

Ф. АЙАЛА, Дж. КАЙГЕР

# Современная ГЕНЕТИКА

В трех томах

Том 3

Перевод с английского  
д-ра физ.-мат. наук А. Д. Базыкина



МОСКВА «МИР» 1988

# Мутации ГЕНОВ

Самые крупные из существующих ныне животных – это синие киты. Длина их достигает 30 м, а вес – 13 т. Гигантские секвойи Калифорнии еще больше. Вес некоторых из них – 1,5 тыс. тонн, т.е. примерно в сто миллионов триллионов раз ( $10^{20}$ ) больше веса средней бактерии. Продолжительность жизни бактерии – 30 минут. Возраст гигантских секвой и остистых сосен может исчисляться тысячелетиями. Необычайно разнообразны формы живых существ, условия их существования, а также способы добывания энергии.

Разнообразие, безусловно, представляет собой наиболее характерную особенность живого мира. Источником этого разнообразия служит эволюционный процесс. Отдаленными предками человека, жившими в кембрийский геологический период, около 600 млн. лет тому назад, были червеобразные существа, обитавшие в океанах. От них произошли и морские ежи, и форель, и крокодилы, и орлы, и коровы. Все клеточные организмы произошли от прокариотических существ, живших более трех миллиардов лет тому назад.

В основе морфологических и функциональных изменений лежат изменения генетические: биологическая эволюция происходит постольку, поскольку наследственное вещество, ДНК, может изменяться от поколения к поколению. Наследственная передача признаков от родителей потомству – процесс консервативный, но эта консервативность не является абсолютной. Иногда происходят ошибки, в результате чего количество ДНК или последовательность оснований в ДНК дочерних клеток становятся иными. Эти изменения наследственного материала называют *мутациями*. В настоящей главе мы обсудим генные мутации, затрагивающие один или несколько нуклеотидов внутри отдельных генов.

Хромосомные мутации, которые одновременно затрагивают множество нуклеотидов или структуру хромосомы в целом, мы обсудим в следующей главе.

## Молекулярные основы генных мутаций

Как обсуждалось в гл. 13, наследственная информация, заключенная в нуклеотидной последовательности ДНК, сохраняется неизменной благодаря действию сложных метаболических механизмов, обеспечивающих осуществление репликации и репарации. Мутации могут быть результатом ошибки на любом из многочисленных последовательных этапов этих процессов. Мутагенные факторы способны изменять как непосредственно структуру ДНК, так и структуру ферментов, прямо или косвенно участвующих в соответствующих метаболических процессах. Для понимания механизмов мутаций требуется знание нуклеотидной последовательности гена дикого типа и мутантного гена. Без этого невозможно понять связь между изменениями, происходящими в структуре ДНК и действием конкретных факторов или условий среды, вызывающих мутации. Современные методы клонирования генов сделали возможным прямое определение нуклеотидной последовательности ДНК. Однако еще совсем недавно при изучении молекулярной природы мутаций приходилось анализировать аминокислотные замены в белках, синтезируемых мутантными генами, а затем с помощью таблиц генетического кода выявлять изменения в нуклеотидной последовательности.

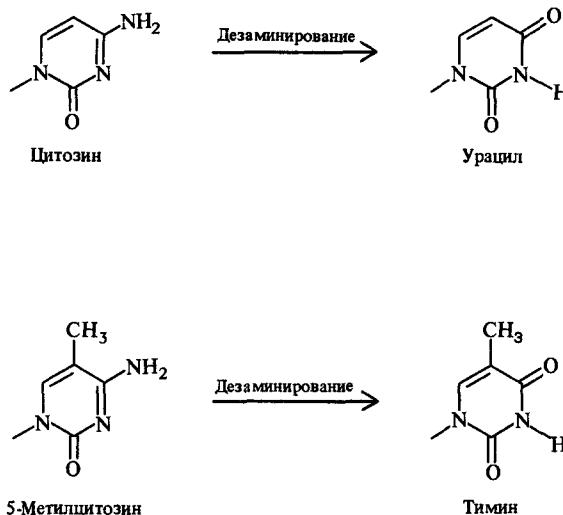
Мутации можно разделить на два больших класса. К первому классу относятся те из них, которые связаны с заменой оснований. Мутации второго класса обусловлены сдвигом рамки считывания (табл. 20.1). Последние включают в себя вставки или делеции одной или нескольких нуклеотидных пар. Замены оснований составляют не более 20% спонтанных мутаций, большинство остальных мутаций происходит в результате делеций и вставок различной протяженности.

Исключение составляют так называемые «горячие точки» (см. рис. 6.12). Исследования нуклеотидной последовательности клонируемого гена *lac I* *E. coli* показали, что две горячие точки спонтанных мутаций расположены в сайтах, содержащих метилированное основание 5-метилцитозин, которое возникает под действием фермента модификации ДНК. Известно, что при спонтанном дезаминировании цитозина образуется урацил. Сформировавшиеся при этом ошибочные пары dG/dU узнаются системой репарации клетки. Ошибка исправляется посредством гидролиза гликозидной связи, высвобождающего урацил

Таблица 20.1. Иллюстрация смысла терминов «замена основания» и «сдвиг рамки»

	Тип мутационного события
Мутация гена	
Мутация гена	Замена
Мутация гена	Сдвиг рамки делецией
Мутация гена	Сдвиг рамки вставкой

Рис. 20.1. Спонтанное дезаминирование цитозина приводит к образованию урацила; дезаминирование 5-метилцитозина приводит к образованию тимина.



(гл. 13). К иным последствиям приводит спонтанное дезаминирование 5-метилцитозина. Известно, что в результате этой реакции образуется тимин (рис. 20.1), нормальный компонент ДНК, не выявляемый механизмом репарации. Возникающие при этом ошибочные пары dG/dT репарируются менее эффективно, чем dG/dU, в результате с высокой частотой происходит замена dG/dC  $\rightarrow$  dA/dT, т. е. возникает горячая точка.

## Замены пар оснований

Существуют два типа замен нуклеотидов – транзиции и трансверсии. *Транзиции* заключаются в замене одного пурина на другой пурин или одного пиримидина на другой пиримидин (AT  $\rightarrow$  GC, GC  $\rightarrow$  AT, TA  $\rightarrow$  CG и CG  $\rightarrow$  TA). При *трансверсии* пурин меняется на пиримидин или наоборот (AT  $\rightarrow$  CG, AT  $\rightarrow$  TA и т. д.). Замены оснований могут происходить различными способами. Так, например, мутация в гене ДНК-полимеразы фага T4 может привести к возникновению дефектного фермента, что в свою очередь обусловит увеличение частоты как транзиций, так и трансверсий при репликации ДНК. У многих различных организмов, в том числе у *E. coli* и у дрозофилы, известны гены-мутаторы, увеличивающие частоту мутаций. У *E. coli* мутация *mut S* повышает частоту обоих типов замен, тогда как мутация *mut T* индуцирует лишь трансверсии AT  $\rightarrow$  CG.

Спонтанные транзиции могут происходить при репликации ДНК вследствие *таутомеризации*, т. е. изменения положения протона, меняющего химические свойства молекулы. Таутомеризация в нуклеотидных основаниях меняет их способность образовывать водородные связи, так что аденин приобретает свойства гуанина, гуанин – аденина, цитозин – тимина, а тимин – цитозина (рис. 20.2). Мутагенная активность 5-бром-урацила, аналога тимина, в котором метиловая группа замещена атомом брома, обусловлена таутомеризацией, связанной с большим, нежели у метиловой группы, сродством к электрону атома брома по сравнению с метиловой группой (рис. 20.3). Индуцируемые 5-бром-урацилом мутации могут обуславливаться либо ошибками при включении,

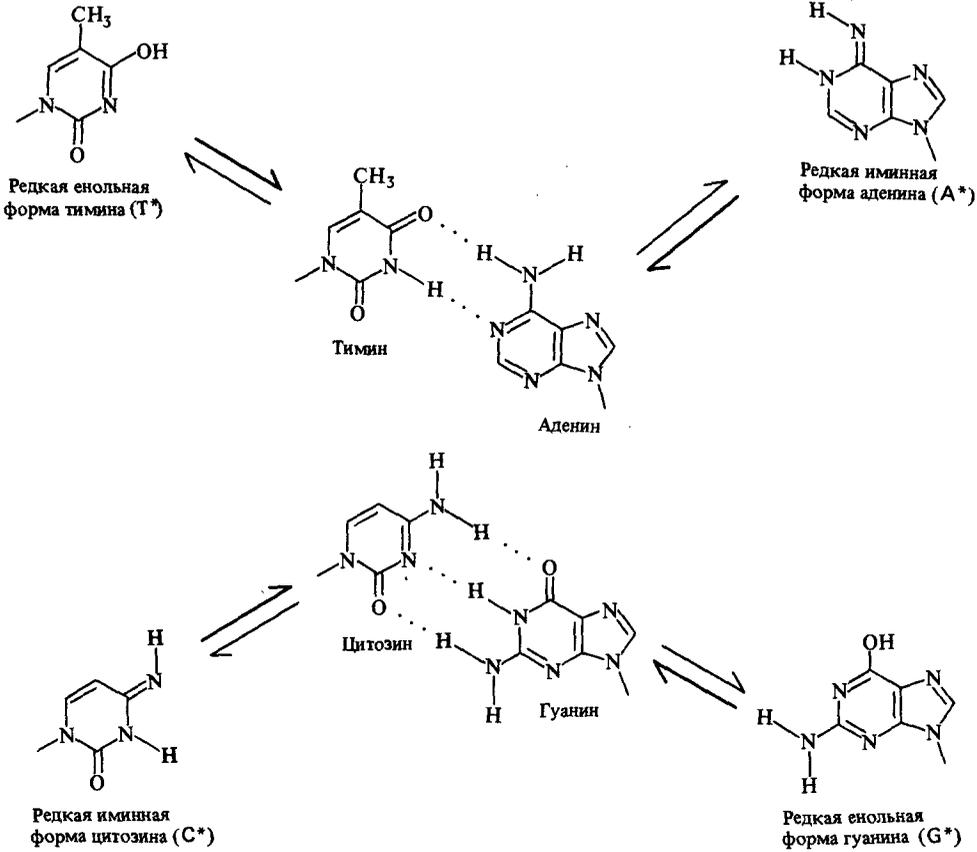


Рис. 20.2. Таутомерные формы оснований ДНК. В центре изображены наиболее распространенные формы, когда аденин образует водородную связь с тиминном, а гуанин — с цитозином. Сравнительно более ред-

кие таутомеры, образующие водородные связи по-другому, указаны стрелками. С\* образует водородную связь с А, G\* — с Т, Т\* — с G, А\* — с С.

либо при считывании, что приводит соответственно к замене GC → AT или AT → GC (рис. 20.4).

Другим мутагеном из числа химических аналогов нуклеотидных оснований является 2-аминопурин, способный спариваться либо с тиминном, либо с цитозином (рис. 20.5). Так же как и 5-бром урацил, 2-аминопурин вызывает транзиции, являющиеся результатом ошибок двух типов: при включении или при считывании. Мутации, индуцируемые такими мутагенами, могут под действием тех же мутагенов ревертировать к дикому типу. Способность ревертировать под действием аналогов оснований используется для идентификации транзиций (табл. 12.2).

Азотистая кислота представляет собой мутаген, индуцирующий транзиции GC → AT и AT → CG; это происходит в результате дезаминирования цитозина и превращения его в урацил, а также при переходе аденина в гипоксантин (спаривающийся так же, как и гуанин). Возникно-

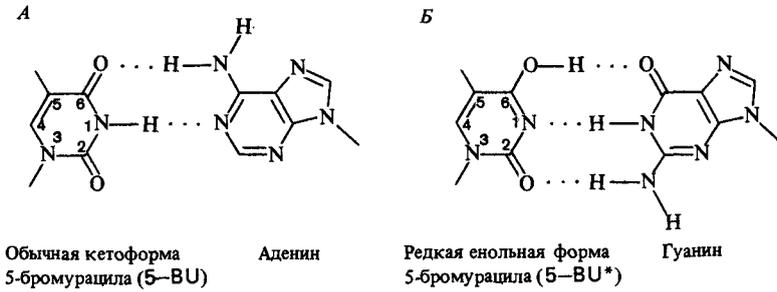


Рис. 20.3. Таутомерные формы 5-бром урацила, аналога тимина. А. Наиболее распространенный таутомер, образующий водородные связи с аденином. Б. Менее распространенный, но важный таутомер, образующий водородные связи с гуанином.

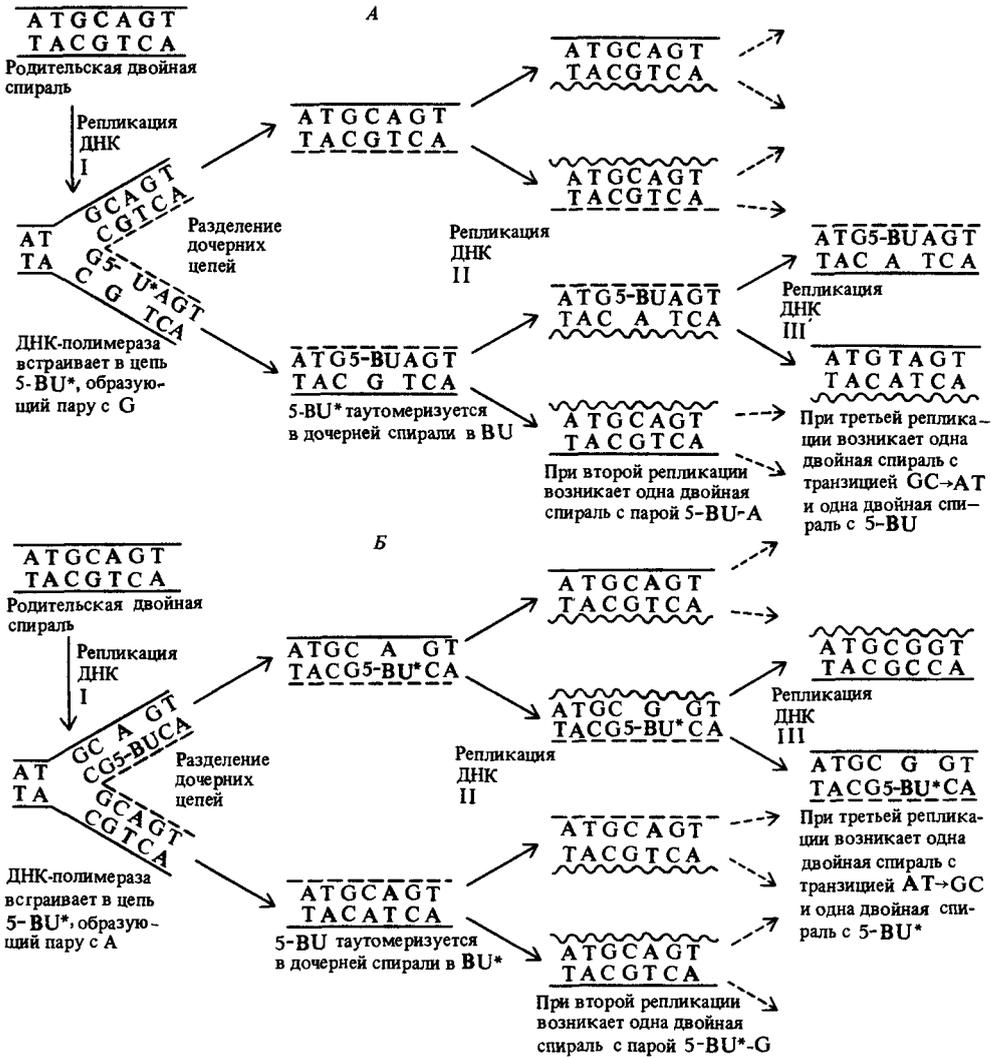


Рис. 20.4. Индукция транзаций 5-бром урацилом. А. Ошибка при включении приводит к транзции GC→AT. Б. Ошибка при считывании приводит к транзции AT→GC. (По U. Goodenough, R. P. Levine, Genetics, Holt, Rinehart and Winston, New York, 1974.)

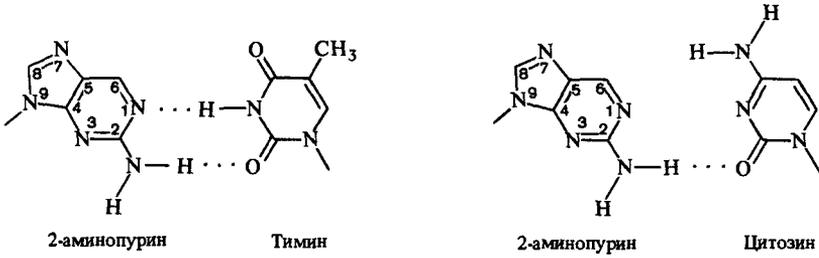


Рис. 20.5. 2-Аминопурин (2-АП), аналог аденина, образует водородные связи с тиминном и цитозином.

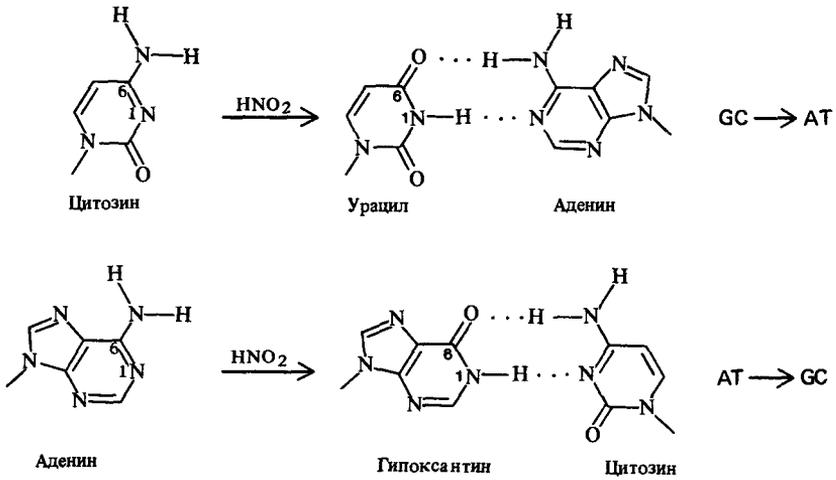


Рис. 20.6. Азотистая кислота индуцирует транзиции GC → AT путем дезаминирования цитозина в урацил и транзиции AT → GC при дезаминировании аденина с образованием гипоксантина.

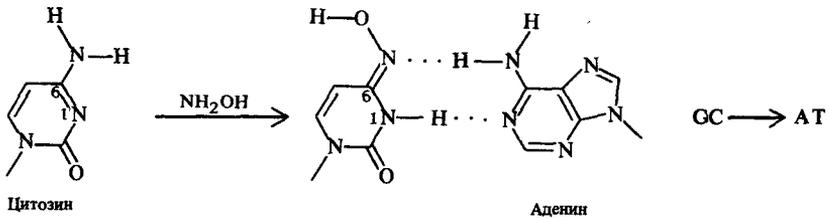


Рис. 20.7. Цитозин, реагируя специфически с гидросиламином, переходит в форму, образующую водородные связи с аденином. Гидросиламин обуславливает транзиции только в направлении GC → AT.

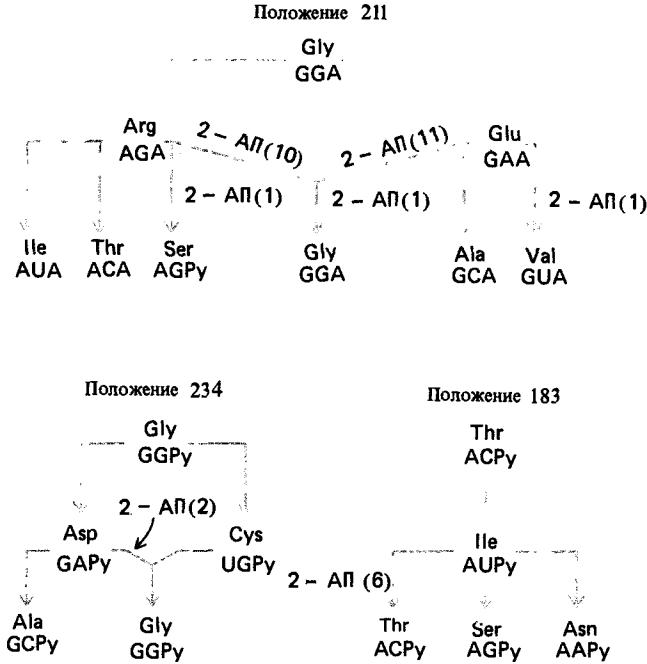


Рис. 20.8. Замены аминокислот, наблюдавшиеся в трех положениях триптофан-синтазы А *E. coli*. В скобках после символа 2-АП каждый раз указывается число наблюдавшихся независимых замен. Из 32 реверсий, зарегистрированных в присутствии 2-АП, 29 были транзициями, остальные три – трансверсиями, но

скорее всего это результаты спонтанных реверсий, а не реверсий, индуцированных 2-аминопурином. Последовательность оснований в кодонах, выписанных под каждой аминокислотой, установлена по наблюдавшимся заменам; Ру означает пиримидин (урацил или цитозин).

вание реверсий под действием азотистой кислоты также используется для доказательства транзитивной природы прямых мутаций (рис. 20.6).

Поскольку 2-аминопурин, 5-бром урацил и азотистая кислота индуцируют как прямые, так и обратные мутации, с помощью этих мутагенов нельзя получить лишь транзиции GC → AT или AT → GC. Гидроксиламин, напротив, воздействует только на цитозин, переводя его в форму, способную к спариванию с аденином (рис. 20.7). Это приводит к направленным мутациям GC → AT. Гидроксиламин не способен индуцировать обратные мутации, однако такие мутации могут индуцироваться мутагенами, действующими в обоих направлениях. Описанный механизм действия 2-аминопурина подтверждает анализ аминокислотных замен белка триптофансинтетаза А *E. coli*, вызываемых 2-АП-индуцированными реверсиями специфических мутаций (рис. 20.8).

Механизмы возникновения трансверсий менее понятны. Трансверсии можно идентифицировать по отсутствию реверсий под действием мутагенов – аналогов нормальных нуклеотидных оснований. Известно, что именно трансверсиями являются многие мутации, индуцируемые уль-

трафиолетовым облучением. Возможно, причина их возникновения заключена в механизме репарации, который мы вкратце обсудим в дальнейшем.

## Мутации, вызывающие сдвиг рамки считывания

В главе 12 мы уже рассматривали мутации этого типа и сравнивали их с заменами оснований. Мутации со сдвигом рамки составляют значительную долю всех спонтанных мутаций. Спонтанные *rII*-мутации фага Т4, вызывающие сдвиг рамки считывания, происходят во время репликации ДНК в клетке хозяина, но не при накоплении частиц фага. Большинство мутаций, происходящих в этот период, представляют собой транзиции (что следует из их способности к индуцированным реверсиям), которые могут происходить в результате спонтанного дезаминирования цитозина.

