурно-функциональную организацию генетического материала на уровне клетки, главным образом хромосом (Смирнов В. Н., 1990). Для всестороннего понимания организации генетического материала высших организмов (в том числе и человека) необходимы знания общих закономерностей упаковки ДНК во всех вариантах, предоставленных живой природой, – геномах вирусов, прокариот, протистов, клеточных органоидов.

3.1. Генетический материал вирусов и прокариот

Генетический материал **вирусов** представлен одной молекулой нуклеиновой кислоты (либо ДНК, либо РНК), окруженной защитной белковой оболочкой – **капсидом**. Функционирование вирусов происходит по-разному, в зависимости от их свойств и структуры, но всегда с помощью ферментативной системы клетки-хозяина. Вирусы могут существовать только как внутриклеточные паразиты. До сих пор не закончен давний научный спор, можно ли считать вирус живым: «существо или вещество».

Существуют вирусы, имеющие одно- и двухцепочечные РНК, и вирусы, имеющие одно- и двухцепочечные ДНК, причем обе группы ДНК-содержащих вирусов имеют представителей с линейными и кольцевыми формами. У *аденовирусов* двухцепочечная ДНК связана с терминальным белком, а у *вируса оспы* ДНК замкнута на концах ковалентной связью (Льюин Б., 1987).

РНК-содержащие вирусы более разнообразны. Так, выделяют вирусы с «*плюс-цепью*», которые сразу могут функционировать, и вирусы с «*минус-цепью*», которые вначале должны построить «*плюс-цепь*» с помощью *РНК-полимеразы* клетки-хозяина. Двухцепочечные вирусы представляют собой варианты соединенных цепей без расхождения после синтеза второй цепи. Особую группу РНК-содержащих вирусов составляют *ретровирусы*, которые будут рассмотрены ниже. Размеры РНК-содержащих вирусов обычно варьируют в пределах 3000–7000 нуклеотидов, а самый маленький из них имеет всего 1200 рибонуклеотидов и 1 структурный ген, кодирующий белок оболочки капсида.

ДНК-содержащие вирусы, особенно **фаги** (вирусы бактерий), обычно значительно крупнее РНК-содержащих. Так ДНК *фага T4* содержит 180 000 п. н. и кодирует множество белков. Крупные молекулы ДНК вирусов компактно упакованы внутри капсида благодаря суперспирализации.

Возможны два варианта развития вируса в клетке: либо интеграция с геномом хозяина – **лизогения**, либо синтез вирусных частиц на основе генетической программы вируса, но с помощью метаболической системы хозяина – **лизис**. Второй вариант обычно приводит к разрушению клетки-хозяина. Факт регуляции генной активности вируса, его способности существовать в интегрированной форме, был доказан в работах нобелевского лауреата 1965 г., французского микробиолога А. Львова (1902–1994). Интегрированная форма вируса получила название **профаг**. Под действием внешних факторов (например, УФ-облучение) возможна активация профага и вновь превращение его в фаг.

Вирусы обычно обладают специфичностью в отношении клеток организма хозяина.

Геном **прокариот** представлен одной кольцевой молекулой ДНК, формирующей компактную структуру **нуклеоида** посредством суперспирализации. Весьма хорошо изучен геном кишечной палочки (*Escherichia coli*) – классического генетического объекта, у которой идентифицировано более 4200 генов. ДНК *E. coli* содержит 4,6 млн п. н. Наименьший размер генетического материала у живых организмов (не будем относить к ним вирусы) отмечен у *микоплазмы*: 600 000 п. н. и около 500 генов. Эти данные и послужили основой для теоретических расчетов, которые показали, что элементарная «машина жизни» может работать при наличии всего 350 генов.

Главная особенность организации генома прокариот – это их объединение в группы, или **кластеры**, с общей регуляцией. Группа структурных генов прокариот, находящихся под контролем одного регуляторного участка, называется **опероном** (Miller J., Reznikoff W., 1978). Организация генетического материала по типу оперона позволяет бактериям быстро переключать метаболизм с одного субстрата на другой. Бактерии не синтезируют ферменты определенного метаболического пути в отсутствие необходимого субстрата, но способны в любой

момент начать их синтез при появлении этого субстрата. Структура и функционирование оперона были показаны в работах знаменитых французских биохимиков Ж. Моно (1910–1976) и Ф. Жакоба, разделивших с А. Львовым Нобелевскую премию 1965 г. Регуляцию по типу оперона мы рассмотрим ниже.

Особый интерес представляют **плазмиды** – небольшие кольцевые молекулы ДНК внутри бактериальной клетки. Подобно вирусам, плазмиды способны либо интегрироваться с бактериальной ДНК, либо существовать обособленно от нее. Крупные плазмиды присутствуют в клетке в количестве 1–3 копий, мелкие могут быть представлены десятками копий. Хорошо изучена самая первая из обнаруженных плазмид, крупная *плазида F* бактерии *E. coli*. Она представляет собой кольцевую молекулу ДНК величиной в 100 тыс. п. н. и содержит более 60 генов. *Плазида F* обеспечивает содержащим ее бактериальным клеткам возможность взаимодействовать с бесплазмидными бактериями и передавать им свою генетическую информацию.

Многие авторы считают, что плазмиды являются одной из разновидностей вирусов и между ними нет принципиальных различий (Жданов В. М., 1988; Кусакин О. Г., Дроздов А. Л., 1994).

3.2. Генетический материал эукариот

Генетический материал эукариот сконцентрирован в ядре и представлен **хромосомами**, в которых молекула ДНК образует сложный комплекс с различными белками.

Каждая клетка любого организма содержит определенный набор хромосом. Совокупность хромосом клетки называется **кариотипом** (рис. 3.1). Количество хромосом в клетке не зависит от уровня организации живых организмов – некоторые протисты имеют их более тысячи. У человека в кариотипе 46 хромосом, у *шимпанзе* – 48, у *крысы* – 42, у *собаки* – 78, у *коровы* – 60, у *дрозофилы* – 8, у *тутового шелкопряда* – 56, у *картофеля* – 48, у *рака-отшельника* – 254 и т. д.

В кариотипе соматических клеток выделяются пары одинаковых (по форме и генному составу) хромосом – так называемые **гомологичные** хромосомы (1-я – материнская, 2-я – отцовская). Набор хромосом, содержащий пары гомологов, называется **диплоидным** (обозначается **2n**). Половые клетки – **гаметы**, содержат половину диплоидного набора, по одной хромосоме из каждой пары гомологов. Такой набор называется **гаплоидным** (обозначается **n**).



Рис. 3.1. Кариотип человека

Исследуется кариотип обычно на стадии метафазы митоза, когда каждая хромосома состоит из двух идентичных **хроматид** и максимально спирализована. Соединяются хроматиды в области **центромеры** (первичной перетяжки). В этой области при делении клетки на каждой сестринской хроматиде образуется фибриллярное тельце – **кинетохор**, к которому присоединяются нити веретена деления.

Концевые участки хромосом получили название **теломеры**. Они препятствуют слипанию хромосом, т. е. ответственны за их «индивидуальность». Теломеры имеют специфический состав ДНК, связанной со специфическим комплексом белков. Состав теломерной ДНК весьма «консервативен» у разных видов. В последние годы теломеры привлекают к себе внимание в связи с проблемой старения клеток и долголетия. Дело в том, что у взрослого организма с каждым новым делением клетки теряется участок теломеры. Потеря всей теломеры приводит к смерти клетки. Понимание генетического контроля этого явления поможет решить многие проблемы медицины.

Участок хроматиды между центромерой и теломерой называется **плечом**. Плечи имеют свои обозначения: короткое – **p** и длинное – **q**. В зависимости от расположения центромеры различают следующие морфологические типы хромосом:

- метацентрические ($p = q$);
- субметацентрические ($q > p$);
- ацентрические (одноплечие – q).

Такое морфологическое разнообразие характерно для большинства организмов. К нему добавляется разнообразие хромосом по размерам. Не совсем понятен биологический смысл этого явления. Известно, что хромосомы – это не просто «кладовые» генетической информации, а активно функционирующие структуры. Их основная биологическая роль заключается в обеспечении равномерности распределения генетического материала при делении клетки и рекомбинации при мейозе. Возможно, морфологическое разнообразие способствует более успешному выполнению этой роли (Гринев В. В., 2006). Хотя можно отметить, что у одних животных хромосомы морфологически удивительно однообразны, хотя и различаются по размерам (лошадь, корова), у других – разнообразны (человек).

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.