Данные о природе мутаций со сдвигом рамки получены при анализе аминокислотной последовательности белков, которые кодируются генами, содержащими взаимно супрессирующие мутации рамки (см. гл. 12). На рис. 20.9 сравнивается аминокислотная последовательность лизоцима фага Т4 дикого типа с соответствующими последовательностями белков фаговых мутантов, несущих две мутации со сдвигом рамки. С помощью таблиц генетического кода мы можем восстановить ве-

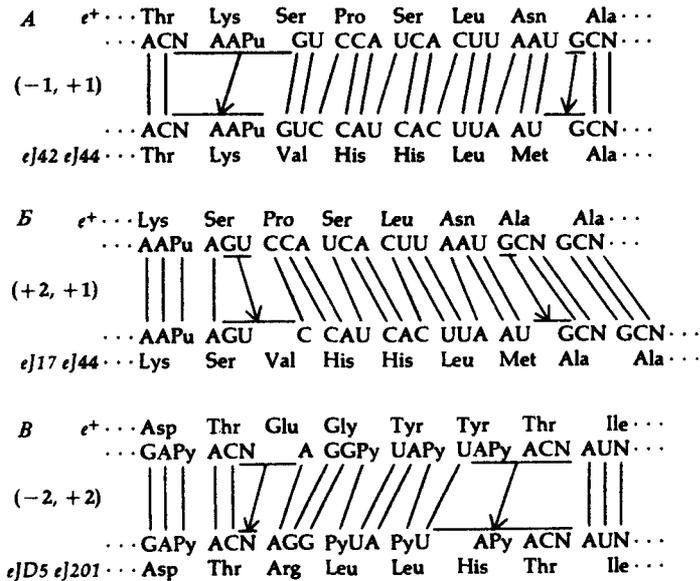


Рис. 20.9. Аминокислотные последовательности лизоцимных белков фага Т4, кодируемых геном дикого типа  $e^+$  и мутантными генами  $e$ , содержащими взаимно супрессирующие мутации со сдвигом рамки считывания. Последовательность нуклеотидов

в РНК установлена по величине сдвига рамки. Соответствующие числа в каждом случае указаны в скобках. N означает любое основание (на рис. 20.9, B в положении Ile это урацил, цитозин или аденин); Py — пиримидин, Pu — пурин.

Рис. 20.10. Индукция сдвига рамки считывания у бактерий. Изображены изменения, происходящие в результате различных мутаций сдвига рамки у *E. coli* и *S. typhimurium*. Представлены изменения в нуклеотидной последовательности мРНК. (По J. Roth, 1974, Annu. Rev. Genet., 8, 319.)

<i>trpA9813</i> ICR13 (+1)		<i>trpA21</i> ICR PR3 (-1)
CACGAGCAGG•GU•		AG U AU•UCUGCCCCGAC
CACGAGCAGGG•GU•		AU•UCUGCCCCGAC AG U
<i>hisD3018</i> (+1)		<i>hisD2565</i> (+1)
GUCACCCCUGAGG <sup>A</sup>		GU•ACGCGUCC•GU•
GUCACCCCUGAGG <sup>A</sup>		GU•ACGCGUCC•GU•
<i>hisD3749</i> (+1)		<i>hisD2578</i> (+1)
CUGUAGCCC•GAG <sup>A</sup>		GC•CU•
CUGUAGCCC•GAG <sup>A</sup>		GC•CCU•
<i>hisD3068</i> (+1)		<i>hisD3052</i> (-1)
CAGUAUGG•CCC•		GACACCGC•CGGCAG <sup>A</sup>
CAGUAUGGG•CCC•		GACACCGCCGGCAG <sup>A</sup>
<i>hisD3052</i> R14 (-2)		
GAACUGCCGCGCGGACACCGCC <sup>A</sup>		
UGCCGCGCGGACACC		

роютные нуклеотидные последовательности как дикого типа, так и мутантной мРНК. Оказывается, что они отличаются друг от друга вставкой и делецией одного или нескольких нуклеотидов. На рис. 20.9А представлен пример обсуждавшегося ранее типа взаимной супрессии. Делеция одного остатка аденина в сериновом кодоне м-РНК дикого типа сдвигает рамку считывания в одном направлении, а вставка одного гуанина перед кодоном аланина сдвигает рамку в противоположном направлении. Соответственно в белке двойного мутанта оказывается измененной последовательность пяти аминокислот. Рис. 20.9Б иллюстрирует эффект сочетания вставки двух нуклеотидов GU (вслед за уже упоминавшимся кодоном серина) со вставкой G перед кодоном аланина. Результат состоит в сдвиге рамки на целый кодон, что приводит к появлению одной дополнительной аминокислоты в белке и замене последовательности из четырех аминокислот в белке дикого типа новой последовательностью из пяти аминокислот в белке двойного мутанта. На рис. 20.9В изображен случай, когда двойной мутант возник в результате комбинации двухнуклеотидной вставки и двухнуклеотидной делеции. Эти примеры показывают, что единичная мутация со сдвигом рамки может быть скорее результатом вставки двух соседних нуклеотидов, чем одного, как это предполагалось в гл. 12. Некоторые единичные мутации являются следствием одновременных изменений до пяти соседних нуклеотидов.

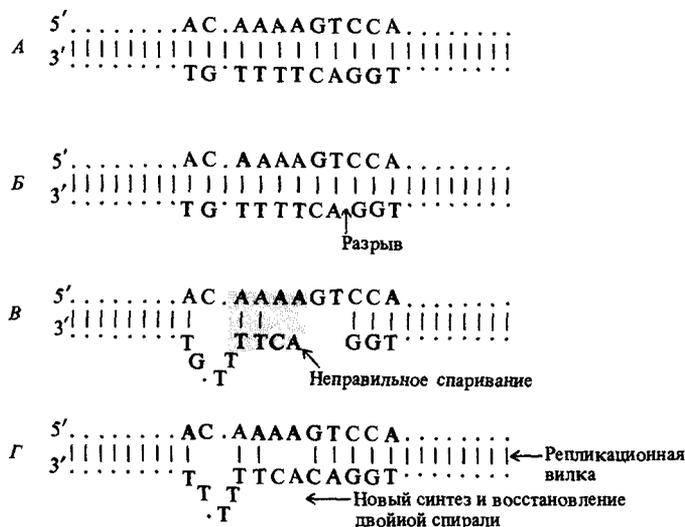


Рис. 20.11. Несколько модифицированная модель мутации сдвига рамки Стрейзингера. А. Исходная молекула ДНК. Б. Возникновение разрыва. В. Раскручивающий двойную спи-

раль белок вызывает расхождение цепей и их неправильное воссоединение. Г. Репаративный синтез заполняет брешь, возникшую на стадии В.

Большая часть изученных мутаций, вызывающих сдвиг рамки, обнаружена в последовательностях, которые состоят из одинаковых оснований или пар оснований (рис. 20.10). Джордж Стрейзингер предложил гипотезу возникновения мутаций со сдвигом рамки, в соответствии с которой они происходят в результате локальной диссоциации двойной спирали и последующего неправильного ее восстановления в участках, содержащих одинаковые основания (рис. 20.11). В соответствии с этой гипотезой действие мутагенов, сдвигающих рамки считывания, должно состоять в облегчении образования таких неправильно реассоциированных участков или в их стабилизации.

## Мутагенез и репарация

Прокариотические и эукариотические клетки реагируют на повреждение ДНК синтезом множества различных ферментов, которые обеспечивают жизнеспособность клетки и устраняют повреждения ДНК. Этот ответ, называемый SOS-репарацией, наиболее тщательно исследовали у *E. coli*, у которой, как известно, поврежденная ДНК активирует протеазу Rec A, а та в свою очередь инактивирует репрессор Lex A путем протеолиза (см. гл. 14). Инактивация этого репрессора приводит к индукции множества различных генов, участвующих в SOS-репарации.

Удивительным следствием включения системы SOS оказывается значительное увеличение частоты мутаций, несмотря на то что ДНК и так уже повреждена. Лучше всего это можно показать, инфицируя облученные и не облученные ультрафиолетом клетки *E. coli* частицами фага, не подвергавшимися действию ультрафиолетового излучения. Частота мутаций у потомства фагов, инфицировавших облученные клетки, по

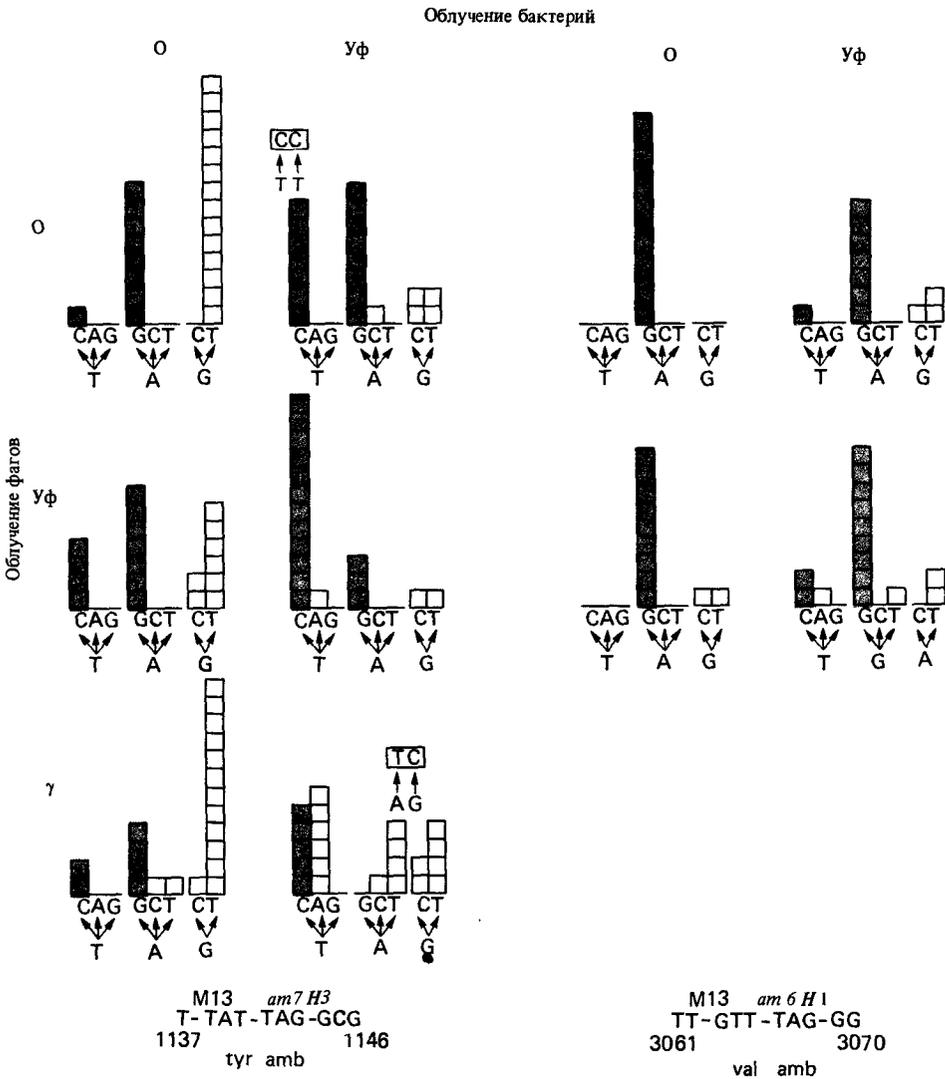


Рис. 20.12. Сравнение спонтанных и индуцированных ультрафиолетовым облучением мутационных изменений путем анализа нуклеотидной последовательности ревертантов двух *amber*-мутантов фага M13. Две мутантные последовательности изображены в нижней части рисунка. В опытах использовали фаги, облученные или ультрафиолетом или гамма-лучами или не подвергавшиеся облучению. Этими фагами инфицировали облученные или необлученные бактерии. На рисунке изображены спектры замен оснований, приво-

дившие к реверсии. Обратите внимание на то, что спектры спонтанных замен и замен, индуцированных ультрафиолетом, в трех положениях *amber*-кодона различны. Белыми квадратиками изображены транзиции, цветными – трансверсии. Обратите внимание на две тандемные замены: TT → CC и AG → TC. (По A. Brandenburger et al. Nature, 294, 180, 1981. Reprinted by permission. Copyright © 1981 – Macmillan Journals Limited.)

крайней мере на порядок выше, чем у инфицировавших необлученные клетки. В процессе SOS-репарации происходят как транзиции, так и трансверсии, и иногда смежные основания мутируют одновременно (рис. 20.12). У клеток, проявляющих SOS-ответ, была отмечена активность ДНК-полимеразы, вызывающая дополнительные мутации, и идентифицирован по меньшей мере один ген, а именно *umi C*, продукт которого необходим для индуцируемого системой SOS мутагенеза. Штаммы с инактивированным геном *umiC* не проявляют УФ-индуцированного мутагенеза, а их чувствительность к летальному действию ультрафиолета лишь несколько возрастает.

Селективное преимущество индуцируемых систем репарации повреждений ДНК очевидно, однако роль индуцируемой системы мутагенеза не столь ясна. Возможно, что некоторые типы повреждения ДНК могут устраняться, только если пожертвовать неизменностью последовательности оснований ради сохранения неповрежденным фосфодиэфирного скелета ДНК. С другой стороны, не исключено, что подвергнутая сильному воздействию бактериальная популяция теряет сравнительно немного вследствие увеличения частоты мутаций, однако возникающие при этом некоторые новые мутации могут оказаться полезными в изменившихся условиях.

## Частота мутаций

Мутации происходят редко. Так, например, вероятность того, что данная клетка *E. coli* мутирует от  $T1^S$  (чувствительность к фагу T1) к типу  $T1^R$  (устойчивость к фагу T1), очень мала. Когда вероятность каждого отдельно взятого события очень мала, а число испытаний, в которых может возникнуть событие, очень велико, то частота событий подчиняется *распределению Пуассона* (см. приложение П.IV).

Пуассоновское распределение можно использовать для оценки частоты мутаций за поколение ( $m$ ) от  $T1^S$  к  $T1^R$ . Для этого Сальвадор Луриа и Макс Дельбрюк приготовили 20 образцов бактериальной культуры, каждый из которых содержал в 0,2 мл питательной среды клетки *E. coli* типа  $T1^S$  в концентрации  $10^3$ /мл, образцы инкубировали до тех пор, пока титр клеток не достигал примерно  $10^9$ /мл. Для этого потребовалось около 20 генераций. В девяти из двадцати опытных культур было обнаружено различное количество клеток  $T1^R$ , в одиннадцати культурах клеток  $T1^R$  не было. Нулевой член пуассоновского распределения имеет вид

$$P_0 = e^{-mN},$$

где  $N$  число клеток в культуре (в данном случае  $0,2 \cdot 10^9 = 2 \cdot 10^8$ ) определяет вероятность того, что культура не содержит мутантных клеток. Логарифмируя, получаем

$$\ln p_0 = -mN, \quad m = -\ln p_0 / N.$$

Поскольку 11 культур не содержали клеток типа  $T1^R$ , то  $p_0 = 11/20 = 0,55$ . Следовательно,

$$m = \frac{-\ln 0,55}{2 \cdot 10^8} = \frac{0,598}{2 \cdot 10^8} = 3 \cdot 10^{-9}.$$

У бактерий и фагов оценивать частоту спонтанных мутаций довольно легко, поскольку в лабораторных условиях можно исследовать очень большие популяции. Измерение частоты мутаций у высших организмов затрудняется малочисленностью популяций, доступных изучению, и диплоидностью, скрывающей от учета рецессивные мутации. Наиболее тщательные исследования частоты мутаций в отдельных генах проводились на кукурузе и на дрозофиле. Как правило, наблюдавшиеся частоты мутаций низки, хотя некоторые гены явно превосходят по мутабельности остальные (табл. 20.2).

В большинстве исследований мутагенеза у высших организмов мутации отдельных генов не рассматриваются, поскольку они очень редки. Вместо этого оценивают частоту возникновения мутаций в хромосоме в целом. В 1927 г. Г. Мёллер разработал быстрый и простой способ выявления сцепленных с полом летальных мутаций у самцов дрозофилы. Сконструированная для этих исследований X-хромосома Мёллер-5 маркирована полудоминантным геном *Var* (*V*), влияющим на форму глаз,

**Таблица 20.2.** Частота возникновения мутаций в некоторых генах различных организмов

Организм и признак	Частота мутаций (на геном на поколение)
<i>Бактериофаг T2 (вирус)</i>	
Круг хозяев	$3 \cdot 10^{-9}$
Ингибирование лизиса	$1 \cdot 10^{-8}$
<i>Escherichia coli (бактерия)</i>	
Устойчивость к стрептомицину	$4 \cdot 10^{-10}$
Чувствительность к стрептомицину	$1 \cdot 10^{-9}$
Устойчивость к фагу T1	$3 \cdot 10^{-9}$
Сбраживание лактозы	$2 \cdot 10^{-7}$
<i>Salmonella typhimurium (бактерия)</i>	
Независимость от триптофана	$5 \cdot 10^{-8}$
<i>Chlamydomonas reinhardi (водоросль)</i>	
Устойчивость к стрептомицину	$1 \cdot 10^{-6}$
<i>Neurospora crassa (гриб)</i>	
Рост в отсутствие аденина	$4 \cdot 10^{-8}$
Рост в отсутствие инозитола	$8 \cdot 10^{-8}$
<i>Zea mays (кукуруза)</i>	
Морщинистые зерна	$1 \cdot 10^{-6}$
Фиолетовые зерна	$1 \cdot 10^{-5}$
<i>Drosophila melanogaster (плодовая мушка)</i>	
Электрофоретические варианты	$4 \cdot 10^{-6}$
Белые глаза	$4 \cdot 10^{-5}$
Желтое тело	$1 \cdot 10^{-4}$
<i>Mus musculus (мышь)</i>	
Коричневая окраска	$8 \cdot 10^{-6}$
Пегость	$3 \cdot 10^{-5}$
<i>Homo sapiens (человек)</i>	
Хорея Гентингтона	$1 \cdot 10^{-6}$
Аниридия (отсутствие радужной оболочки)	$5 \cdot 10^{-6}$
Ретинобластома (опухоль сетчатки)	$1 \cdot 10^{-5}$
Гемофилия А	$3 \cdot 10^{-5}$
Ахондроплазия (карликовость)	$4-8 \cdot 10^{-5}$
Нейрофиброматоз (опухоль нервной ткани)	$2 \cdot 10^{-4}$

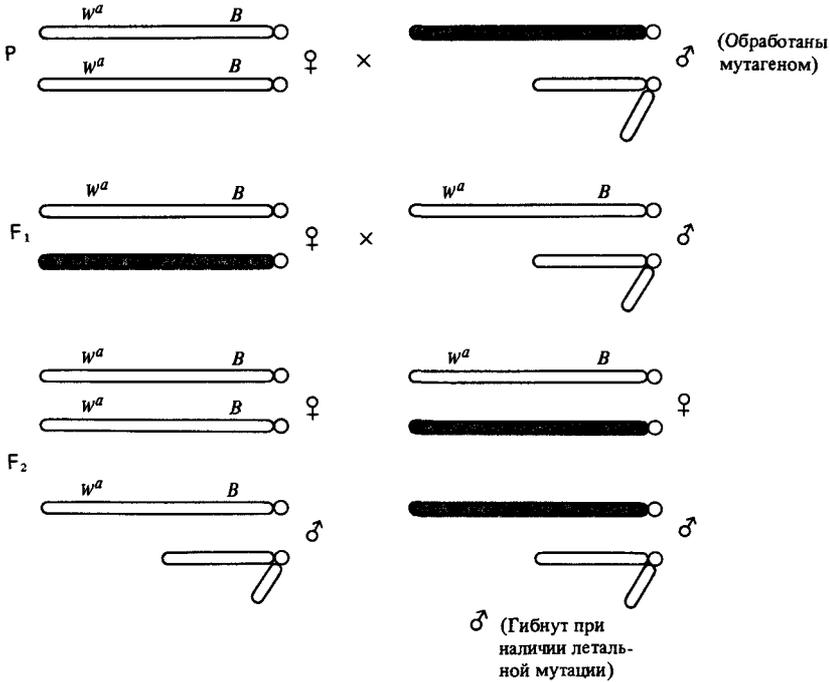


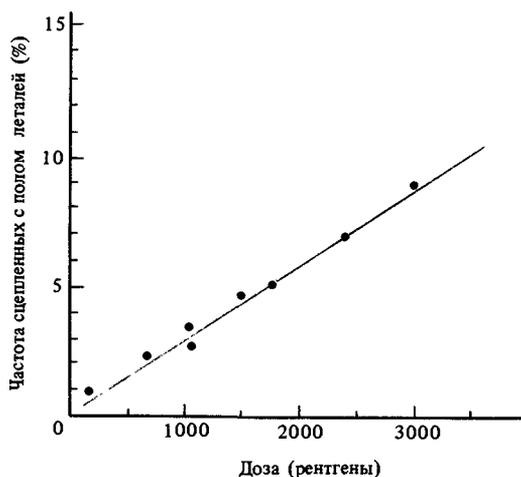
Рис. 20.13. Метод Мёллер-5 для выявления сцепленных с полом летальных мутаций у дрозофилы. Хромосома Мёллер-5 маркирована рецессивной мутацией  $w^a$ , доминантной

мутацией  $B$  и, кроме того, содержит инверсию, запирающую кроссинговер. Цветом выделена X-хромосома дикого типа, исследуемая на присутствие рецессивных мутаций.

и рецессивным геном *apricot* ( $w^a$ ), определяющим цвет глаз. Она содержит также инверсии, запирающие кроссинговер (см. гл. 21). Самки, гомозиготные по хромосоме Мёллер-5, скрещиваются с самцами дикого типа, спермии которых исследуются на предмет присутствия рецессивных летальных мутаций (рис. 20.13). Дочери от таких скрещиваний обладают одной хромосомой Мёллер-5 и одной исследуемой хромосомой; каждая из них скрещивается индивидуально в отдельной пробирке с самцом – носителем хромосомы Мёллер-5. Появление самцов дикого типа в поколении  $F_2$  свидетельствует о том, что в анализируемой хромосоме нет ни одной рецессивной гемизиготной летальной мутации. Напротив, отсутствие самцов дикого типа в потомстве указывает на то, что исследуемая хромосома содержит по меньшей мере одну вновь возникшую летальную мутацию. Пусть, например, в некотором эксперименте индивидуально скрещивали 6346 самок из поколения  $F_1$  и было обнаружено, что 8 из них – носители вновь возникших, сцепленных с полом леталей. Это означает, что спонтанная частота возникновения мутаций в хромосоме составляет 0,13%. Различные линии дрозофилы *D. melanogaster* характеризуются различной частотой возникновения спонтанных сцепленных с полом летальных мутаций от 0,08% до более чем 1%.

Изображенные на рис. 20.13 скрещивания позволяют «заготавливать впрок» для последующих исследований X-хромосомы, которые содер-

Рис. 20.14. При облучении рентгеновскими лучами частота сцепленных с полом летальных мутаций у дрозофилы растет прямо пропорционально дозе радиации.



жат вновь возникшие летальные мутации, поскольку носителями этих хромосом являются самки, гетерозиготные по Мёллер-5, а кроссинговер в X-хромосоме «заперт» инверсиями. Этот тип скрещиваний используется также для выявления рецессивных видимых мутаций и рецессивных мутаций, обуславливающих стерильность самок и самцов.

Метод Мёллер-5 оказался полезным для выявления мутагенности факторов. Мёллер первым показал, что частота возникновения мутаций сильно возрастает при облучении рентгеновскими лучами<sup>1</sup>. Он обнаружил это, наблюдая потомство самцов дикого типа, подвергнутых облучению перед скрещиванием с самками, гомозиготными по хромосоме Мёллер-5 (рис. 20.14). Вообще говоря, частота возникновения мутаций прямо пропорциональна дозе рентгеновского излучения, измеряемой в *рентгенах*. (За один рентген принимают дозу, приводящую к образованию  $2,08 \cdot 10^9$  пар ионов в кубическом сантиметре воздуха.) Рентгеновские лучи вызывают мутации опосредованно. Ионизация самой молекулы ДНК или ее непосредственного окружения приводит к повреждению ДНК; это повреждение может оказаться летальным, а может быть «залечено» (репарировано). Если при репарации последовательность нуклеотидов восстановится неточно, это приведет к мутации. Мутагенная активность химического соединения была впервые обнаружена тоже с помощью метода Мёллер-5. Во время первой мировой войны в качестве химического оружия применялся горчичный газ (иприт). В годы второй мировой войны было показано, что обработка самцов дрозофилы сравнительно малыми сублетальными дозами иприта сильно увеличивает частоту летальных мутаций в X-хромосоме (до 7,3%). В настоящее время метод Мёллер-5 широко используется при проверке на мутагенность химических соединений, загрязняющих окружающую среду.

<sup>1</sup> Мёллер описал мутагенное действие рентгеновских лучей на дрозофил в 1927 г. За два года до этого, в 1925 г., влияние рентгеновских лучей на мутагенез у низших грибов было открыто Г. А. Надсоном и Г. С. Филипповым. — *Прим. перев.*

## Дополнение 20.1. Система выявления мутагенов

Вновь возникающие мутации, как правило, вредны. Влияние новой мутации на жизнеспособность ее носителя может быть как едва заметным, так и катастрофическим. Вредные мутации, возникающие в человеческой популяции, усугубляют беды человечества.

В настоящее время ясно, что многие химические соединения, синтезированные для различных промышленных целей, мутагенны. Для того чтобы свести к минимуму воздействие мутагенных факторов на людей, необходимо уметь их быстро идентифицировать. Оказалось, что многие химические канцерогены вызывают мутации со сдвигом рамки сами по себе или преобразуются в клетке в формы, вызывающие такие мутации. В настоящее время активно обсуждается гипотеза, согласно которой канцерогены индуцируют мутации, которые и служат причиной образования злокачественных опухолей.

Брюс Эймс использовал хорошо изученные мутации, вызывающие сдвиг рамки в гене *his D* у *Salmonella typhimurium* (рис. 20.10), для оценки химических соединений на мутагенность и канцеро-

генность. Эта система оказалась более дешевой и оперативной, чем те, в которых используются лабораторные млекопитающие. В данном случае выясняют способность различных химических соединений индуцировать реверсии известных мутаций со сдвигом рамки к гену *his D* дикого типа. Проводится эта проверка довольно просто: ревертанты дикого типа образуют колонии на среде, в которой отсутствует гистидин. Тестерные штаммы более чувствительны к мутагенезу, если их клетки содержат мутации, инактивирующие систему эксцизионной репарации. Поскольку многие соединения проявляют мутагенную или канцерогенную активность лишь при активации ферментами млекопитающих, то область применения метода, использующего сальмонеллу, расширяется при добавлении в культуральную среду экстракта крысиной печени.

Для контроля химических соединений, используемых при консервировании пищевых продуктов, изготовлении косметических препаратов, соединений, придающих огнеупорность и т.п., широко применяют тестирование по Эймсу и метод Мёллер-5.

## Мутагенез и эволюция

Новые мутации представляют собой важнейший источник генетической изменчивости, служащей основой биологической эволюции. Мы можем задать вопросом, достаточна ли частота возникновения новых мутаций для создания необходимой генетической изменчивости. Частоты возникновения мутаций в отдельных генах малы (табл. 20.2), но генов в каждом организме много, а каждый вид представлен множеством особей. Когда организм или вид рассматриваются в целом, мутации уже оказываются не редким, а вполне обычным событием.

Предположим, что геном человека насчитывает 100 тыс. пар генов, а геном дрозофилы — 10 тыс. пар, предположим также, что средняя частота мутаций на один ген за поколение составляет  $10^{-5}$ . Тогда среднее число мутаций, возникающих в одном поколении, можно оценить следующим образом:  $(2 \cdot 10^5 \text{ генов}) \cdot (10^{-5} \text{ мутаций на ген}) = 2 \text{ мутации на зиготу человека, или } (2 \cdot 10^4 \cdot 10^{-5}) = 0,2 \text{ мутации на зиготу дрозофилы.}$

На земле живет около  $4 \cdot 10^9$  людей. Если у каждого человека возникает по 2 мутации, то общее число новых мутаций у ныне живущего на-

селения земного шара составляет  $8 \cdot 10^9$ . У насекомых среднее число особей одного вида равно примерно  $1,2 \cdot 10^8$ . Если считать, что у каждого насекомого в среднем появится 0,2 новых мутаций, то у вида в целом возникнет около  $2,4 \cdot 10^7$  новых мутаций за поколение. Виды других типов организмов, в том числе и позвоночных, могут быть менее многочисленны, чем виды насекомых, но даже у них число новых мутаций, в каждом поколении, довольно велико.

Когда рассматривается вид в целом, то в каждом поколении, даже в отдельно взятых локусах, возникает довольно много мутаций. Если средняя частота появления мутаций на ген на поколение равна  $10^{-5}$ , то в среднем на каждый локус человека, рассматриваемого как биологический вид, приходится около 80 000 новых, неизученных мутаций за одно поколение в каждом локусе ( $4 \cdot 10^9$  людей  $\times$  2 гена в локусе  $\times$   $10^{-5}$  мутаций на ген). У среднего по численности вида насекомых число мутаций, возникающих в каждом локусе за поколение, может составлять около 2 400. Вот почему не удивительно, что разные виды и различные популяции одного вида приспособлены к конкретным условиям. Например, в районах активного применения инсектицида ДДТ у многих видов насекомых эволюционно возникла устойчивость к нему. В гл. 22 мы увидим, что природные популяции обладают большим запасом генетической изменчивости, накопленной за счет мутаций, возникших в предшествовавших поколениях. Но даже если у вида в данный момент не оказывается аллеля, необходимого для адаптации к новым условиям, такой аллель вполне может скоро появиться в результате мутации. Потенциальные возможности мутационного процесса в создании новой изменчивости огромны.

## Мутации как случайный процесс

Часто мутации характеризуют как редкие случайные, ненаправленные события. Эти термины используют как синонимы, но существует по крайней мере три различных смысла, которые могут вкладываться в эти слова:

1. Мутации представляют собой редкие случайные события, прежде всего в том смысле, что они являются редкими исключениями в нормальном регулярном процессе репликации ДНК, при котором обычно происходит точное копирование наследственной информации, закодированной в последовательности нуклеотидов.
2. Мутации – это редкие, случайные события также и потому, что невозможно узнать, возникнет ли мутация в данном гене в конкретной клетке или в конкретном поколении. Мы не можем предсказать в отношении определенного генного локуса, в каком из организмов возникнет новая мутация, а в каком – нет; мы не можем также предсказать, какой из генов подвергнется мутации в данном организме. Однако это не означает, что в мутационном процессе не существует никаких закономерностей. Закономерности характерны для тех стохастических процессов, которым можно приписать определенные вероятности. Существует определенная вероятность (хотя мы можем ее и не знать) того, что данный ген мутирует в некий определенный другой (см. табл. 20.2), и существует также определен-

ная вероятность того, что в популяции определенного размера возникнет новая мутация.

Из этого не следует, однако, что возникновение любой мутации одинаково вероятно. Например, различны вероятности возникновения транзиций и трансверсий, а вероятность замен оснований отлична от вероятностей мутации со сдвигом рамки.

3. Мутации – это редкие, случайные и ненаправленные события и еще в одном смысле, очень важном для эволюции. Они не обязательно адаптивны, т.е. не обязательно увеличивают приспособленность организма к условиям его обитания.

У человека известны мутации около 2,5 тыс. генных локусов. Большая часть этих мутаций приводит к различным нарушениям нормального развития от едва заметных до летальных. Мутантные гены могут быть летальными или вызывать стерильность, могут также понижать жизнеспособность. Такие мутации хорошо известны у многих организмов. Например, в природных популяциях дрозофилы около 20% или даже более всех хромосом несут по крайней мере по одной мутации, летальной в гомозиготном состоянии. Летальные и другие мутации могут проявляться на разных стадиях развития, начиная с раннего эмбриогенеза и далее на протяжении всей жизни особи. Они могут затрагивать различные ткани, системы органов, особенности поведения или метаболические процессы.

Таким образом, даже беглый перечень особенностей большинства мутаций, наблюдаемых у человека, и у других хорошо известных видов, таких, как дрозофила, обнаруживает их неадаптивный характер. Мутации возникают не для того, чтобы обеспечить лучшую приспособленность организмов к условиям их обитания. Этот факт, уже давно очевидный генетикам, изучающим высшие организмы, не признавался бактериологами до конца 40-х годов. Большинство ученых, изучавших мутации бактерий, считали, что мутации происходят в бактериальных популяциях в ответ на возникновение новых селективных условий. Например, когда в чашку Петри со средой, содержащей пенициллин, высевают чувствительные к пенициллину бактерии, на поверхности агара появляется несколько устойчивых к этому антибиотику колоний, причем их устойчивость наследуется. Данный факт объясняли тем, что устойчивость к пенициллину индуцируется самим пенициллином. Методология, применявшаяся бактериологами, когда они использовали селективные среды для выделения мутантных штаммов, не позволяла ответить на вопрос, отбираются ли при этом мутанты, уже ранее существовавшие в популяции, или само их возникновение индуцируется фактором отбора. Мало того, некоторые микробиологи вообще подвергали сомнению факт существования генов в бактериях! По их мнению, отбираемые колонии могут состоять из бактерий, приобретших новое физиологическое состояние, позволяющее им приспособиться к жизни в новых условиях. Фактически такие взгляды тормозили признание идеи о том, что ДНК представляет собой наследственное вещество, хотя на это однозначно указывала трансформирующая активность ДНК, выделенной из пневмококка (см. гл. 4).

Спонтанная природа мутаций и неадаптивность были признаны все-

**Таблица 20.3.** Флуктуационный тест на спонтанную природу устойчивых к фагу T1 мутантов *E. coli*. (По S.E. Luria и M. Delbrück, 1943, *Genetics*, 28, 491).

Индивидуальные культуры		Выборки из массовой культуры	
№ культуры	Число бактерий T1 <sup>R</sup>	№ пробы	Число бактерий T1 <sup>R</sup>
1	1	1	14
2	0	2	15
3	3	3	13
4	0	4	21
5	0	5	15
6	5	6	14
7	0	7	26
8	5	8	16
9	0	9	20
10	6	10	13
11	107		
12	0		
13	0		
14	0		
15	1		
16	0		
17	0		
18	64		
19	0		
20	35		
Среднее ( $\bar{n}$ )	11,4		16,7
Дисперсия	694		15
Дисперсия/( $\bar{n}$ )	61		0,9

ми благодаря работе Луриа и Дельбрюка, изучивших возникновение у *E. coli* мутаций устойчивости к фагу T1. В их эксперименте, получившем название флуктуационного теста, сравнивалось число T1<sup>R</sup>-мутантов, возникающих в «маленьких» культурах T1<sup>S</sup>-клеток, с числом мутантов в «большой» культуре (табл. 20.3). Эта работа опубликованная в 1943 г., ознаменовала рождение бактериальной генетики. Суть опыта заключалась в следующем. В 20 маленьких пробирок («маленькие» культуры) вносили по 0,2 мл суспензии бактериальных клеток T1<sup>S</sup> и инкубировали на качалке до тех пор, пока титр суспензии не достигал 10<sup>9</sup> клеток в 1 мл. Одновременно в большой пробирке («большая» культура) суспензию тех же клеток выращивали примерно до той же плотности. Затем содержимое каждой маленькой пробирки высевали на чашку, зараженную фагом T1, и подсчитывали число T1<sup>R</sup>-колоний. Бактериальную суспензию из большой пробирки рассеивали (по 0,2 мл) на чашки с фагом T1 и затем подсчитывали число T1<sup>R</sup>-колоний (табл. 20.3). При такой постановке опыта в обоих вариантах на каждую чашку попадало по 2 · 10<sup>8</sup> клеток (0,2 мл · 10<sup>9</sup> клеток/мл), так что число фагоустойчивых колоний, образовавшихся на каждой чашке, зависело лишь от того, взяты ли эти клетки из маленьких пробирок или из большой. При посеве 11 из 20 культур из маленьких пробирок T1<sup>R</sup>-колоний не обнаружено, а в тех 9 культурах, где колонии возникли, число их

сильно варьировало: от одной до 107. Напротив, все пробы, взятые из большой культуры, дали примерно по одинаковому числу фагоустойчивых колоний (в среднем 16,7).

Если бы  $T1^R$ -колонии возникали в результате действия фага T1 на чувствительные клетки (то есть каждая клетка обладала некоторой малой вероятностью превратиться под действием фага T1 в  $T1^R$ -клетку), то все чашки должны были бы содержать одинаковое число  $T1^R$ -колоний. Оказалось, однако, что количество устойчивых колоний сильно зависит от объема, в котором культивировались клетки, а это свидетельствует о том, что клетки  $T1^R$  возникли до посева на чашки и, следовательно, независимо от действия на них фага T1.

Вывод, к которому пришли Лурия и Дельбрюк, состоял в том, что  $T1^R$ -клетки возникли спонтанно в отсутствие селективного фактора (фага T1). Этот вывод основывался на статистических аргументах — большей изменчивости числа  $T1^R$  колоний среди чашек, засеянных клетками из малых пробирок, по сравнению с теми, на которые высевали пробы большой пробирки. Прямое доказательство спонтанной природы  $T1^R$ -клеток были получены Джошуа Ледерберг и Эстер Ледерберг в 1952 г. (см. рис. 8.1). Около  $10^7$  клеток чувствительного к фагу T1 штамма *E. coli* высевали на чашку с питательной средой и культивировали в течение нескольких часов до появления бактериальных колоний. Эти колонии перепечатывали на бархат, а с него на 3 чашки, предварительно засеянные фагом T1 (рис. 20.15). Тот факт, что  $T1^R$ -колонии появлялись на всех трех чашках в одних и тех же точках, указывал на то, что эти колонии происходят от конкретных колоний на исходной чашке и что фагоустойчивость возникла до контакта с этим фагом. Если бы появление  $T1^R$ -колоний было индуцировано фагом T1, то такие колонии располагались бы на разных чашках в разных точках. Этот эксперимент окончательно убедил биологов в том, что бактерии содержат спонтанно мутирующие гены, подобно всем другим организмам.

## Дополнение 20.2. Случайность мутаций и число генов

Случайность возникновения спонтанных и индуцированных мутаций может дать способ оценки числа потенциально мутирующих единиц в геноме, т.е. числа генов. Число потенциально летальных групп комплементации (т.е. жизненно важных функций) в X-хромосоме *D. melanogaster* — между 950 и 1000. Это число находится в замечательном соответствии с количеством полос, насчитываемом в политейной X-хромосоме дрозофилы (1012). Однако, по-видимому, это всего лишь совпадение, поскольку взаимно однозначное соответствие между генами и полосами не доказано и, кроме того, в X-хромосоме заведомо существуют гены, не кодирующие жизненно

важные функции, мутации которых, следовательно, не летальны.

Можно также оценить число генов, связанных с определенной функцией. В таблице 20.4 представлено распределение сцепленных с полом мутаций женской стерильности, индуцируемых у *D. melanogaster* этилметансульфонатом; число мутаций в каждом цистроне определялось комплементационным анализом. В таблицу включены мутации, обуславливающие появление яиц, из которых личинки не вылупляются. Следовательно, это мутации, летальность которых определяется скорее генотипом матери, а не генотипом зародыша.

Таблица 20.4. Частотное распределение мутаций женской стерильности в X-хромосоме *Drosophila melanogaster*

Число мутаций в цистроне	Число цистронов	Число мутаций
1	30	30
2	12	24
3	5	15
4	3	12
5	4	20
6	1	6
7	1	7
8	1	8
9	1	9
15	1	15
Итого 59		146

В табл. 20.4 включены 30 цистронов, для которых известно по одной мутации, 12 цистронов с двумя мутациями в каждом и т.д. В целом распределение числа мутаций, приходящихся на один цистрон, совпадает с пуассоновским распределением, если не считать того, что цистронов с большим числом мутаций оказывается больше, чем следовало бы ожидать. В частности, есть цистрон, для которого известно 15 мутаций. Такие горячие точки — редкие исключения. Одна из возможных причин их существования обсуждается в этой главе.

Если исключить из рассмотрения горячую точку с 15 мутациями, то табл. 20.4 содержит 131 мутацию женской стерильности. Среднее число мутаций на мутабельный цистрон, следовательно, составляет

$$x = \frac{131}{N}, \quad (1)$$

где  $N$  — число цистронов в X-хромосоме, содержащих мутации женской стерильности (материнского летального эффекта), т.е. число, которое мы хотим оценить.

Первый и второй члены пуассоновского распределения (см. приложение П.ИV), т.е. число цистронов, в которых происходит только одна и только две мутации соответственно, задаются выражениями:

$$p_1 = xe^{-x};$$

$$p_2 = \frac{x^2}{2} e^{-x}.$$

Поделив  $p_2$  на  $p_1$ , получаем

$$\frac{p_2}{p_1} = \frac{x^2 e^{-x}}{2xe^{-x}} = \frac{x}{2}.$$

Используя данные табл. 20.4, имеем

$$\frac{p_2}{p_1} = \frac{12/N}{30/N} = 0,4,$$

откуда

$$x/2 = 0,4, \text{ или } x = 0,8.$$

Подставляя это значение в уравнение (1), окончательно получаем

$$0,8 = \frac{131}{N}, \text{ или } N = 164.$$

Следовательно, в X-хромосоме существует около 160 цистронов, работа которых существенна для жизнеспособности яиц, хотя в использованной таблице было идентифицировано всего лишь 59 мутабельных цистронов. Ясно, что для определения всех 160 цистронов по происходящим в них мутациям потребовалось бы обследовать много больше потенциально мутантных X-хромосом, чем те 6 тысяч, на основании изучения которых была построена табл. 20.4.

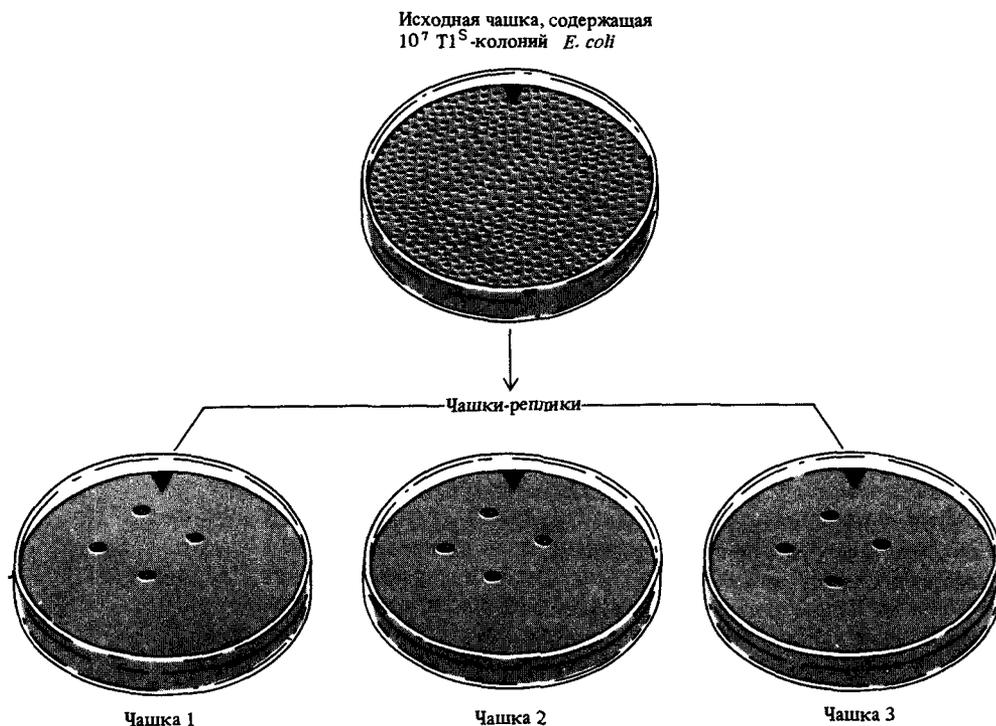


Рис. 20.15. Доказательство спонтанного возникновения  $T1^R$ -мутантов в популяции клеток  $T1^S$ .  $10^7$  клеток *E. coli*, чувствительных к фагу  $T1$ , высевают на чашку Петри с питательной средой и инкубируют до появления на поверхности агара мелких колоний. Выросшие колонии, никогда до этого не на-

ходившиеся в контакте с фагом, перепечатаются на три другие чашки, зараженные фагом  $T1$ . На всех трех чашках в одних и тех же местах появляются колонии устойчивых к фагу  $T1$  клеток, что указывает на их присутствие в исходной чашке.

## Мутации и адаптация

Мутации возникают независимо от того, полезны они или вредны для своих носителей. Более того, вновь возникающие мутации гораздо чаще бывают вредными, чем полезными. Легко понять, почему иначе и быть не может. Присутствующие в популяции гены подвержены действию естественного отбора, следовательно, аллели, более или менее часто встречающиеся в популяции, адаптивны: они именно потому широко распространены, что являются селективно предпочтительными. Любая вновь возникшая мутация скорее всего уже встречалась в истории популяции, и если такая мутация не распространилась в популяции, то это произошло потому, что она элиминируется естественным отбором или поддерживается им при низкой частоте, поскольку оказывает вредное воздействие на организм.

Важно отдавать себе отчет в том, что мутации полезны или вредны не сами по себе, но лишь в некоторых определенных условиях существования. Мутация, увеличивающая плотность волосяного покрова,

может быть адаптивна в популяции млекопитающих Аляски, но скорее всего будет подвержена отрицательному отбору в популяции Флориды. Усиление пигментации может быть полезно людям в тропической Африке, где темная кожа защищает от ультрафиолетового излучения Солнца, но не в Скандинавии, где светлая кожа благоприятствует индуцируемому солнечным светом синтезу витамина D.

Адаптивная ценность мутаций ауксотрофности и устойчивости микроорганизмов к различным препаратам полностью определяется условиями их обитания.

Ауксотрофы способны к росту на обогащенной среде, но не могут развиваться на минимальной среде. Мутации, вызывающие устойчивость к стрептомицину, полезны бактериям лишь в присутствии стрептомицина. Хорошо изученным примером зависимости адаптивных свойств высших организмов от условий обитания могут служить температурочувствительные летальные мутации у дрозофилы. При температурах ниже определенной критической гомозиготные по этим аллелям мухи живут и размножаются более или менее нормально, но при повышении температуры эти мухи погибают, тогда как мухи дикого типа способны нормально существовать.

Поскольку адаптивность мутаций зависит от условий существования, вероятность того, что вновь возникшая мутация увеличит приспособленность особи, выше у организмов, осваивающих новое местообитание, и в случаях, когда изменившиеся условия обитания предъявляют популяции новые требования. В этих случаях приспособленность популяции ниже оптимальной, и новым мутациям предоставляется больше возможностей оказаться адаптивными. Эволюционная летопись свидетельствует о том, что крупные эволюционные изменения, такие, как возникновение наземных позвоночных, часто были связаны с освоением новых мест обитания.

## Литература

- Ames B. N., Durston W. E., Yamasaki E., Lee F. D. (1973). Carcinogens are mutagens: a simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **70**, 2281–2285.
- Ames B. N., McCann J., Yamasaki E. (1975). Methods for detecting carcinogens and mutagens with the *Salmonella*/mammalian-microsome mutagenicity test, Mut. Res., **31**, 347–364.
- Coulondre C., Miller J. H., Faraburgh P. J., Gilbert W. (1978). Molecular basis of base substitution hotspots in *Escherichia coli*, Nature, **274**, 775–780.
- Drake J. W., 1970. The Molecular Basis of Mutation, Holden-Day, San Francisco.
- Fersht A. R., Knill-Jones J. W. (1981). DNA polymerase accuracy and spontaneous mutation rates: frequencies of purine-purine, purine-pyrimidine, and pyrimidine-pyrimidine mismatches during DNA replication, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **78**, 4251–4255.
- Lindahl T. (1974). An N-glycosidase from *Escherichia coli* that releases free uracil from DNA containing deaminated cytosine residues, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **71**, 3649–3653.
- Little J. W., Mount D. W. (1982). The SOS-Regulatory System of *Escherichia coli*, Cell, **29**, 11–22.
- Livneh Z., Elad D., Sperling J. (1979). Enzymatic insertion of purine bases into depurinated DNA in vitro, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **76**, 1089–1093.
- Luria S. E., Delbrück M. (1943). Mutations of bacteria from virus sensitivity to virus resistance, Genetics, **28**, 491–511.
- Miller J. H., Coulondre C., Faraburgh P. J. (1978). Correlation of nonsense sites in the *lac I* gene with specific codons in the nucleotide sequence, Nature, **274**, 770–775.

Mohler J. D., 1977. Developmental genetics of the *Drosophila* egg. I. Identification of 59 sex-linked cistrons with maternal effects on embryonic development, *Genetics*, **85**, 259–272.

Tye B.-K., Lehman I. R. (1977). Excision repair of uracil incorporated in DNA as a result of a defect in dUTPase, *J. Mol. Biol.*, **117**, 293–306.

## Ключевые слова и понятия

Генная мутация  
Горячая точка  
Замена пар оснований  
Метод Мёллер-5  
Мутация  
Мутация со сдвигом рамки считывания

Распределение Пуассона  
Таутомеризация  
Транзиция  
Трансверсия  
Флуктуационный тест  
SOS-ответ

## Задачи

**20.1.** Что бы было, если бы Ледеберг искили доказательства спонтанного возникновения устойчивости бактериальных клеток к фагам, исследуя устойчивость не к фагу T1, а к фагу  $\lambda$ ? К каким выводам относительно мутаций фагоустойчивости они могли бы прийти?

**20.2.** Следующая последовательность оснований представляет собой часть структурного гена:

3' TACAAG

5' ATGTTT

а) Какие две мутации этого гена может индуцировать гидроксилламин? Выпишите последовательности оснований двух мутантных генов.

б) Под действием каких мутагенов могут ревертировать эти мутантные гены к дикому типу?

в) Если РНК-полимераза в качестве матрицы использует верхнюю цепь, то каковы будут последовательности аминокислот, кодируемые геном дикого типа и мутантными генами? (Проверьте, что вы правильно определили конечную аминокислоту в каждой последовательности).

**20.3.** В экспериментах по получению новых индуцированных мутаций определенных генов в поколении  $F_1$  часто можно наблюдать мозаицизм. В одном из

экспериментов в корм самцам дрозофилы добавляли алкилирующий мутаген ЭМС (этилметансульфонат), а затем обработанных таким образом самцов скрещивали с самками, содержащими в кариотипе сцепленные X-хромосомы, с тем, чтобы выявить индуцированные рецессивные видимые мутации. При этом в поколении  $F_1$  у некоторых самцов части тела (но не все тело) имели мутантный фенотип. Например, у носителя вновь возникшей мутации щетинок *singed* некоторые щетинок могли быть мутантными, тогда как другие – нормальными. Кроме того, мутация не всегда передавалась потомству мозаичного самца. Объясните это явление.

**20.4.** Пенициллин убивает лишь растущие бактериальные клетки. Они влияют на синтез клеточной оболочки, и по мере роста бактериальной клетки стенка постепенно ослабевает и наконец разрывается, что приводит к гибели бактерии. Пенициллин часто используют для увеличения частоты ауксотрофных мутантов в мутагенизированной популяции клеток *E. coli*. Опишите, как этого можно добиться.

**20.5.** Рассчитанное по данным табл. 20.4 среднее значение числа мутаций на один мутабельный цистрон составляет  $x = 0,8$ . Какова частота возник-

новения индуцированных ЭМС мутаций в среднем на цистрон?

**20.6.** Используя формулы для последовательных членов распределения Пуассона, рассчитайте, исходя из полученного по данным табл. 20.4 значения  $x = 0.8$ , число цистронов, в которых следует ожидать 0, 1, 2, ... 9 мутаций. Какой вывод можно сделать из расхождения между теоретически ожидаемыми и наблюдавшимися в эксперименте значениями?

**20.7.** Кроме метода, описанного в дополнении 20.2, существуют и другие, позволяющие оценить число мутабельных локусов, используя данные табл. 20.4. В одном из методов используется лишь значение члена  $p_1$  и общее число мутаций (131).

Так как  $x = 131/N$  и  $p_1 = 30/N$ ,

$$p_1 = xe^{-x} = \frac{131}{N} e^{-131/N} = 30/N,$$

$$e^{-131/N} = 30/131 = 0,229,$$

$$131/N = -\ln 0,229 = 1,474,$$

$$N = 131/1,474 \approx 89.$$

Если распределение мутаций хорошо соответствует распределению Пуассона, мутабельность локусов лучше всего оценивать методом *максимального подобия*, который приводит к следующему уравнению:

$$M(e^x - 1) - Cxe^x = 0,$$

где  $M$  — общее число наблюдавшихся мутаций (131), а  $C$  — число цистронов, в которых наблюдались мутации (58). (Напомним, что цистрон с 15 мутациями мы исключили из рассмотрения, так как он

представляет собой горячую точку.) Решая уравнение на основе данных таблицы 20.4, получаем

$$x = 1,931$$

и, следовательно,  $N \approx 68$ .

Используя каждое из этих двух новых значений  $x$  (1,474 и 1,931), рассчитайте теоретически ожидаемые значения числа цистронов с 0, 1, 2 ... 9 мутациями и сравните эти значения с реально наблюдавшимися и представленными в табл. 20.4. Подтверждают ли эти сравнения вывод, к которому вы пришли, решая задачу 20.6? Основываясь на проведенном рассмотрении, не считаете ли вы более разумным в этом случае при оценке числа мутабельных цистронов использовать не метод максимального подобия, а лишь два первых члена пуассоновского распределения (как это сделано в дополнении 20.2)?

**20.8.** Аллен Ширн и его сотрудники отбирали возрастоспецифические летальные мутации дрозофилы, точнее, рецессивные летали, обуславливающие гибель в конце третьего личиночного возраста или сразу после окукливания. 35 таких мутаций, индуцированных в третьей хромосоме сдвигающим рамку считывания мутагеном  $ICR = 170$ , после постановки теста на комплементацию отнесены к 38 группам комплементации. В 31 группе было зарегистрировано по одной мутации и в двух группах — по две мутации. Используя распределение Пуассона, оцените общее число групп комплементации в третьей аутосоме, нормальное функционирование которых необходимо для достижения в процессе развития стадии зрелой куколки.

## Хромосомные мутации

Различные клетки одного организма и различные особи одного вида обладают, как правило, одинаковым числом хромосом, за исключением гамет, в которых вдвое меньше хромосом, нежели в соматических клетках. Кроме того, число гомологичных хромосом и порядок генов в них также, как правило, совпадают в различных клетках и у разных представителей одного вида. Однако число хромосом, их размер и организация у разных видов сильно варьируют. Гаплоидный геном большинства животных содержит около  $2 \cdot 10^9$  п. н. (пар нуклеотидов); у некоторых насекомых и примитивных хордовых это число составляет лишь около  $10^8$ , тогда как у некоторых амфибий, напротив, достигает  $10^{11}$  п. н. на одно ядро. Количество ДНК в клетках растений колеблется в еще более широких пределах. ДНК входит в состав хромосом, число которых может сильно варьировать: в клетках нематоды *Parascaris univalens* содержится лишь по одной паре хромосом, тогда как у бабочки *Lysandra atlantica* число хромосом составляет примерно 220, а у папоротника *Ophioglossum reticulatum* превышает 600. Количество хромосом в клетках некоторых других видов приведено в табл. 1.1, из которой видно, что они могут сильно различаться даже у близкородственных организмов. Так, число хромосом у различных видов млекопитающих может варьировать весьма значительно: у опоссума их 11, а у собак—39.

В процессе эволюции организма изменяться может не только число и величина хромосом, но и их организация: отдельные участки хромосом могут менять свое расположение внутри хромосомы и даже переходить от одних хромосом к другим. Изменения в числе, размере и организации хромосом называют *хромосомными мутациями, перестройками* или *абберациями*.

## Классификация хромосомных перестроек

Хромосомные мутации можно классифицировать следующим образом:

**А. Изменения в структуре хромосом.** Такие изменения могут затрагивать число генов в хромосомах (делеции и дупликации; рис. 21.1) и локализацию генов в хромосомах (инверсии и транслокации; рис. 21.2).

1. **Делеция**, или нехватка. Утрачен участок хромосомы.
2. **Дупликация**, или удвоение. Один из участков хромосомы представлен в хромосомном наборе более одного раза.

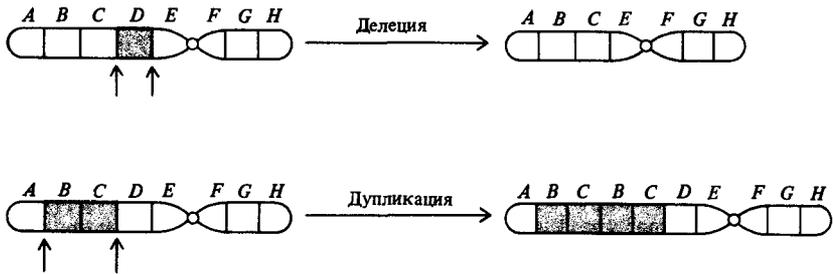


Рис. 21.1. Делеция – это нехватка некоторого участка хромосомы. Дупликация – удвоение участка хромосомы.

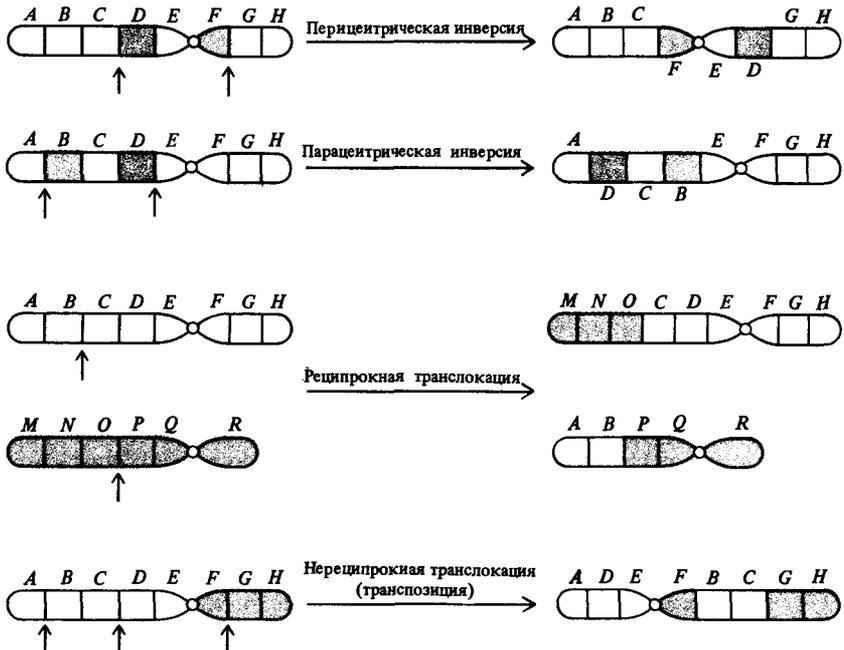


Рис. 21.2. Инверсия и транслокация – хромосомные перестройки, изменяющие расположение генов в хромосомах.

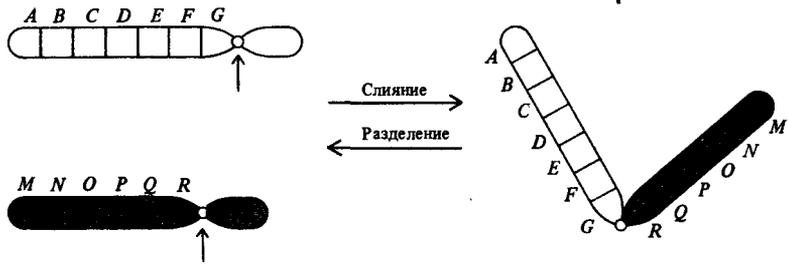


Рис. 21.3. Центрическое слияние происходит при соединении центромёр двух негомологичных хромосом с образованием одной метацентрической хромосомы. Центрическое разделение – перестройка, обратная слиянию: одна метацентрическая хромосома расщепляется на две телоцентрические.

3. **Инверсия.** В одном из участков хромосомы гены расположены в последовательности, обратной по сравнению с нормальной. Инвертированный участок хромосомы может включать или не включать центромёру; в первом случае инверсия называется *перичентрической* (т.е. охватывающей центромёру), а во втором – *парацентрической* (т.е. «околоцентромёрной»).

4. **Транслокация.** Изменено положение какого-либо участка хромосомы в хромосомном наборе. К наиболее распространенному типу транслокаций относятся *реципрокные*, при которых происходит обмен участками между двумя негомологичными хромосомами. Участок хромосомы может также изменять свое положение и без реципрокного обмена, оставаясь в той же хромосоме или включаясь в какую-то другую. Транслокации такого типа иногда называют *транспозициями*.

**Б. Изменения в числе хромосом.** При изменениях такого рода в одних случаях (слияния и разрывы; рис. 21.3) общее количество наследственного материала остается неизменным, а в других (анеуплоидия, моноплоидия и полиплоидия; рис. 21.4) – изменяется.

1. **Центрическое слияние.** Две негомологичные хромосомы сливаются в одну.

2. **Центрическое разделение.** Одна хромосома делится на две, при этом должна образоваться новая центромёра, в противном случае хромосома без центромёры утрачивается при клеточном делении.

3. **Анеуплоидия.** В нормальном хромосомном наборе либо отсутствует одна или более хромосом, либо присутствует одна или более добавочных хромосом. Термины «нуллисомик» и «моносомик» относятся к организмам, содержащим соответственно на одну пару хромосом и на одну хромосому меньше нормы. Термины *трисомик*, *тетрасомик* и т.д. означают, что в хромосомном наборе присутствуют соответственно одна, две и т.д. лишние хромосомы.

4. **Моноплоидия и полиплоидия.** Число наборов негомологичных хромосом отличается от двух. Большинство эукариотических организмов *диплоидны*, т.е. несут по два набора негомологичных хромосом в каждой соматической клетке и по одному набору – в гаметах. Наряду с этим есть организмы, которые в норме *моноплоидны*, т.е. содержат по одному набору хромосом. У некоторых общественных насекомых существуют как моноплоидные, так и диплоидные особи. Например, у пчел самцы моноплоидны и развиваются из неоплодотворенных яиц, а самки

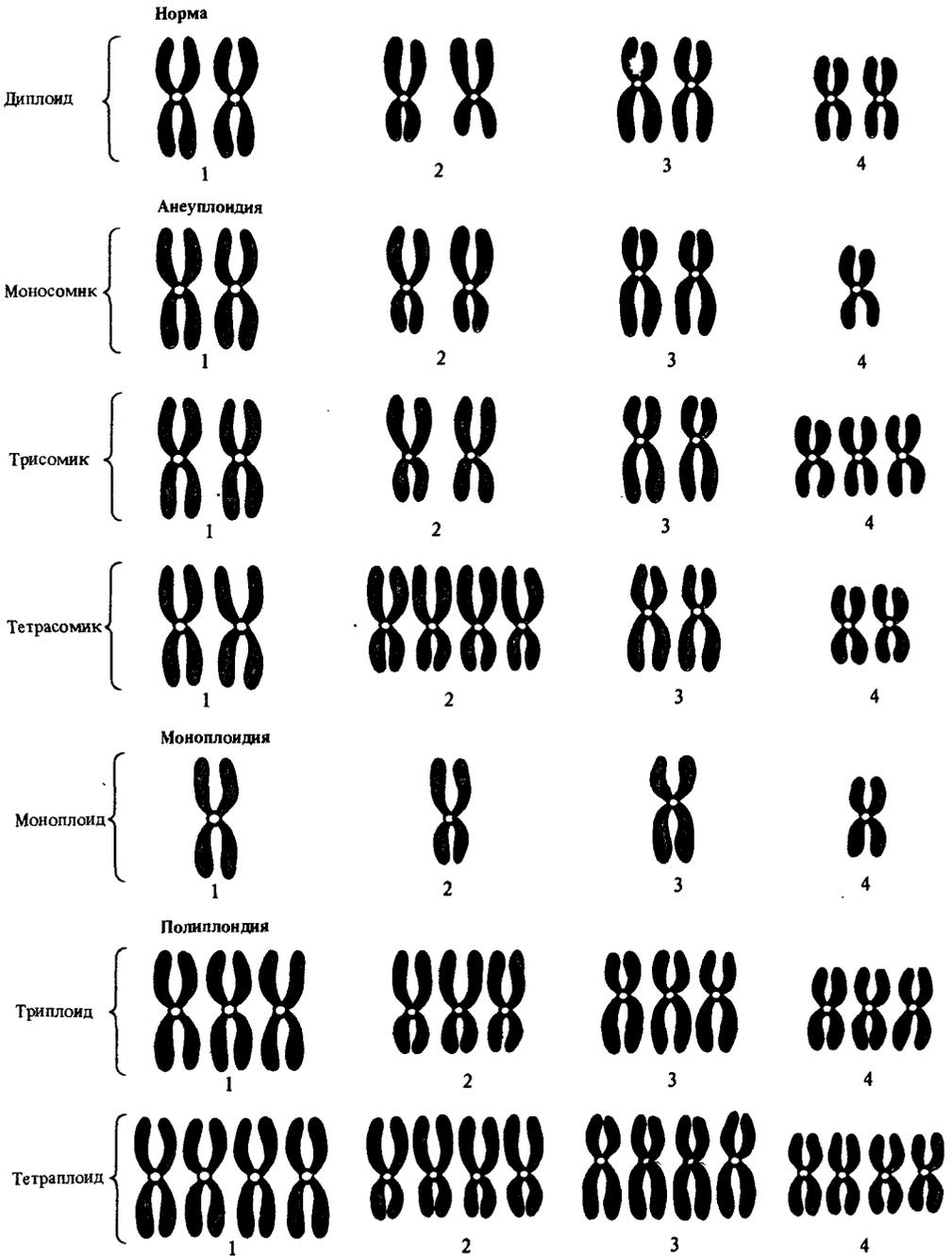


Рис. 21.4. Анеуплоидией называется ситуация, когда в хромосомном наборе одна или несколько хромосом отсутствуют, либо, наоборот, присутствуют лишние. Моноплоидией называется наличие в клетке лишь одного набора хромосом, полиплоидией – более двух наборов.

диплоидны и развиваются из оплодотворенных яиц. Моноплоидия иногда называется также *гаплоидией*, хотя этот термин лучше сохранить для обозначения хромосомного набора гамет, который у полиплоидов содержит более одного моноплоидного набора. *Полиплоидные* организмы имеют более двух наборов негомологичных хромосом; организм называют триплоидным, если он несет три набора хромосом, тетраплоидным, если он несет четыре набора, и т. д. Наиболее распространены полиплоидные организмы, у которых число хромосомных наборов в клетке кратно двум: тетраплоиды, гексаплоиды и октоплоиды, содержащие соответственно четыре, шесть и восемь хромосомных наборов. Полиплоидия очень распространена в некоторых группах растений, но редко встречается у животных.

## Делеции

*Делецией*, или нехваткой, называется потеря некоторого участка хромосомы. Именно делеция была первым примером хромосомной перестройки, обнаруженным в 1917 г. Бриджесом с помощью генетического анализа. Эта делеция фенотипически проявляется в зазубренности края крыла у дрозофилы и называется мутацией *Notch*. Показано, что данная мутация сцеплена с полом, доминантна, в гомозиготном состоянии летальна (см. гл. 5). Самки, гетерозиготные по *Notch*, имеют мутантный фенотип, а гомозиготные по этой мутации самки и гемизиготные самцы нежизнеспособны. Аллель *white* в присутствии *Notch* в гомологичной хромосоме ведет себя как доминантный. Другие рецессивные гены, расположенные по соседству с *white* в X-хромосоме, также становятся как бы «доминантными» в присутствии *Notch*. Такая кажущаяся доминантность рецессивных генов называется *псевдодоминантностью*, поскольку она возникает лишь при утрате некоторого участка гомологичной хромосомой, в результате чего отсутствует аллель, комплементарный рецессивной мутации. Псевдодоминирование служит одним из способов выявления делеций.

Делеции обычно летальны в гомозиготном состоянии (а также в гемизиготном состоянии, если делеция произошла в X-хромосоме). Отсюда следует, что большинство генов абсолютно необходимы для развития жизнеспособного организма. Однако у кукурузы, дрозофилы и других организмов были обнаружены очень маленькие делеции, не летальные в гомозиготном состоянии. У *E. coli* нелетальные делеции составляют около 1% генома. У дрозофилы самая большая из известных делеций, не препятствующая в гомозиготном состоянии достижению половозрелости, составляет около 0,1% генома (см. рис. 5.19; гетерозиготная самка  $Df(1)N^{64i16}/Df(1)dm^{75e19}$  достигает стадии половозрелости, хотя у нее полностью отсутствуют полосы от 3C12 до 3D4). В гетерозиготном состоянии делеции часто обладают фенотипическим проявлением, например зазубренность крыла в случае *Notch*.

У человека синдром «кошачьего крика» возникает при гетерозиготности по делеции в коротком плече пятой хромосомы (рис. 21.5). Своим названием этот синдром обязан характерному очень высокому, мяукающему плачу больных младенцев. Синдром характеризуется также микроцефалией (малым размером головы), сильными нарушениями роста и замедленным умственным развитием: коэффициент интеллектуальности (IQ) детей с этим синдромом колеблется от 20 до 40. Обычно носи-

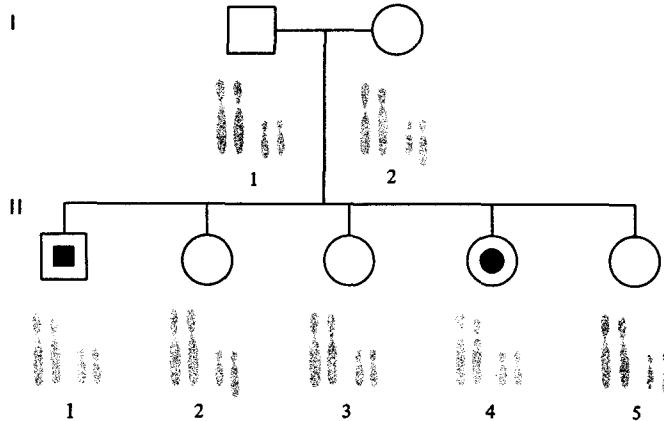


Рис. 21.5. Родословная двух больных синдромом «кошачьего крика». Мать (1-2) фенотипически нормальна, но является носителем реципрокной транслокации, затрагивающей хромосомы 5 и 13. Одна из дочерей (II-3) имеет нормальный хромосомный на-

бор; в хромосомном наборе двух других дочерей (II-2 и II-5) содержится дупликация; единственный сын и (II-1) и одна из дочерей (II-4) родились с синдромом «кошачьего крика» (хромосомный набор с делецией).

тели данной делеции погибают в младенчестве или в раннем детстве, но некоторые доживают до взрослого возраста. Гетерозиготные делеции в других хромосомах человека, например 4, 13 и 18, также влекут за собой тяжелые соматические и умственные расстройства.

Цитологически делеции можно выявить по появлению петли при конъюгации гомологичных хромосом в мейозе или в политенных хро-

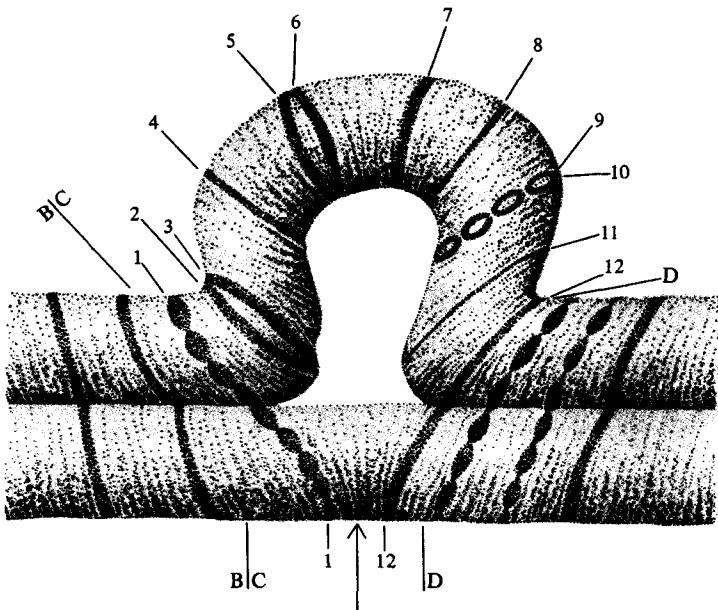


Рис. 21.6. Петля, образующаяся при гетерозиготности по делеции в хромосомах слюнных желез *D. melanogaster*. Изображен лишь участок конъюгирующих X-хромосом личинки, гетерозиготной по *Notch*. В нижней хромосоме отсутствует участок между 3C2 и 3C11.

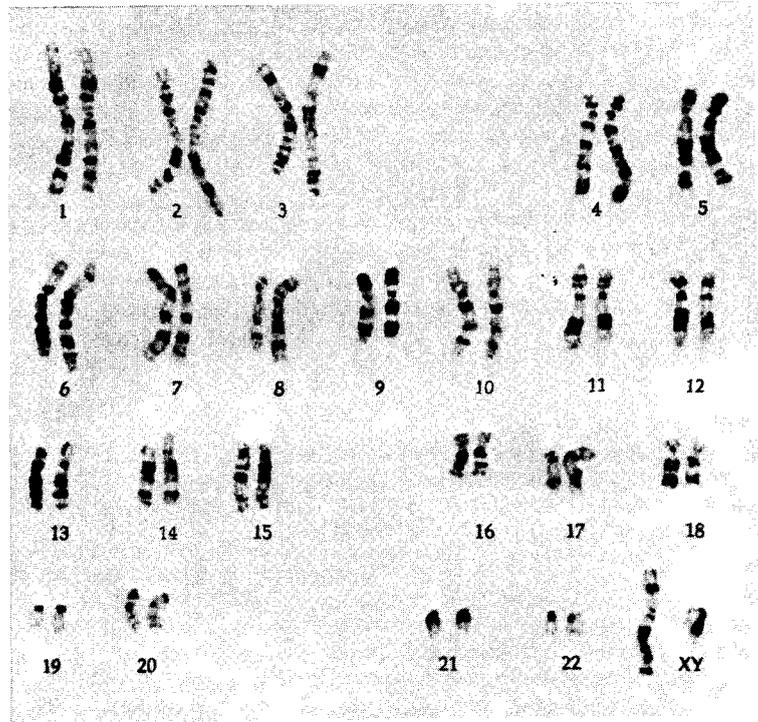


Рис. 21.7. Поперечная исчерченность метафазных хромосом мужчины. Разработанная в 60-е годы методика дифференциального окрашивания выявляет светлые и темные участки (полосы) в хромосомах. Наиболее ча-

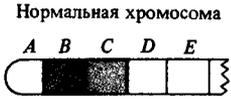
сто хромосомы окрашивают по Гимза (представленные на рисунке хромосомы окрашены именно этим способом) и с помощью акрихиниприта. (С любезного разрешения Prof. W. Roy Breg, Yale University.)

мосомах (рис. 21.6). Развитие метода дифференциального окрашивания хромосом (дополнение 18.1) облегчает цитологическое выявление делеций в метафазных хромосомах (рис. 21.7). Делеции позволяют определять точное положение определенных генов на хромосомных картах (см. гл. 5 и 18).

## Дупликации

Присутствие одного и того же участка хромосомы более чем в одном экземпляре в одной хромосоме или в разных негомологичных хромосомах называется дупликацией, или повтором. Дуплицированные участки часто образуют *тандем*, т.е. расположены друг за другом. Тандемная дупликация называется обращенной (или инвертированной), если последовательности генов в смежных участках взаимно противоположны. Если дуплицированный участок расположен на конце хромосомы, то дупликация называется *концевой* (рис. 21.8).

Дупликации могут обладать фенотипическим проявлением. Наиболее известным примером служит мутация *Bar* в X-хромосоме *Drosophila*



Дубликации

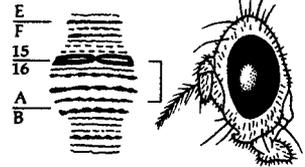
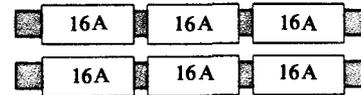
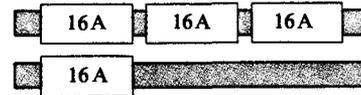
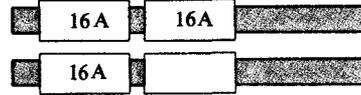
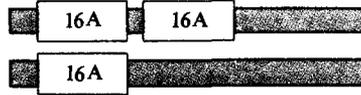
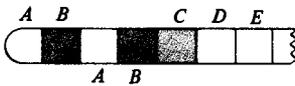
Прямая тандемная



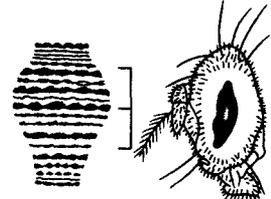
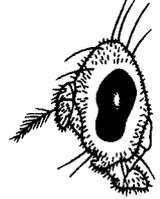
Обращенная тандемная



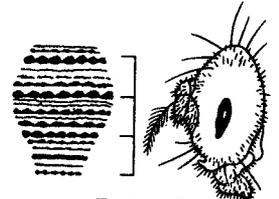
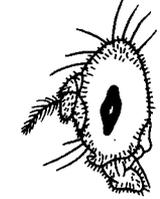
Концевая



Дикий тип



Bar



Двойной Bar

Рис. 21.8. Основные типы дубликаций: прямая тандемная, обращенная (или инвертированная) тандемная и концевая.

Рис. 21.9. Дубликация участка 16A в X-хромосоме *D. melanogaster* уменьшает размер глаза (*Bar*).

*melanogaster*. Эта мутация проявляет неполное доминирование, уменьшая число глазных фасеток. У самок, гетерозиготных по *Bar*, глаза маленькие и полосковидной формы. У гомозигот и гемизигот по *Bar* глаза еще меньше. Мутация *Bar* возникает вследствие дубликации маленького участка X-хромосомы. Если этот участок утроен, то соответствующее нарушение называется *Double Bar* или *Ultra Bar* (рис. 21.9).

Иногда дубликации выявляются благодаря тому, что у особи, гомозиготной по рецессивному аллелю, рецессивный признак тем не менее не проявляется. Этот факт объясняется тем, что соответствующий до-

минантный аллель содержится в дуплицированном участке хромосомы. На цитологических препаратах гетерозиготность по дупликациям приводит к образованию петель, аналогичных возникающим у гетерозигот по делециям (рис. 21.6).

Многие дупликации и делеции возникают в результате разрывов хромосомы. Причиной разрывов могут служить ионизирующая радиация, действие некоторых химических веществ или вирусов. Разрывы могут также индуцироваться некоторыми особенностями строения и функционирования хромосом. Делеции и дупликации могут возникать и при неравном кроссинговере. Когда в соседних участках хромосомы оказываются похожие последовательности ДНК, то конъюгация гомологов может произойти неправильно. Кроссинговер в таких неправильно конъюгировавших участках хромосом приводит к образованию гамет с дупликацией или делецией. Именно этим способом в результате неравного кроссинговера возникают гемоглобины *Lepore* и *anti-Lepore* (рис. 21.10). К дупликациям и делециям приводит также иногда кроссинговер у особей, гетерозиготных по инверсиям или транслокациям. (Эти типы перестроек мы обсудим в двух следующих разделах этой главы.)

Дупликации сравнительно небольших участков ДНК, состоящих из нескольких нуклеотидов, входящих в состав одного гена или соседних генов, происходят в процессе эволюции весьма часто. Около 10% генома мыши составляют высокоповторяющиеся нуклеотидные последовательности, причем каждый такой участок содержит около 10 нуклеотидов и повторяется тандемно примерно  $10^6$  раз (гл. 9). В основном эти последовательности сосредоточены в гетерохроматиновых центромерных участках хромосом. Другие, более длинные последовательности повторяются реже; они рассеяны среди уникальных последовательностей ДНК и транскрибируются вместе с ними (см. рис. 9.5). Участки с высокой и умеренной повторностью нуклеотидных последовательностей имеются в генотипах многих млекопитающих, а также у представителей других классов животных и у растений.

У эукариот некоторые структурные гены представлены в генотипе двумя или более тождественными копиями. Другие структурные гены произошли путем дупликаций от общего предкового гена, но в процессе эволюции накопили некоторые различия и в настоящее время кодируют несколько различные белки с различными функциями. Примерами могут служить гены семейств иммуноглобулинов и глобинов (гл. 16).

Молекулы гемоглобинов человека представляют собой тетрамеры, каждый из которых содержит по два полипептида одного типа, и по два — другого. Полипептиды одного из этих двух типов кодируются геном, принадлежащим к  $\beta$ -семейству (хромосома 11), полипептиды другого типа кодируются генами  $\alpha$ -семейства (хромосома 16) (рис. 21.11). Каждый полипептид  $\beta$ -семейства состоит из 146 аминокислотных остатков, а полипептиды  $\alpha$ -семейства содержат по 141 остатку. Последовательность ДНК в этих генах и в промежутках между ними полностью расшифрована. Некоторые гены представлены парами, оба члена которых тождественны друг другу:  $^{\beta}\gamma$  и  $^{\alpha}\gamma$  или  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$ . Все гены одного семейства имеют сходные последовательности ДНК и кодируют похожие полипептиды. Некоторое сходство существует также между генами и полипептидами разных семейств, однако оно гораздо слабее сходства внутри каждого семейства. Промежутки между генами также содержат сходные последовательности ДНК, как это показано на

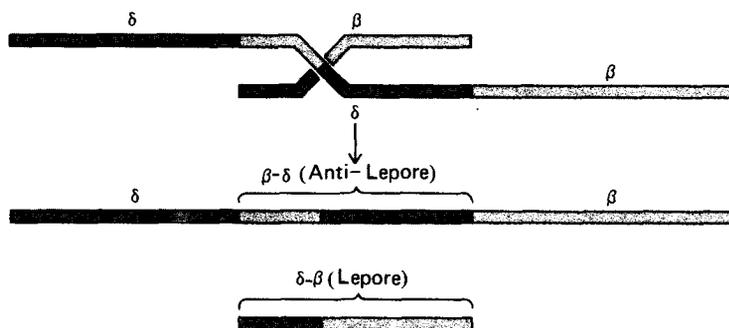


Рис. 21.10. Возможный механизм возникновения гемоглобинов Lepore в результате неравного кроссинговера. У гемоглобинов Lepore N-конец такой же, как у  $\delta$ -цепи, а карбоксильный конец — такой же, как у  $\beta$ -цепи. Каждая из этих цепей состоит из 146 аминокислот, последовательность расположения которых очень близка. Гены, ответственные за синтез этих цепей, локализованы в хромосоме 11 поблизости друг от друга.

Их сходство провоцирует неправильную конъюгацию, при которой  $\beta$ -ген одной хромосомы конъюгирует не с  $\beta$ -, а с  $\delta$ -геном гомологичной хромосомы. В результате неравного кроссинговера образуется хромосома с делецией (Lepore) и хромосома с дупликацией (анти-Lepore). Гемоглобины анти-Lepore с  $\beta$ -аминным концом и  $\delta$ -карбоксильным концом также обнаружены у человека.

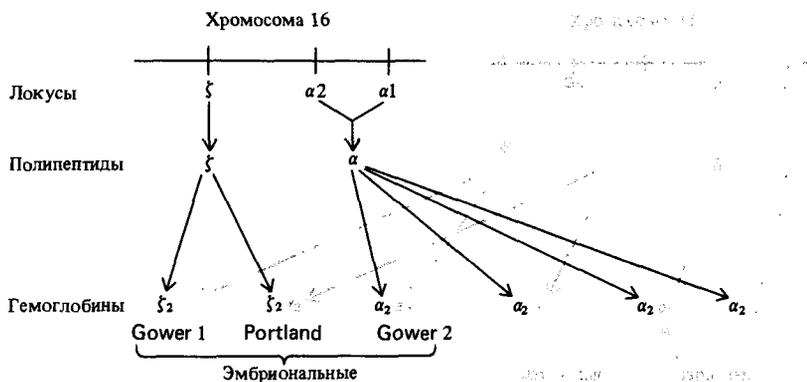


Рис. 21.11. Генетическое определение гемоглобинов человека. Греческими буквами обозначены гены глобинов и соответствующие им полипептидные субъединицы. Все гемоглобины представляют собой тетрамеры. Гемоглобин Gower 1 присутствует в эмбрионе примерно 8 не-

дель, а затем постепенно замещается гемоглобинами Portland и Gower 2. По мере превращения эмбриона в плод происходит смена эмбрионального гемоглобина на фетальный. Примерно 98% гемоглобина взрослого человека составляет  $A_1$ , 2% —  $A_2$ .

Хромосома 16

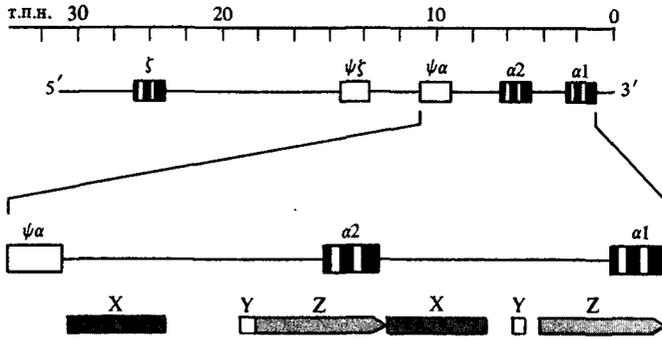


Рис. 21.12. Гомология  $\alpha$ -глобинных генов и межгенных нуклеотидных последовательностей. Участки гомологии выделены одинаковой штриховкой:  $\alpha 1$  тождествен  $\alpha 2$  и близок к  $\psi\alpha$  (псевдоген, утративший свои функции в результате накопления точечных мутаций). Межгенные последовательности также в значительной степени гомологичны, хотя последовательность между  $\psi\alpha$  и  $\alpha 2$  длиннее, чем последовательность между  $\alpha 2$  и  $\alpha 1$  (это означает, что либо в первой из них содержатся вставки нуклеотидов, либо во второй — делеции; возможно и то и другое).

Рис. 21.13. Филогенетическое древо генов глобинов. Кружочками обозначены дубликации предковых генов, дающие начало новым линиям эволюции. Обозначено примерное время, прошедшее от момента дубликации в миллионах лет. У человека гены  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$  идентичны вследствие конверсии, однако присутствие дублицированных генов у многих (а возможно, и у всех) позвоночных свидетельствует о том, что дубликации происходили в процессе радиальной эволюции этой таксономической группы. Аналогично в результате генетической конверсии тождественны гены  $A\gamma$  и  $C\gamma$  человека. Поскольку они дублицированы и у крупных человекообразных обезьян, можно сделать вывод, что дубликация произошла до того, как разошлись линии эволюции каждого из этих видов, а также линия, приведшая к возникновению человека.

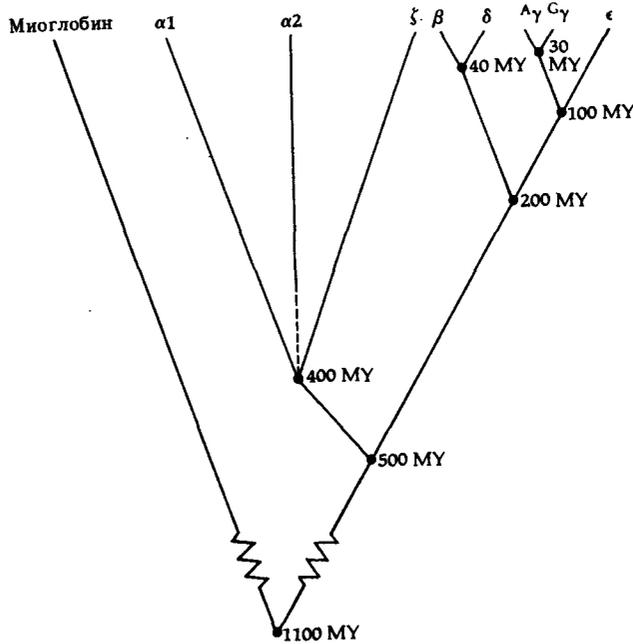


Рис. 21.13. Филогенетическое древо генов глобинов. Кружочками обозначены дубликации предковых генов, дающие начало новым линиям эволюции. Обозначено примерное время, прошедшее от момента дубликации в миллионах лет. У человека гены  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$  идентичны вследствие конверсии, однако присутствие дублицированных генов у многих (а возможно, и у всех) позвоночных свидетельствует о том, что дубликации

происходили в процессе радиальной эволюции этой таксономической группы. Аналогично в результате генетической конверсии тождественны гены  $A\gamma$  и  $C\gamma$  человека. Поскольку они дублицированы и у крупных человекообразных обезьян, можно сделать вывод, что дубликация произошла до того, как разошлись линии эволюции каждого из этих видов, а также линия, приведшая к возникновению человека.

рис. 21.12 в отношении генов  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$ . Сходство между всеми генами глобинов человека не оставляет сомнений в том, что все они гомологичны, другими словами, произошли в результате последовательных дупликаций от одного предкового гена. Последовательные дупликации, включающие ген миоглобина, представлены на рис. 21.13. Этот ген кодирует молекулу мономера и гомологичен генам гемоглобина, хотя сходство между миоглобином и гемоглобинами меньше, чем между различными гемоглобинами.

## Инверсии

Инверсией называют поворот на  $180^\circ$  отдельных участков хромосомы; при этом ни число хромосом, ни число генов в каждой хромосоме не меняются. Если последовательность генов в исходной хромосоме обозначить *ABCDEF* и инверсии подвергся участок *BCD*, то в новой хромосоме гены будут расположены в последовательности *ADCBEF*. При перичентрических инверсиях центромера входит в состав инвертированного участка, при парацентрических инверсиях – лежит вне его (рис. 21.2).

В организмах, гомозиготных по хромосомной инверсии, меняется последовательность сцепления генов. У гомозиготы по *ADCBEF* ген *A* тесно сцеплен с *D* (а не с *B*, как в исходной последовательности *ABCDEF*), а ген *E* тесно сцеплен с *B* (а не с *D*). При перичентрических инверсиях конфигурация хромосомы меняется, если концы инвертированного участка расположены относительно центромеры асимметрично. В предельных случаях метацентрическая хромосома в результате инверсии может превратиться в аacroцентрическую, и наоборот. Перичентрические инверсии ответственны за некоторые изменения в конфигурации хромосом, происшедшие в процессе эволюции. Например, у человека 17-я хромосома аacroцентрична, тогда как соответствующая хромосома шимпанзе – метацентрична. Некоторые другие хромосомы человека и шимпанзе отличаются друг от друга, как мы увидим ниже, перичентрическими инверсиями.

У гетерозигот по инверсии для синапсиса гомологичных хромосом требуется образование петли, включающей взаимно инвертированные

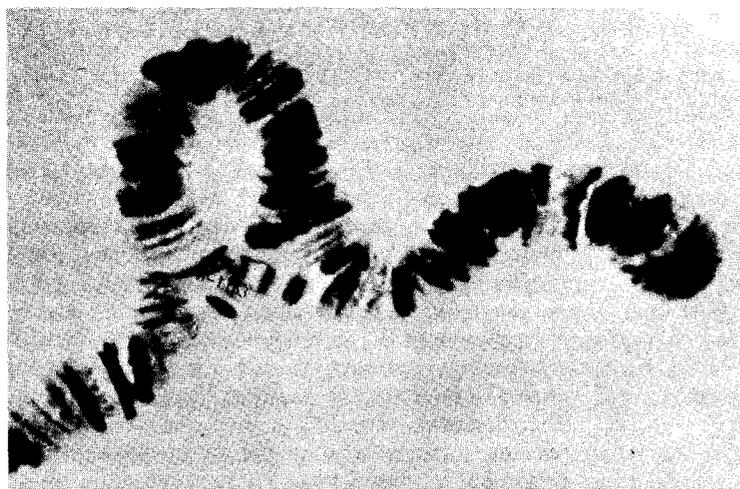


Рис. 21.14. Участок политенной хромосомы третьей пары личинки *D. pseudoobscura*, гетерозиготной по парацентрической инверсии.

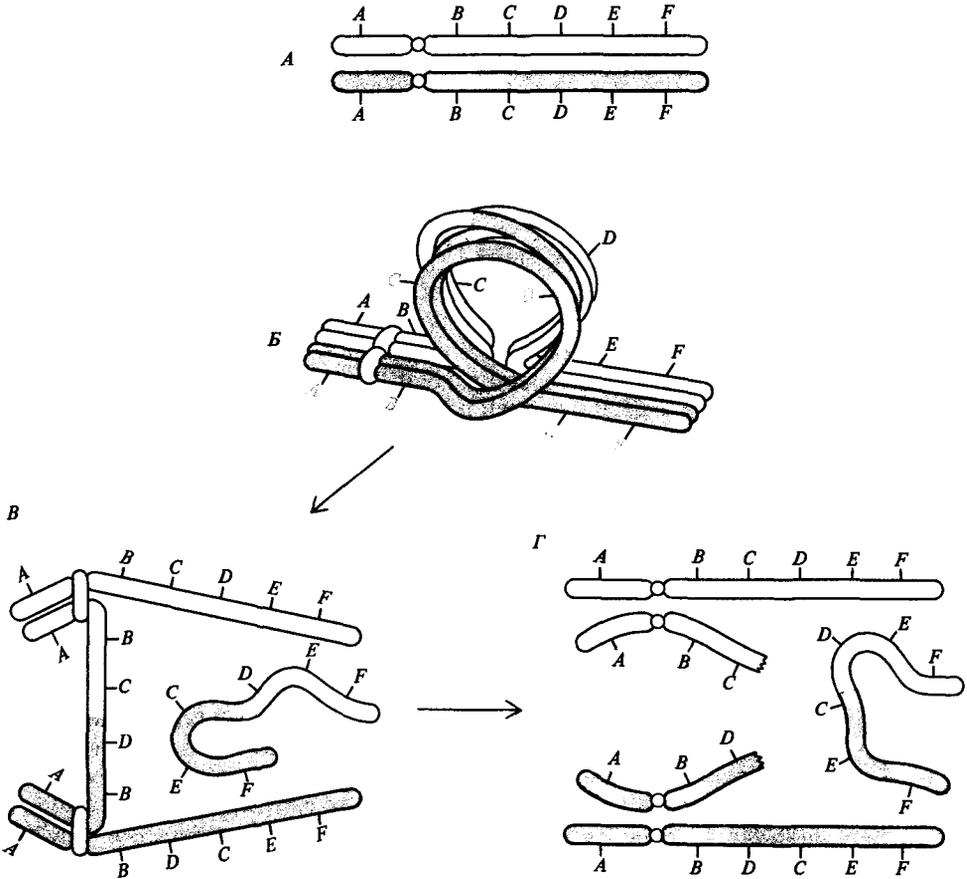


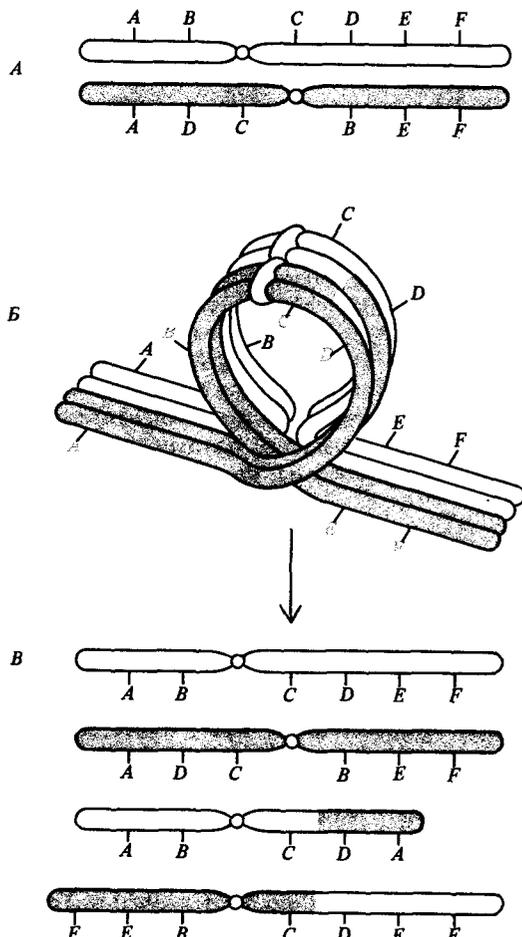
Рис. 21.15. Кроссинговер у гетерозиготы по парацентрической инверсии. А. Две гомологичные хромосомы. Б. Конъюгация в мейозе и кроссинговер между двумя несестринскими хроматидами. В. Расхождение хромосом в начале анафазы первого мейотического деления. Г. Образовавшиеся хромосомы. Ли-

шний центромеры фрагмент хромосом не устремляется к полюсу в мейозе I и обычно утрачивается. Фрагмент хромосомы, содержащий две центромеры, разрывается, и в процессе второго мейотического деления образуются гаметы с делециями.

участки (рис. 21.14, 21.15 и 21.16). При анализе цитологических препаратов хромосом, находящихся на стадии пахитены, наличие таких петель указывает на гетерозиготность по инверсиям. Сходные петли наблюдаются также в политенных хромосомах (рис. 21.14).

Присутствие инверсий можно также установить генетически, поскольку они либо полностью подавляют, либо сильно снижают частоту рекомбинаций в гетерозиготах. На рис. 21.15 изображены генетические последствия кроссинговера в организме, гетерозиготном по парацентрической инверсии. Из четырех хромосом, образовавшихся в результате мейотических делений, у одной — центромеры нет вовсе, другая — содержит две центромеры, и две остаются нормальными — те, которых кроссинговер не затронул.

Рис. 21.16. Кроссинговер у гетерозиготы по перицентрической инверсии. А. Две гомологичные хромосомы. Б. Кроссинговер между двумя несестринскими хроматидами. В. Четыре образовавшиеся хромосомы. Полный набор генов имеют только две верхние хромосомы, последовательность генов в них сохранилась той же, что и в исходных хромосомах.



На рис. 21.16 изображены последствия кроссинговера в организме, гетерозиготном по *перицентрической инверсии*. Из четырех хромосом, возникших в результате мейотических делений, две остаются незатронутыми кроссинговером, а в двух других некоторые гены утрачены, а некоторые — дублированы. Обычно жизнеспособное потомство образуется лишь в результате слияния гамет, содержащих неповрежденные хромосомы. Следовательно, в потомстве особей, гетерозиготных как по парацентрическим, так и по перицентрическим инверсиям, генетической рекомбинации не обнаруживается.

Из правила, согласно которому в потомстве гетерозигот по инверсиям не возникает жизнеспособных рекомбинантов, есть два существенных исключения. Первое исключение относится к двойным кроссинговерам. Если внутри инвертированного участка происходят два кроссинговера, то сохраняется полный набор генов без делеций и дупликаций.

Второе исключение относится к тому случаю, когда утраченные или удвоенные при кроссинговере участки хромосом не оказывают влияния

на жизнеспособность гамет и образуемых ими зигот. Это происходит, лишь когда эти участки малы.

Гетерозиготные по инверсиям организмы, как правило, бывают стерильны, поскольку половина образующихся при кроссинговере гамет не способна к образованию жизнеспособных зигот. Существуют, однако, исключения. У дрозофилид и в других семействах мух у самцов в мейозе кроссинговера не происходит. Поэтому плодовитость гетерозиготных по инверсиям самцов не снижается. У гетерозиготных по парацентрическим инверсиям самок этих видов одна из нормальных хромосом всегда попадает в ядро яйцеклетки, тогда как две дефектные хромосомы и еще одна нормальная элиминируются в полярных тельцах. Следовательно, плодовитость самок также остается нормальной. У других представителей отряда двукрылых, например у *Chironomus*, при мейозе у самцов образуются хиазмы и происходит кроссинговер. Однако численность потомства у гетерозиготных по инверсиям самцов заметно не снижается, возможно потому, что сперматозоиды, содержащие дефектные хромосомы, не участвуют в оплодотворении.

### Дополнение Д.1. Два применения инверсий

**А. Балансирующие хромосомы.** В предыдущей главе в связи с изучением частоты возникновения мутаций упоминалось об X-хромосоме Мёллер-5 *D. melanogaster*. Балансирующей можно назвать хромосому, которая содержит, во-первых, несколько захватывающих друг друга инверсий, препятствующих рекомбинации с гомологичной хромосомой, и, во-вторых, доминантную мутацию, позволяющую идентифицировать в потомстве особей, обладающих такой хромосомой-балансером. Сконструированы сбалансированные линии дрозофил, у которых каждая из двух гомологичных хромосом является носителем определенной рецессивной летали, а кроме того, содержит различные перекрывающиеся инверсии. В сбалансированных летальных линиях потомство принадлежит одному определенному типу, а именно все мухи гетерозиготны по двум интактным балансирующим хромосомам.

Примером может служить сбалансированная летальная система, включаю-

щая доминантные мутации *Curly* (*Cy*) (зачаточные крылья) в одной из вторых хромосом и *Plum* (*Pm*) (сливовый цвет глаз) в гомологичной хромосоме. Поскольку эти мутации представляют собою рецессивные летали, гомозиготы как по *Cy*, так и по *Pm* погибают. Следовательно, потомство от скрещивания таких мух будет из поколения в поколение состоять из особей одного генотипа:

$$Cy + / + Pm \times Cy + / + Pm$$

$Cy + / Cy +$	:	$Cy + / + Pm$	:	$+ Pm / + Pm$
1		2		1
погибают		сбалансированные летали		погибают

Конструирование балансирующих хромосом является по существу первым примером генетической инженерии. Используя сбалансированные хромосомы, можно получать гомозиготы по исходным хромосомам дикого типа следующим образом (символы  $+_1$  и  $+_2$  использованы для обозначения двух ис-

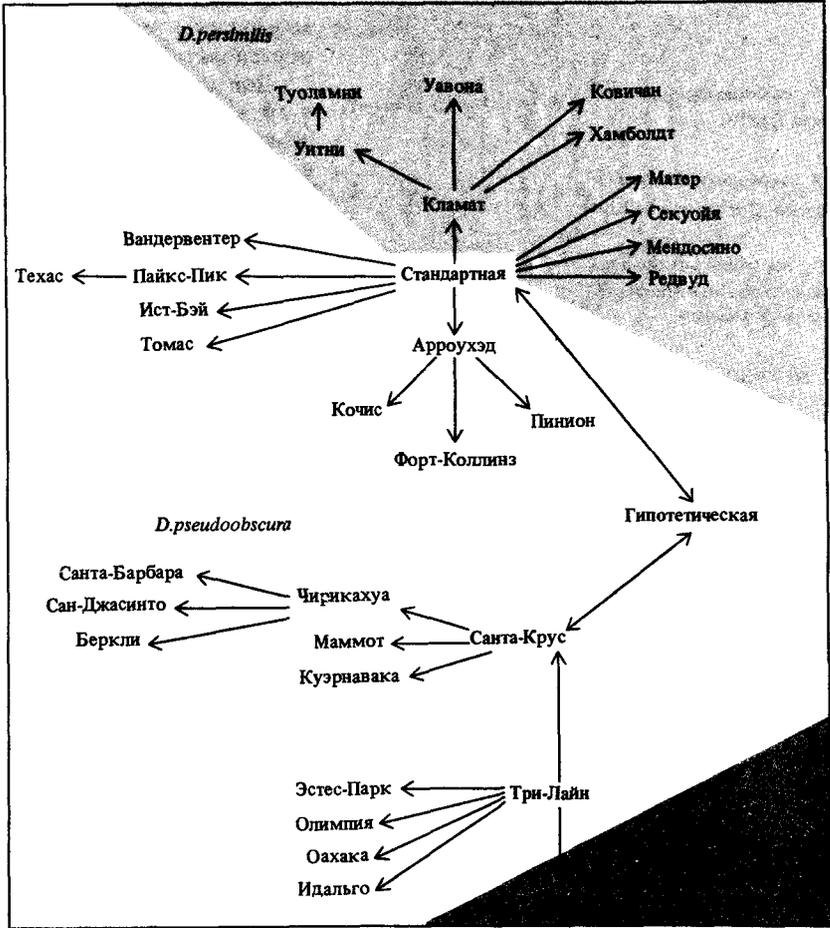


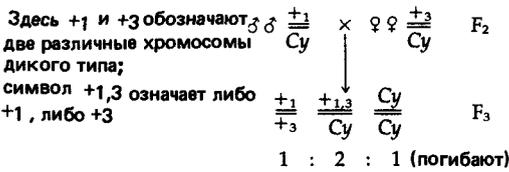
Рис. 21.17. Филогения последовательностей генов третьей хромосомы *Drosophila pseudoobscura*, *D. persimilis* и *D. miranda* из природных популяций. Схема построена на основе анализа перекрывающихся инверсий в политенных хромосомах. Стандартная последовательность генов обнаружена у *D. pseudoobscura* и *D. persimilis*; все другие последовательности встречаются только в каком-то одном из трех видов. «Гипотетическая» последовательность не была

обнаружена, однако предполагается, что она существует или существовала, но исчезла, сыграв роль связующего звена между последовательностями Стандарт и Санта-Крус. В предлагаемой схеме исходной последовательности могла быть одна из четырех: Стандартная, Гипотетическая, Санта-Крус или Три-Лайн. (Большинство последовательностей получили свои наименования по названиям местности, где они впервые были обнаружены.)

ходных хромосом дикого типа):



Можно также получать особей, гетерозиготных по двум интактным хромосомам. Для этого в F<sub>2</sub> надо скрещивать особей *Curly*, полученных от скрещивания двух различных мух дикого типа:



**Б. Филогения хромосом.** В хромосомах дрозофил, комаров, кузнечиков и других насекомых обнаружено множество различных инверсий. С помощью анализа политенных хромосом дрозофилы и других представителей отряда двукрылые можно довольно точно установить расположение концевых точек инверсий. Если какие-то участки хромосом захватывались несколькими различными

инверсиями (т.е. инверсии взаимно захватывают друг друга или накладываются друг на друга), то иногда оказывается возможным установить хронологическую последовательность инверсий.

Допустим, последовательность полос в трех различных гомологичных хромосомах можно символически записать в форме: ABCDEFGH, ABFEDCGH и AEFBDCGH. Вторая последовательность могла образоваться из первой или, наоборот, первая — из второй посредством одной инверсии участка CDEF. Соответственно третья последовательность могла образоваться из второй или, наоборот, в результате инверсии участка BFE. Однако ни третья последовательность не могла возникнуть из первой, ни, наоборот, первая — из третьей за счет лишь одной инверсии. Вторая последовательность представляет собой необходимое промежуточное звено между первой и третьей. Если никаких дополнительных сведений не имеется, то невозможно определить, какая именно из трех последовательностей была исходной. Поэтому в процессе эволюции события могли развиваться тройко: либо 1 → 2 → 3, либо 3 → 2 → 1, либо 1 ← 2 → 3, однако последовательность событий не могла включать прямых превращений типа 1 → 3 или 3 → 1. На рис. 21.17 изображены филогенетические взаимоотношения некоторых распространенных инверсий третьей хромосомы двух близко родственных американских видов *D. pseudoobscura* и *D. persimilis*.

## Транслокации

Реципрокными транслокациями называется взаимный обмен участками между двумя негомологичными хромосомами (рис. 21.2). Если изобразить последовательности генов в исходных хромосомах как ABCDEF и GHIJKL, то в транслоцированных хромосомах последовательностями генов могут быть, например, ABCDKL и GHIJEF. У гомозигот по этим транслокациям по сравнению с исходными хромосомами изменяется характер сцепления: гены, в исходных хромосомах не сцепленные, оказываются сцепленными, и наоборот. В приведенном примере гены KL оказываются сцепленными с генами ABCD и перестают быть сцепленными с генами GHIJ.

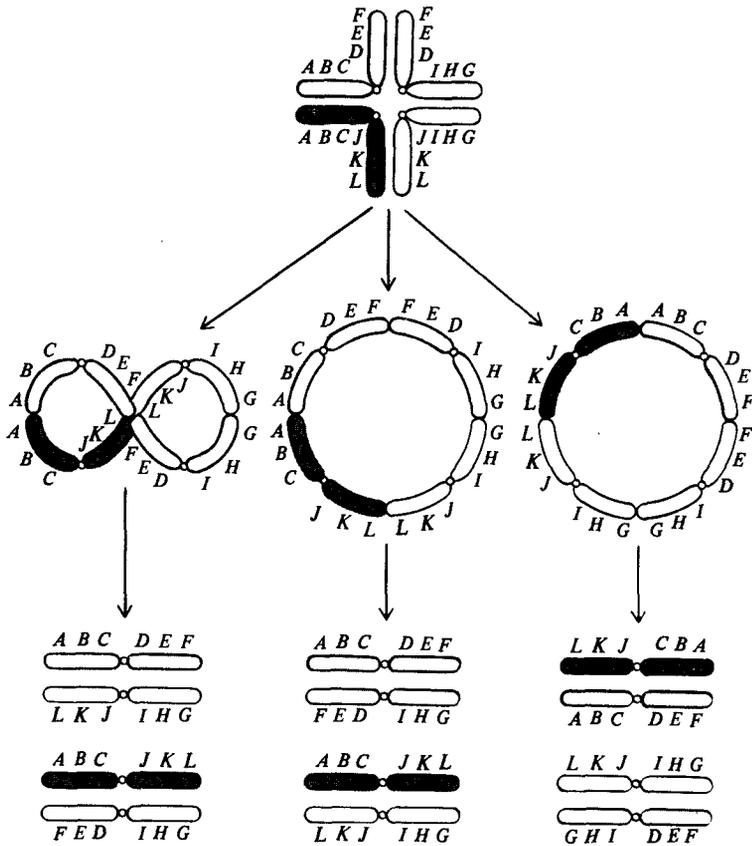


Рис. 21.18. Мейоз в гетерозиготе по транслокации. Вверху изображен крест, образующийся при конъюгации в профазе мейоза I хромосом, гетерозиготных по транслокации. Во втором ряду показаны три конфигурации, которые могут возникнуть

в метафазе I. В двух нижних рядах представлены все шесть возможных типов образующихся гамет. Полный набор генов содержат лишь два из них, изображенные слева. В гаметах четырех остальных типов содержатся делеции и дупликации.

В гетерозиготах по реципрокным транслокациям гены обеих транслоцированных хромосом ведут себя так, как если бы они принадлежали к одной группе сцепления, поскольку лишь гаметы, содержащие родительский набор хромосом, могут образовывать жизнеспособные зиготы (рис. 21.18). Кроме того, у гетерозигот по транслокациям в окрестности точек разрыва хромосом кроссинговеры почти не происходят: взаимное расположение хромосом в виде креста, необходимое для конъюгации гомологичных участков в мейозе, препятствует конъюгации в окрестности точек разрыва хромосом, а это понижает частоту кроссинговеров в этих районах.

На цитологических препаратах у гетерозигот по реципрокным транслокациям в профазе мейоза можно наблюдать характерную структуру — крест. Ее появление связано с тем, что гомологичные участки, оказавшиеся в разных хромосомах, притягиваются (рис. 21.18, 21.19).

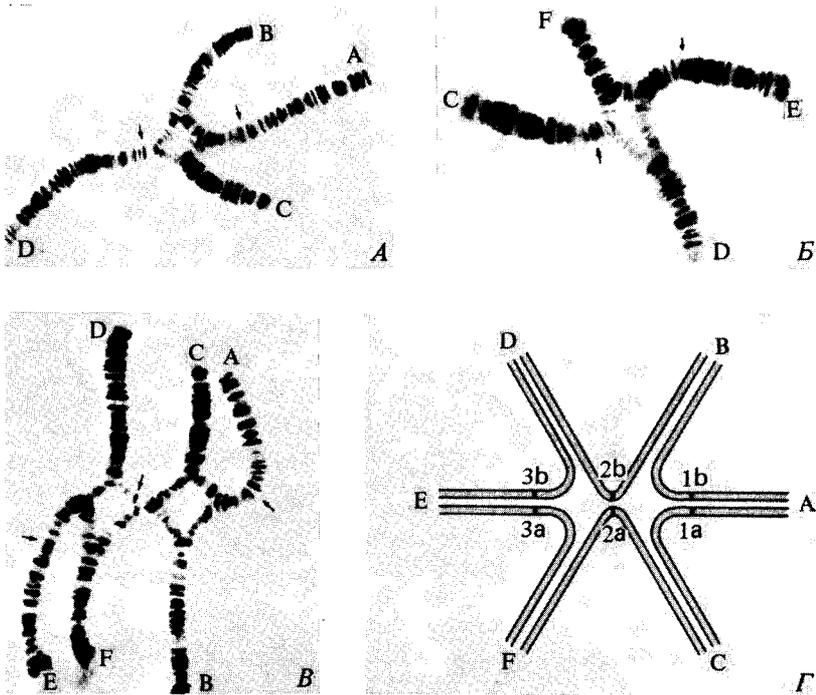
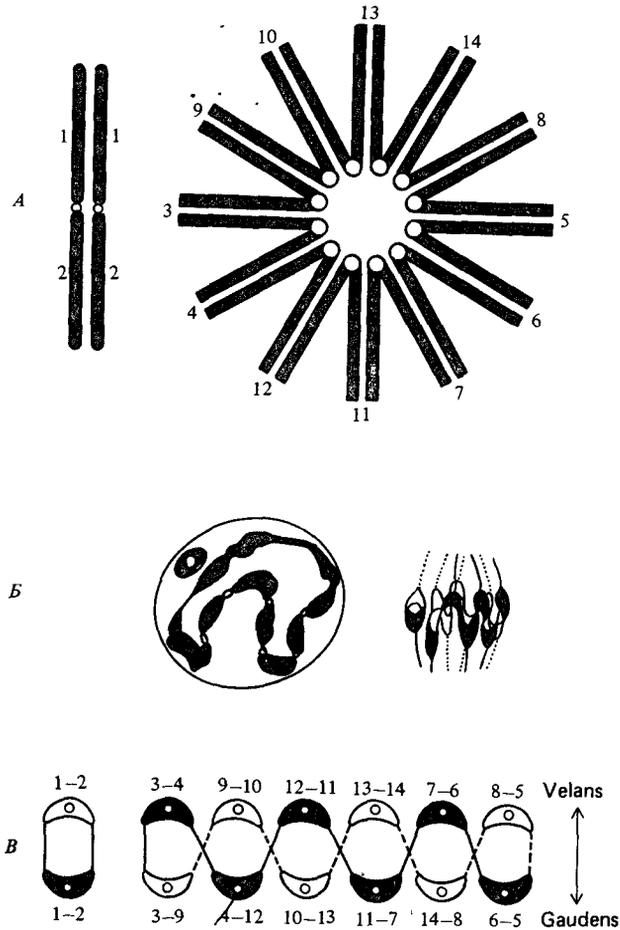


Рис. 21.19. Гетерозиготы по реципрокным транслокациям у *Chironomus nudatarsis*. На фотографиях изображены различные структуры, образуемые при спаривании поли-тенных хромосом. Такие же структуры формируют гомологичные хромосомы в мейозе. А. Транслокация 1 затрагивает хромосомы АВ и СD. Б. Транслокация 2 затрагивает хромосомы СD и ЕF. В. Комбинация транслокаций 1 и 2. Исходной хромосомы СD больше не существует. Плечо С одной из гомологичных хромосом транслоцировано на А, а другой — на F; плечо D одного из гомологов транслоцировано на В, другого — на Е. Г. Схематическое изображение конфигурации,

представленной на фотографии слева внизу. В случае транслокаций 1 или 2 плодовитость их носителей составляет 80% от нормальной, т.е. понижена всего на 20% — много меньше, чем следовало бы ожидать, если бы расхождение хромосом происходило случайно. Следовательно, справедливо обратное. Относительная плодовитость у двойных гетерозигот несколько ниже произведения относительных плодовитостей гетерозигот по одиночным транслокациям. Снижение плодовитости у гетерозигот по транслокациям одинаково затрагивает представителей обоих полов. (Courtesy of Dr. Jürg Fischer, University of Bern, Switzerland.)

Вместо бивалентов, т.е. пар конъюгирующих хромосом, образуются квадрилваленты, состоящие из четырех связанных хромосом, каждая из которых частично гомологична другим хромосомам группы. В диакинезе хиазмы «сползают» от центромер к концам хромосом, и крест трансформируется в кольцо. Иногда хромосомы кольца переворачиваются и образуют фигуры типа восьмерки. На рис. 21.18 изображены шесть возможных типов гамет. Только два из них (на рисунке слева), возникающие при расхождении «восьмерки», дают жизнеспособные сбалансированные гаметы, которые содержат все части исходного хромосомного набора в единственном экземпляре. Остальные гаметы («совместное» расхождение) содержат дублированные участки и делеции, и, сле-

Рис. 21.20. Мейоз у *Oenothera lamarckiana*. А. Схема конъюгации между парой хромосом, не несущих транслокаций, и шестью парами транслоцированных хромосом. Б. Хромосомы в профазе мейоза I (слева); расхождение хромосом в анафазе (справа). В. Расхождение хромосом с сохранением двух комплексов хромосомных плеч: *velans* и *gaudens*. (По М. W. Strickberger, Genetics, 2nd ed., Macmillan, New York, 1976.)



довательно, не способны давать нормальное потомство. Так как нормальное потомство образуется, лишь когда обе гаметы содержат нетранслоцированные хромосомы или, наоборот, когда обе гаметы содержат транслоцированные хромосомы, то, как указывалось выше, все гены обеих хромосом как бы образуют одну группу сцепления.

Гетерозиготы по транслокациям частично стерильны (обладают пониженной плодовитостью), поскольку в процессе мейоза продуцируют дефектные гаметы. У растений пыльцевые зерна, содержащие дупликации или делеции, обычно гибнут. У животных гаметы с делециями или транслокациями могут участвовать в оплодотворении, но образованные из них зиготы обычно погибают. Однако если дублицированный или утраченный участок хромосомы мал, то потомство может быть и жизнеспособным.

У животных гетерозиготы по реципрокным транслокациям встречаются сравнительно редко, тогда как в некоторых природных популяциях многих растений встречаются иногда транслокации, затрагивающие даже более двух негомологичных хромосом. Наиболее ярким примером может служить растение, называемое ослинник или энотера

(*Oenothera lamarckiana*), гетерозиготное по транслокациям, включающим 12 из 14 хромосом (рис. 21.20). Если обозначить 14 плеч семи исходных нетранслоцированных хромосом символами 1-2, 3-4, 5-6, 7-8, 9-10, 11-12 и 13-14, то структура всех 14 транслоцированных хромосом запишется в виде: 1-2, 1-2, 3-4, 4-12, 12-11, 11-7, 7-6, 6-5, 5-8, 8-14, 14-13, 13-10, 10-9 и 9-3. За исключением первой пары хромосом (1-2, 1-2), гомологи двух плеч каждой хромосомы представлены по одному в двух различных хромосомах (например, гомологи плеч 3-4 находятся в хромосомах 4-12 и 9-3). При конъюгации в мейозе образуется один бивалент и один додекавалент, состоящий из 12 хромосом и имеющий звездообразную форму.

При сегрегации в мейозе *O. lamarckiana* образуется лишь два типа полноценных гамет: 1-2, 3-4, 9-10, 12-11, 13-14, 7-6, 8-5 (так называемые *velans*) и 1-2, 3-9, 4-12, 10-13, 11-7, 14-8, 6-5 (*gaudens*). В потомстве обнаруживаются лишь гетерозиготы *velans/gaudens* и не появляется гомозигот ни *velans/velans*, ни *gaudens/gaudens*. Причина состоит в присутствии в каждом гаметном комплексе рецессивных леталей, так что гомозиготные комбинации оказываются нежизнеспособными.

## Дополнение 21.2. Анализ генома дрозофилы с помощью транслокаций

Дан Линдсли, Лоуренс Сандлер и их коллеги использовали реципрокные транслокации между Y-хромосомой и аутосомами для анализа влияния дупликаций и делеций различных частей генома дрозофилы на жизнеспособность и плодовитость. Методика основывалась на использовании пар транслокаций, причем концевые точки транслокаций в аутосоме были несколько смещены относительно друг друга. Посредством специальных скрещиваний можно получить хромосомы, у которых участок, находящийся между двумя концевыми точками транслокаций, дублирован или утрачен (рис. 21.21). Ситуация, когда некоторый участок хромосомы представлен в геноме число раз, отличное от двух, называется сегментной, или *частичной анеуплоидией*.

Благодаря частичной анеуплоидии удалось исследовать практически весь геном *D. melanogaster*. Результаты исследования можно суммировать следующим образом.

1. В третьей хромосоме есть один локус, летальный в гаплоидном (моноплоидном) состоянии. Кроме него, во всем геноме не обнаружено ни одного такого гаплотетального локуса. Этот факт свидетельствует о том, что таких локусов существует, по-видимому, очень немного.

2. Обнаруженный гаплотетальный локус третьей хромосомы летален также в триплоидном состоянии. Поскольку других триплотетальных локусов не обнаружено, они должны встречаться в геноме очень редко.

3. Обнаружено два класса локусов, обуславливающих в гаплоидном состоянии различные нарушения. Первый класс содержит локусы *Minute*. Присутствие таких локусов в гаплоидном состоянии приводит к появлению мух с короткими тонкими щетинками, замедленным развитием, с пониженной жизнеспособностью и плодовитостью. В геноме обнаружен по крайней мере 41 локус *Minute*, а в действительности их, вероятно, много больше. По геному они распределены

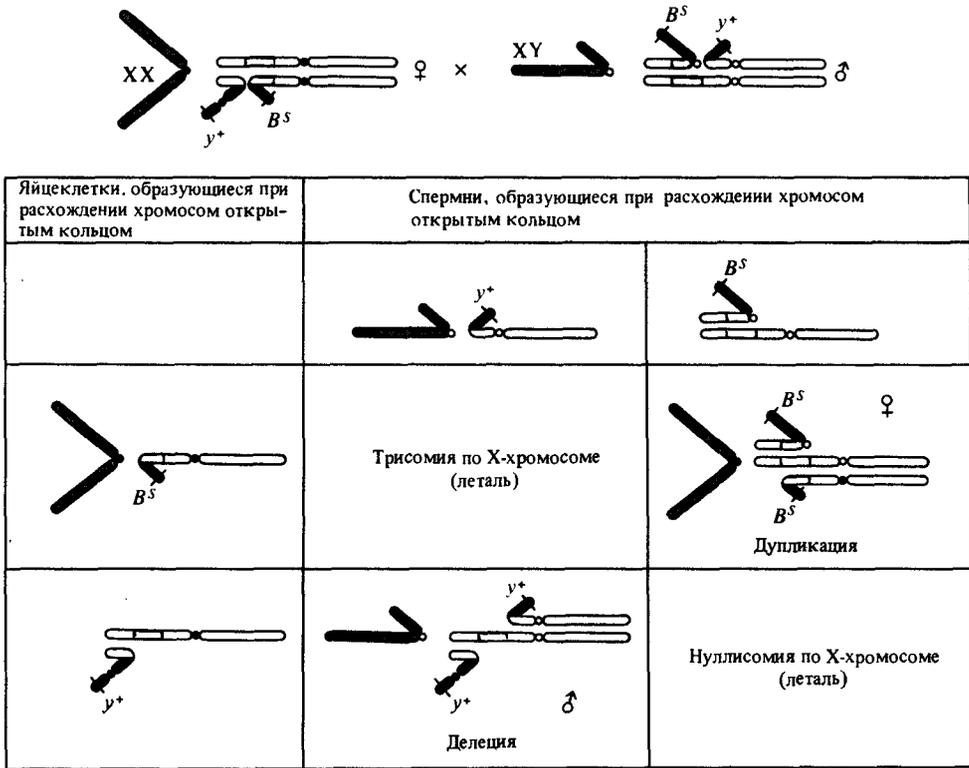


Рис. 21.21. Возникновение частичной анеуплоидии в результате реципрокной транслокации между Y-хромосомой и аутосомами. Оба родителя гетерозиготны каждый по «своей» реципрокной транслокации. Концевые точки этих транслокаций на хромосомной карте расположены неподалеку друг от друга. Участок между этими концевыми

точками (выделен цветом) у одних потомков дублирован, у других – утрачен. Генетический материал Y-хромосомы изображен черным цветом, X-хромосомы – серым. Центромеры, полученные от матери, обозначены черными кружками, от отца – светлыми. Два транслоцированных участка Y-хромосомы маркированы мутантами  $B^S$  и  $y^+$ .

следующим образом: семь в X-хромосоме, 17 во второй хромосоме, 16 в третьей и один в четвертой.

4. Ко второму классу гаплодефектных локусов относятся локусы, которые в гаплоидном состоянии обуславливают различные фенотипические нарушения. Таких локусов по меньшей мере 11. По геному они распределены следующим образом: один в X-хромосоме, четыре во второй хромосоме, шесть в третьей. В четвертой хромосоме нет ни одного такого локуса.

5. В X-хромосоме обнаружены два локуса, которые приводят к нарушениям

развития, если присутствуют в геноме более чем в двух экземплярах; один из них также гаплодефектен.

Крупные делеции летальны даже в гетерозиготном состоянии. Самая крупная известная делеция, гетерозиготы по которой сохраняют жизнеспособность, локализована во второй хромосоме и содержит около 3% генома дрозофилы. Однако, как показывает изучение частичной анеуплоидии, гаплолетальных локусов немного. Из этого следует, что летальность гетерозигот по делециям представляет собой суммарный результат нако-

пления различных дефектов, обязанных гаплоидии по отдельным локусам.

Дубликации менее вредны, чем делеции. Тем не менее обычно присутствие более 10% генома в триплоидном состоянии приводит к гибели. Поскольку три-

плолетальных локусов мало, это означает, что летальность вызывается накоплением суммарных вредных эффектов отдельных генов, присутствующих в триплоидном состоянии.

## Транспозиции

Транспозицией называется перемещение участка хромосомы либо внутри той же хромосомы (рис. 21.2), либо в другую хромосому. Интересный класс транспозиций связан с функционированием подвижных генетических элементов, обсуждавшихся в гл. 8. Они бывают двух типов: инсерции – относительно короткие последовательности ДНК, которые несут информацию, необходимую для собственной транспозиции, и транспозоны, которые помимо информации, необходимой для транспозиции, кодируют фенотипические признаки.

Первый подвижный (мобильный, транспозирующий) генетический элемент (сначала его назвали *контролирующим*) был описан Мак-Клинток на кукурузе. Множество совместно функционирующих генов обеспечивает синтез красного пигмента антоцианина, обуславливающего окраску зерен. Инактивация любого из этих генов приводит к исчезновению окраски. Контролирующие элементы представляют собой класс мутаций, вызывающих обесцвечивание зерен (рис. 21.22). Эти мутации были названы контролирующими элементами, поскольку казалось, что они контролируют активность гена, ответственного за синтез пигмента, в данной клетке зерна. Они иногда ревертируют к дикому типу, и бывает, что реверсия к дикому типу одного мутантного гена сопровождается возникновением такой же мутации в другом гене. Можно было предположить, что контролирующий элемент «перепрыгивает» из одного антоцианинового локуса в другой.

Позднее подвижные генетические элементы были обнаружены у других эукариотических организмов. Мутация *white-crimson* ( $w^c$ ) у дрозофилы обладает теми же (описанными в гл. 8) свойствами, что и инсерция IS1 у *E. coli*. Было обнаружено, что она вызывает транспозицию гена *white* в аутосому. При этом происходят спонтанные делеции соседних генов X-хромосомы, расположенных слева или справа от  $w^c$  (рис. 21.23), аналогичные делециям, вызываемым элементом IS1.

У мух *Megaselia scalaris* обнаружен генетический элемент, получивший название *sex realizer*. Самцы гемизиготны по этому гену, у самок он отсутствует. Располагается такой определитель пола на конце одной из хромосом, превращая ее в половую. С частотой примерно 0.1% образуются спермии, у которых определитель пола переместился с исходной половой хромосомы на другую, которая при этом стала половой. Можно создать линии, в которых половыми являются разные негомолочные хромосомы.

Обнаружение подвижных генетических элементов как у прокариот, так и у эукариот свидетельствует о том, что их присутствие является общим свойством всех организмов. Возникает вопрос, обладают ли эти элементы полезными для организмов функциями. Одна из гипотез со-

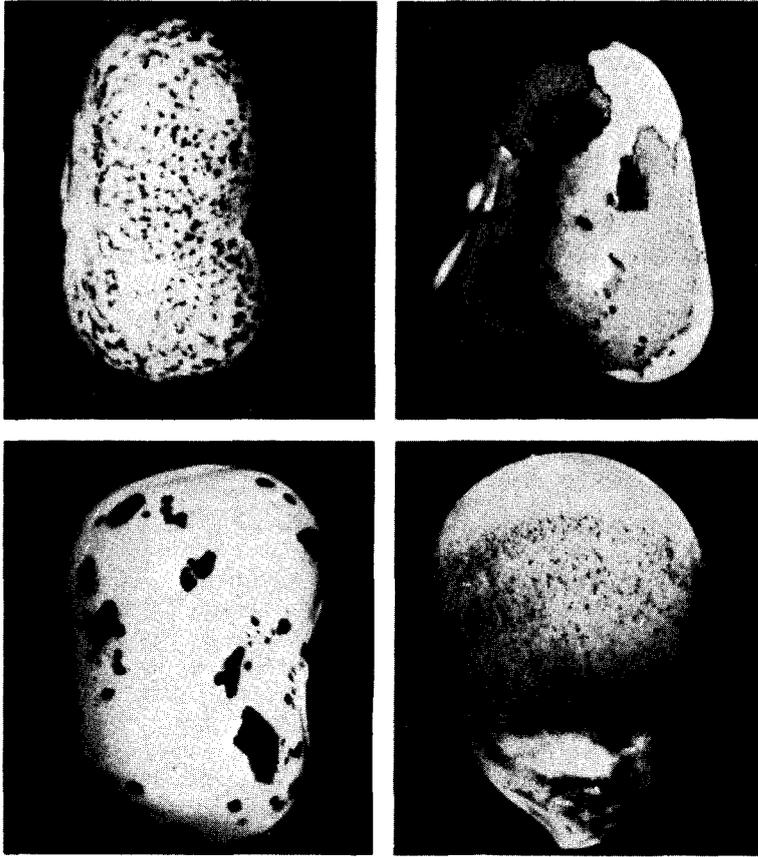


Рис. 21.22. Зерна кукурузы с пигментированными пятнами, образованными клетками, в которых ген, детерминирующий синтез пигмента, функционирует. Клетки, образующие неокрашенные участки, не способны синтезировать пигмент, поскольку соответствующий ген в них инактивирован.

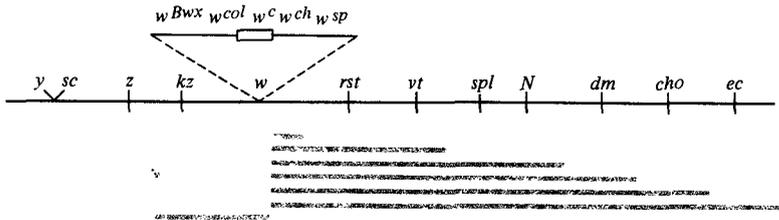


Рис. 21.23. Делеции, индуцируемые в X-хромосоме *D. melanogaster* мобильным генетическим элементом *white-crimson*. Цветные полосы на рисунке соответствуют размеру делеций. Одна из концевых точек каждой делеции расположена в сайте  $w^c$  внутри гена *white*.

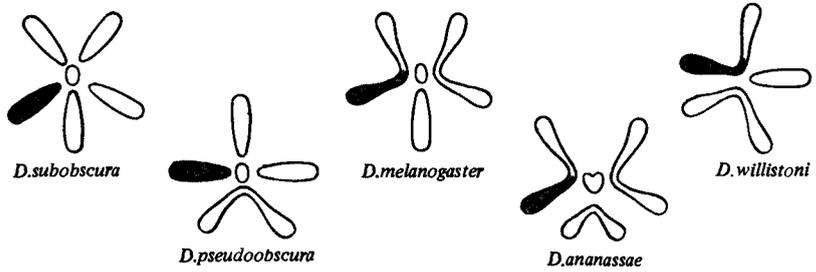


Рис. 21.24. Гаплоидные хромосомные наборы пяти видов дрозофилы. Гомологичные хромосомы и участки хромосом изображены одним цветом. Исходный предковый хромосомный набор состоял, вероятно, из пяти пар акроцентрических хромосом и одной пары точечных хромосом, как у *D. subobscura*. Все другие наборы могли образоваться из исход-

ного в результате различных хромосомных слияний. X-хромосомы (самые темные) *D. melanogaster* и *D. ananassae* отличаются парацентрической инверсией, которая изменила положение центромеры от близкого к концу хромосомы (у *D. ananassae*) на близкое к середине (у *D. melanogaster*).

стоит в том, что они представляют собой «эгоистическую ДНК», обеспечивающую лишь свое собственное размножение без какой-либо сопутствующей пользы для своего носителя. Дополнительная нагрузка на метаболизм клетки может быть очень мала, и эгоистическая ДНК может сохраняться в таких организмах из-за своей способности реплицироваться быстрее, чем весь остальной геном.

Возможно, что одна из полезных функций подвижных генетических элементов состоит в том, что они способствуют включению в геном организмов новых, «чужих» генов. Известно, однако, что гены могут легко включаться в ядерную ДНК и без посредства транспозонов (см. гл. 18). Другая возможная функция подвижных элементов может быть связана с их способностью вызывать самые различные хромосомные перестройки, в частности соседние делеции и инверсии. Это может быть важным механизмом создания внутривидовой изменчивости хромосомных структур.

## Робертсоновские перестройки

Слияние хромосом и их разделение называют иногда *робертсоновскими перестройками* по имени Вильяма Робертсона, который предложил гипотезу о слиянии хромосом для того, чтобы объяснить уменьшение их числа в хромосомном наборе. Слияние хромосом заключается в соединении двух негомологичных хромосом в одну. Под разделением хромосом понимают разрыв одной хромосомы на две (рис. 21.3). Слияния и разделения изменяют число хромосом в наборе, но не влияют на количества наследственного материала клетки.

Считается, что слияния хромосом происходят чаще, чем их разделение. Практически для любой большой группы растений и животных можно найти данные о хромосомных слияниях. Увеличение числа хромосом в результате их разделения в некоторых случаях также хорошо установлено, например для ящериц *Anolis*. Число хромосом в гаплоид-

ном наборе большинства растений и животных колеблется от 6 до 20, но общий размах изменчивости простирается от 1 до нескольких сотен. Число хромосом в наборе может быть различным даже для видов одного рода. Так, например, хромосомное число у дрозофил может принимать любое значение от 3 до 6 (рис. 21.24).

## Эволюция хромосом человека

В процессе эволюции происходит активная перестройка хромосомного набора посредством инверсий, транслокаций, робертсоновских перестроек и других типов хромосомных мутаций. Чем дальше друг от друга отстоят организмы, тем сильнее отличаются их хромосомные наборы.

Для определения сходства и различий между хромосомами разных организмов была разработана методика дифференциального окрашивания хромосом (см. дополнение 18.1). На рис. 21.25 изображены хромосомы человека и трех наших ближайших сородичей: шимпанзе, гориллы и орангутана. По структуре они очень похожи, однако имеется и ряд перестроек. У человека 23 пары хромосом, а у крупных человекообразных обезьян — 24. Два плеча крупной второй хромосомы человека соответствуют двум разным хромосомам обезьян (это хромосомы 12 и 13 шимпанзе и 13 и 14 гориллы и орангутана). Следовательно, в процессе эволюции произошла по крайней мере одна робертсоновская перестройка; вероятно, это было слияние хромосом в эволюционной линии, приведшей к возникновению человека. На рис. 21.25 хорошо видны и другие структурные отличия. Например, хромосомы 4, 5, 12 и 17 человека и шимпанзе отличаются друг от друга периферическими инверсиями.

Описанная в гл. 18 методика картирования генов применялась к различным видам млекопитающих. У мыши картировано около 550 генов, больше чем у человека; для шимпанзе установлена локализация 37 генов, для гориллы — 38, для орангутана — 26. Картирование генов способствует выявлению гомологии между хромосомами и соответственно установлению различий в хромосомных наборах, накопившихся в процессе эволюции.

У млекопитающих наиболее тщательному исследованию была подвергнута X-хромосома, поскольку ее можно анализировать в гомозиготном и гемизиготном состоянии, т. е. в отсутствие одного из гомологов. У всех изучавшихся высших млекопитающих, а также кенгуру, сцепленными с X-хромосомой оказались гены *GGPD*, *HPRT*, *GLA*, *PGK*. Другие группы сцепления в процессе эволюции были перемешаны, хотя между близкородственными видами сохраняются точные гомологии. В табл. 21.1 перечислены гены первой хромосомы человека, для которых определена локализация в хромосомах некоторых других млекопитающих. У крупных человекообразных обезьян и у некоторых других приматов эти гены также локализованы в первой хромосоме, но у зеленой мартышки некоторые из них (а именно присутствующие в коротком плече p первой хромосомы человека) транслоцированы на хромосому 6, тогда как другие (из длинного плеча q) картируются в первой хромосоме. Данные табл. 21.1 указывают на существенные различия в хромосомной организации грызунов и приматов. Этот же вывод сле-

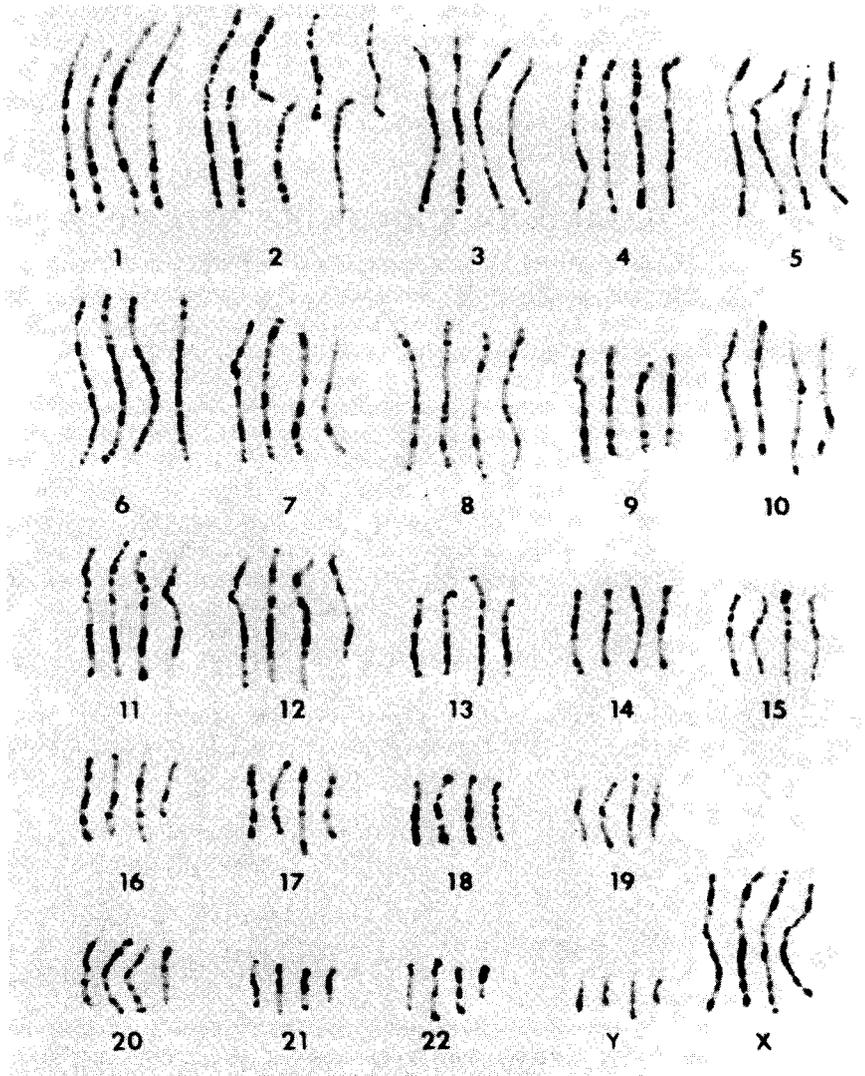


Рис. 21.25. Гомология хромосом человека, шимпанзе, гориллы и орангутана (слева направо). (По J. J. Yunis, O. Prakash, 1982, Science, 215, 1525–1530.)

дует из данных табл. 21.2, в которой представлена хромосомная локализация ряда генов у человека и у мыши.

## Анеуплоидия

Анеуплоидами называются организмы, у которых одна или несколько хромосом нормального набора отсутствуют или представлены в избытке (рис. 21.4). Нуллисомиками называют организмы, у которых отсутствуют обе гомологичные хромосомы какой-либо пары; общее число хромосом у них равно  $2n - 2$ . У моносомиков отсутствует одна из хро-

**Таблица 21.1.** Хромосомная локализация генов млекопитающих, гомологичных генам человека, локализованным в его первой хромосоме. Знак «+» означает, что ген локализован в хромосоме 1 соответствующего млекопитающего, цифры в таблице соответствуют номеру хромосомы млекопитающего, в которой картирован соответствующий ген

Виды	Гены											
	<i>ENO1</i>	<i>PGD</i>	<i>GDH</i>	<i>FUCA</i>	<i>AK2</i>	<i>PGM1</i>	<i>GUK</i>	<i>AMY1</i>	<i>AMY2</i>	<i>PEPC</i>	<i>FH</i>	<i>RN5S</i>
Шимпанзе	+	+		+	+	+				+	+	+
Горилла	+	+				+	+			+	+	+
Орангутан	+	+				+	+			+	+	+
Макак-резус	+	+				+	+			+	+	
Бабуин	+	+		+	+	+	+		*			+
<i>Cebus capuchin</i>	+	+				+	+				*	
<i>Microcebus murinus</i>	+	+				+						
Африканская зеленая мартышка	6	6		6	6	6	6			+	+	+
Овца	+	+										
Корова	+	+				-				+		
Кошка	2						2					
Крыса	5	5			5		5					
Китайский хомячок	2	2					2					
Мышь	4	4	4	4	4		3	3	+			

\* Известно, что гены сцеплены между собой, но не известно, в какой хромосоме они локализованы. (По Т. В. Shows et al., 1982, Adv. Hum. Genet., 12, 341-452.)

**Таблица 21.2.** Хромосомная локализация генов, картированных у человека и мыши. Первым приводится символ гена у человека, затем, в скобках, — гена у мыши. (По Т. В. Shows et al., 1982, Adv. Hum. Genet., 12, 341-452.)

Локус	Хромосома человека	Хромосома мыши	Локус	Хромосома человека	Хромосома мыши
<i>ENO</i> ( <i>Eno-1</i> )	1 p	4	<i>LDHA</i> ( <i>Ldh-1</i> )	11 p	7
<i>GDH</i> ( <i>Gpd-1</i> )		4	<i>HBB</i> ( <i>Hbb</i> )		7
<i>PGD</i> ( <i>Pgd</i> )		4	<i>CAT</i> ( <i>Cs-1</i> )		2
<i>FUCA</i> ( <i>Fuca</i> )		4	<i>ACP2</i> ( <i>Acp-2</i> )		2
<i>AK2</i> ( <i>AK-2</i> )		4	<i>LDHB</i> ( <i>Ldh-2</i> )	12	—
<i>PGM1</i> ( <i>Pgm-2</i> )		4	<i>TPI</i> ( <i>Tpi</i> )		6
<i>AMY1</i> ( <i>Amy-1</i> )		3	<i>GAPD</i> ( <i>Gapd</i> )		6
<i>AMY2</i> ( <i>Amy-2</i> )		3	<i>PEPB</i> ( <i>Pep-2</i> )		10
<i>PEPC</i> ( <i>Dip-2</i> )	1 q	1	<i>Cs</i> ( <i>Cis</i> )		10
<i>ACY1</i> ( <i>Acy-1</i> )	3	9	<i>B2M</i> ( <i>Bam</i> )	15	2
<i>GLB1</i> ( <i>Bgs</i> )		9	<i>SORD</i> ( <i>Sdh-1</i> )		2
<i>TF</i> ( <i>Trf</i> )		9	<i>MP1</i> ( <i>Mpi-1</i> )		9
<i>PGM2</i> ( <i>Pgm-1</i> )	4	5	<i>PKM2</i> ( <i>Pk-3</i> )		9
<i>PEPS</i> ( <i>Pep-7</i> )		5	<i>IDH2</i> ( <i>Idh-2</i> )		7
<i>ALB</i> ( <i>Alb-1</i> )		5	<i>CTRB</i> ( <i>Prt-2</i> )	16	8
<i>HLA</i> ( <i>H-2</i> )	6	17	<i>GOT2</i> ( <i>Got-2</i> )		8
<i>C4</i> ( <i>Ss</i> )		17	<i>APRT</i> ( <i>Aprt</i> )		8
<i>GLO1</i> ( <i>Glo-1</i> )		17	<i>HBA</i> ( <i>Hba</i> )		11
<i>PGM3</i> ( <i>Pgm-3</i> )		9	<i>HPA</i> ( <i>Hpa</i> )		11
<i>ME1</i> ( <i>Mod-1</i> )		9	<i>TK1</i> ( <i>Tk-1</i> )	17	11
<i>SOD2</i> ( <i>Sod-2</i> )		9	<i>GALK</i> ( <i>Glk</i> )		11
<i>GUSB</i> ( <i>Gus</i> )	7	5	<i>GPI</i> ( <i>Gpi-1</i> )	19	7
<i>MDH2</i> ( <i>Mor-1</i> )		5	<i>PEPD</i> ( <i>Pep-4</i> )		7
<i>ASL</i> ( <i>Asl</i> )		5	<i>SOD1</i> ( <i>Sod-1</i> )	21	16
<i>PP</i> ( <i>Pyp-1</i> )	10	10	<i>IFRC</i> ( <i>Ifrc</i> )		16
<i>HK1</i> ( <i>HK-1</i> )		10	<i>PRGS</i> ( <i>Prgs</i> )		16
<i>GOT1</i> ( <i>Got-1</i> )		19	<i>DIA1</i> ( <i>Dia-1</i> )	22	15
<i>LIPA</i> ( <i>Lip-1</i> )		19	<i>ARSA</i> ( <i>As-1</i> )		15

мосом пары, и число хромосом равно  $2n - 1$ . У полисомиков одна из хромосом представлена более чем в двух гомологичных экземплярах. Организмы с тремя экземплярами какой-либо хромосомы называют трисомиками (общее число хромосом  $2n + 1$ ), с четырьмя – тетрасомиками (число хромосом  $2n + 2$ ) и т. д. При анеуплоидии изменяется как число хромосом в наборе, так и общее количество генетического материала.

Анеуплоидия может возникать в результате неправильного расхождения хромосом в мейозе. Впервые анеуплоидия была обнаружена Бриджесом в 1916 г., когда он открыл нерасхождение хромосом в мейозе *D. melanogaster*. У некоторых самок оказалось по три половых хромосомы: по две X-хромосомы и одной Y-хромосоме; в хромосомном наборе некоторых самцов Y-хромосома отсутствовала, но была одна X-хромосома.

Трисомики известны у многих видов организмов, в особенности у растений. В частности, трисомия характерна для таких хозяйственно важных видов зерновых, как рис, кукуруза и пшеница. Иногда трисоми-

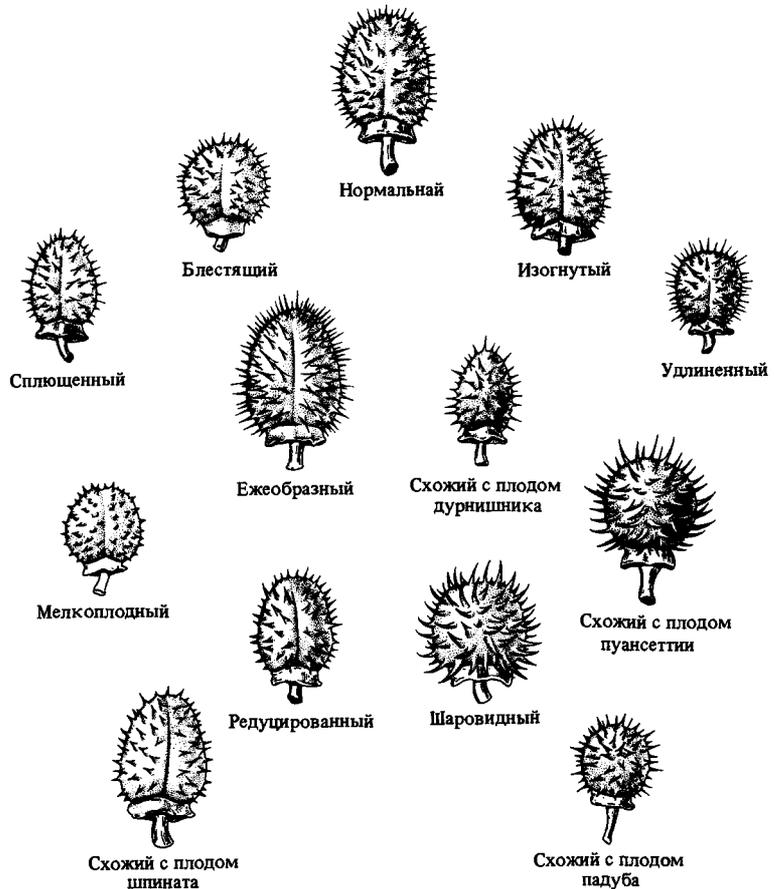


Рис. 21.26. Внешний вид плодов дурмана *Datura stramonium*. Каждый из 12 изображенных мутантных типов – трисомик по одной из 12 хромосомных пар этого растения.

Родитель



Гаметы

Рис. 21.27. Шесть типов гамет трисомного организма. Чтобы различать хромосомы, несущие доминантный аллель, один из них помечен звездочкой. Если в оплодотворении участвует гамета, несущая рецессивный аллель  $a$ , то образование гомозиготного по рецессивному признаку орга-

низма возможно лишь при слиянии этой гаметы с одной из шести избранных типов гамет (*правый верхний*). Таким образом, в потомстве от скрещивания  $AAa \times aa$  расщепление особей с доминантным и рецессивным фенотипом 1:5.

ки внешне отличаются и от нормальных растений, и друг от друга. Так, например, у дурмана *Datura stramonium* по морфологическим признакам можно определить все 12 трисомных варианта (рис. 21.26). Часто, особенно у млекопитающих, присутствие лишней хромосомы оказывает вредное воздействие и может быть даже летально. У человека трисомия по хромосоме 21, так же как и по X-хромосоме, приводит к сильным нарушениям нормального развития. Причина, по которой ни у человека, ни у других организмов не наблюдается трисомии по некоторым хромосомам, может состоять в том, что такие трисомии нежизнеспособны и погибают на ранних стадиях развития. У некоторых видов растений известны тетрасомии и даже полисомии более высоких порядков, но встречаются они много реже трисомиков.

Моносомии, а тем более нуллисомии, часто нежизнеспособны, но среди полиплоидных растений иногда встречаются. Например, растения обычного табака *Nicotiana tabacum* представляют собой тетраплоид с 24 парами хромосом; существуют и, более того, внешне различимы все 24 возможных варианта моносомиков. Пшеница *Triticum aestivum* – гексаплоид с 21 парой хромосом; получены все возможные варианты нуллисомиков.

Анеуплоиды полезны в генетических исследованиях. Благодаря их изучению удастся связать определенные гены с хромосомами. Рассмотрим скрещивание между трисомным растением – носителем доминантного аллеля ( $AAA$ ) и нормальным растением, гомозиготным по рецессивному аллелю ( $aa$ ). В поколении  $F_1$  половина растений будет трисомиками типа  $AAa$ . При их скрещивании с нормальными гомозиготами по рецессивному аллелю в  $F_2$  лишь одна шестая растений будет обладать рецессивным фенотипом (рис. 21.27). Однако если ген расположен не в утроенной хромосоме, то генотип трисомика по этому локусу будет  $AA$ ; в  $F_1$  генотип всего потомства будет  $Aa$  и анализирующее скрещивание даст одинаковое число растений с генотипом  $AA$  и  $Aa$ .

## Хромосомные нарушения у человека

Удобный метод изучения хромосом млекопитающих был предложен в 50-х годах. При использовании этой методики хромосомы делящихся клеток располагались в препарате таким образом, что можно было каждую рассмотреть отдельно. Именно тогда Тито и Леван установили,

что у человека 46 хромосом; до того считалось, что их в геноме человека — 48. Вскоре после этого, 1959 г., Лежен и Турпин обнаружили первый случай анеуплоидии у человека: было показано, что больные с синдромом Дауна — трисомии по хромосоме 21.

Синдром Дауна — врожденное заболевание человека, описанное в конце прошлого века. Для него характерны умственная отсталость, нарушения дерматоглифики ладони и определенные аномалии в строении лица (монгололизм), которые делают больных похожими друг на друга. Продолжительность жизни страдающих синдромом Дауна составляет в среднем 16 лет; некоторые из них достигают половозрелости, но оставляют потомство очень редко. В клетках большинства больных содержится 47 хромосом (одна лишняя хромосома 21 пары), очень редко хромосомный набор больного состоит из 46 хромосом. Но и в этом случае хромосома 21 представлена в трех копиях, причем одна из копий транслоцирована на другую хромосому (часто это бывает длинное плечо хромосомы 14; см. рис. 21.28). Объединившиеся хромосомы 21 и 14 достаются ребенку от одного из родителей. В клетках этого родителя содержится по 45 хромосом; фенотипически такой человек

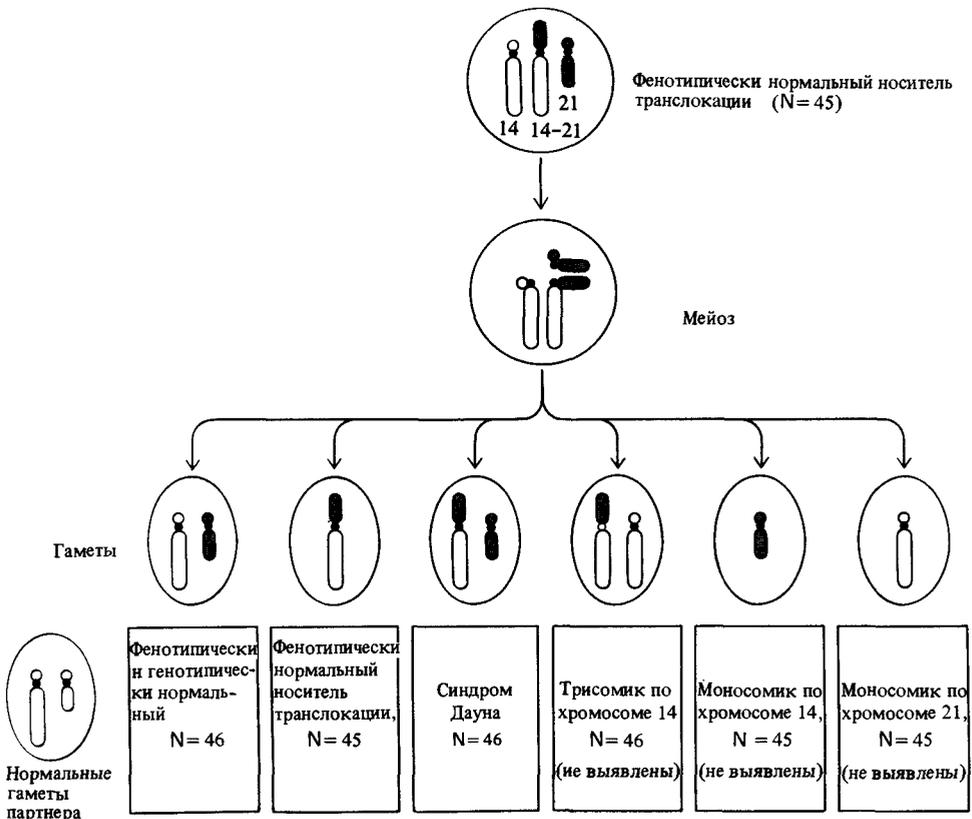


Рис. 21.28. Синдром Дауна, обусловленный транслокацией хромосом 14–21. В потомстве фенотипически нормального носителя транслокации (имеющего 45 хромосом в наборе)

могут быть дети нормальные фенотипически и генотипически, нормальные фенотипически, но являющиеся носителями перестройки, и, наконец, больные с синдромом Дауна.

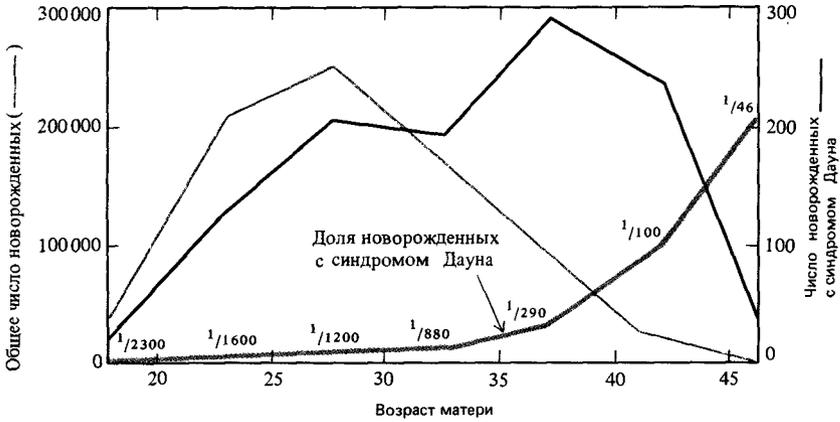


Рис. 21.29. Зависимость частоты появления новорожденных с синдромом Дауна от возраста матери. Цветной линией изображено общее количество новорожденных, черной — число ново-

рожденных с синдромом Дауна и серой — доля новорожденных с синдромом Дауна среди всех новорожденных.

нормален, однако его можно назвать носителем, поскольку некоторым из своих детей он передает хромосому с транслокацией 14-21.

Синдром Дауна — одно из наиболее распространенных тяжелых наследственных заболеваний; он встречается примерно у одного из каждых 700 живых новорожденных. Частота возникновения описанного хромосомного нарушения оценивается как 7,3 на 1000, т.е. впятеро выше, чем при рождении; 4/5 зародышей — трисомиков по хромосоме 21 — гибнет при спонтанных абортах. Вероятность рождения ребенка с синдромом Дауна возрастает с возрастом матери. У женщин старше 40 лет дети с синдромом Дауна рождаются в 40 раз чаще, чем у двадцатилетних (рис. 21.29). (Эта возрастная зависимость относится к синдрому Дауна, обусловленному трисомией, но не касается более редких случаев, связанных с транслокацией хромосом 21 и 14.) Другие факторы, такие, как возраст отца или число уже рожденных женщиной детей, по-видимому, не влияют на вероятность возникновения синдрома Дауна. Трисомия возникает при слиянии нормальной гаметы с гаметой, содержащей две гомологичные хромосомы в результате неправильного расхождения хромосом в мейозе. Зависимость доли новорожденных с синдромом Дауна от возраста матери связана, вероятно, с увеличением частоты нерасхождения хромосом в мейозе.

Синдромы Патау и Эдвардса — два других тяжелых заболевания, связанных с аутосомной анеуплоидией. Синдром Патау возникает при трисомии по хромосоме 13 и встречается примерно у одного из 5000 новорожденных. Наиболее характерные признаки этого заболевания — расщепление губы и неба («заячья губа» и «волчья пасть»); с ним связаны также серьезные нарушения зрения и деятельности нервной и сердечно-сосудистой систем. Больные дети погибают обычно в течение первых трех месяцев жизни; некоторые доживают до пяти лет. Синдром Эдвардса возникает при трисомии по хромосоме 18. При этом синдроме нарушения нормального развития затрагивают практически все системы органов. Частота синдрома среди новорожденных точно не известна, но составляет около 1 на 10 000. Средняя продолжительность

## Дополнение 21.3. Амниоцентез

Амниоцентез — это метод пренатальной диагностики врожденных заболеваний. С помощью хирургического шприца берется проба амниотической жидкости объемом 10–15 мл. После центрифугирования содержащиеся в ней клетки плода культивируют и определяют в них число хромосом (рис. 21.30). Надосадочную жидкость подвергают биохимическим исследованиям, направленным на обнаружение различных отклонений в метаболизме. Проба обычно берется между 14 и 16 неделями беременности. Если при амниоцентезе выявляются серьезные нарушения, такую беременность рекомендуют прекратить.

Анализ амниотической жидкости особенно важен при беременностях, сопря-

женных с высоким риском. Это, в частности, относится к случаям, когда относительно обоих родителей известно, что они являются носителями рецессивного гена, ответственного за одну и ту же серьезную наследственную болезнь. Амниоцентез необходим, если возраст матери превышает 35 лет, когда сильно возрастает вероятность рождения ребенка с синдромом Дауна, а также в тех случаях, когда один из родителей — носитель хромосомной транслокации. Например, при обследовании группы беременных женщин (155 человек), для которых вероятность рождения ребенка с синдромом Дауна была высока, удалось выявить 10 трисомиков по 21 хромосоме.

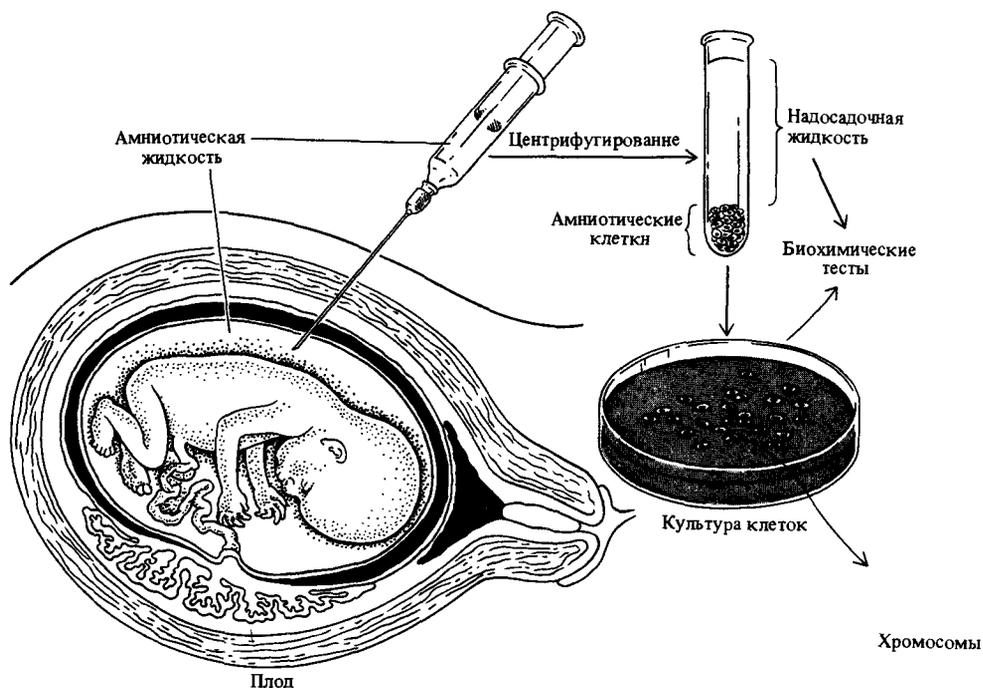


Рис. 21.30. Амниоцентез, метод пренатальной диагностики.

жизни при синдроме Эдвардса – 6 месяцев, однако некоторые из больных доживают до десяти лет.

Известна у человека и анеуплоидия по половой хромосоме. При наличии в клетках одной X-хромосомы в отсутствие Y-хромосомы возникает синдром Тернера (это единственный известный у человека случай моносомии). Страдающие синдромом Тернера стерильны. Фенотипически это женщины с почти атрофированными яичниками и слабо развитыми вторичными половыми признаками. В число других характерных признаков синдрома Тернера входят низкий рост, деформация грудной клетки, крыловидная шея. Синдром Тернера обычно не сопровождается умственной неполноценностью. Встречается это заболевание с частотой примерно 1 на 5000 живых новорожденных. Более часто, а именно у одной из 700 женщин, количество X-хромосом превышает две. Как правило, это особи, имеющие генотип XXX, однако выявлены женщины с четырьмя и большим числом X-хромосом (см. табл. 21.3). Для женщин с трисомией по X-хромосоме характерны пониженная плодовитость и, как правило, умственная отсталость.

Синдром Клайнфельтера встречается у одного из 500 мужчин и обычно связан с трисомией типа XXY, хотя с этим же синдромом бывают связаны и другие кариотипы, а именно XXYY, XXXY, XXXXY и XXXXXY. Обладатели таких кариотипов – стерильные мужчины с некоторой склонностью к женоподобию; у них недоразвиты мужские гонады, слабо развит волосяной покров на теле и увеличены молочные железы. Некоторые из носителей кариотипа XXY умственно отсталы, но у большинства коэффициент интеллектуальности – в пределах нормы. В среднем, с увеличением числа X-хромосом растет вероятность умственной отсталости. Сводка основных отклонений от нормы при анеуплоидии у человека представлена в табл. 21.3.

Интересным случаем анеуплоидии у человека является трисомия типа XYY. Большинство обладателей такого кариотипа – нормальные

Таблица 21.3. Нарушения, связанные с различными типами анеуплоидии у человека

Хромосомы	Синдром	Частота среди новорожденных
Аутосомы		
Трисомия 21	Дауна	1/700
Трисомия 13	Патау	1/5000
Трисомия 18	Эдвардса	1/10 000
Половые хромосомы (женщины)		
XO, моносомия	Тернера	1/5000
XXX, трисомия	Пониженная плодовитость	1/700
XXXX, тетрасомия		
XXXXX, пентасомия		
Половые хромосомы (мужчины)		
XVY, трисомия	Норма	1/1000
XXY, трисомия		
XXVY, тетрасомия		
XXXV, тетрасомия		
XXXXV, пентасомия		
XXXXXV, гексасомия	Клайнфельтера	1/500

мужчины, несколько выше среднего роста. Среди населения в целом мужчины с кариотипом ХУУ встречаются с частотой 1 на 1000; тогда как среди заключенных в тюрьмах их в 20 раз больше, т. е. около 2%. Казалось бы, это свидетельствует о большей склонности к преступности мужчин с кариотипом ХУУ по сравнению с обычными мужчинами. Однако следует подчеркнуть, что лишь малая доля обладателей кариотипа ХУУ — это заключенные в тюрьмах и пациенты психиатрических больниц. Среди населения в целом доля клиентов этих учреждений составляет, вероятно, около 0,2%; если 2% от них составляют обладатели кариотипа ХУУ, то это значит, что среди населения доля заключенных и психически больных с таким генотипом равна  $2/1000 \cdot 2/100$ , т. е. около 4 на 100 000. Известно, что частота кариотипа ХУУ примерно составляет 0,1%, следовательно, среди носителей кариотипа ХУУ доля заключенных и госпитализированных психически больных равна  $(4/100\,000)/(1/1000)$ , т. е. около 4% по сравнению с 0,2% среди населения в целом.

Анеуплоидия по половым хромосомам, так же как и по аутосомам, возникает в результате неправильного расхождения хромосом в мейозе. Слияние нормальной гаметы с X-хромосомой и гаметы, в которой половая хромосома отсутствует, дает зиготу, из которой развивается девочка с синдромом Тернера. Синдром Клайнфельтера может возникать в результате слияния либо нормальной гаметы, содержащей Y-хромосому, с гаметой типа XX, либо нормальной гаметы с X-хромосомой и гаметы типа XY.

Неправильное расхождение хромосом может происходить и в митозе. В результате возникают мозаики — особи, у которых не все клетки

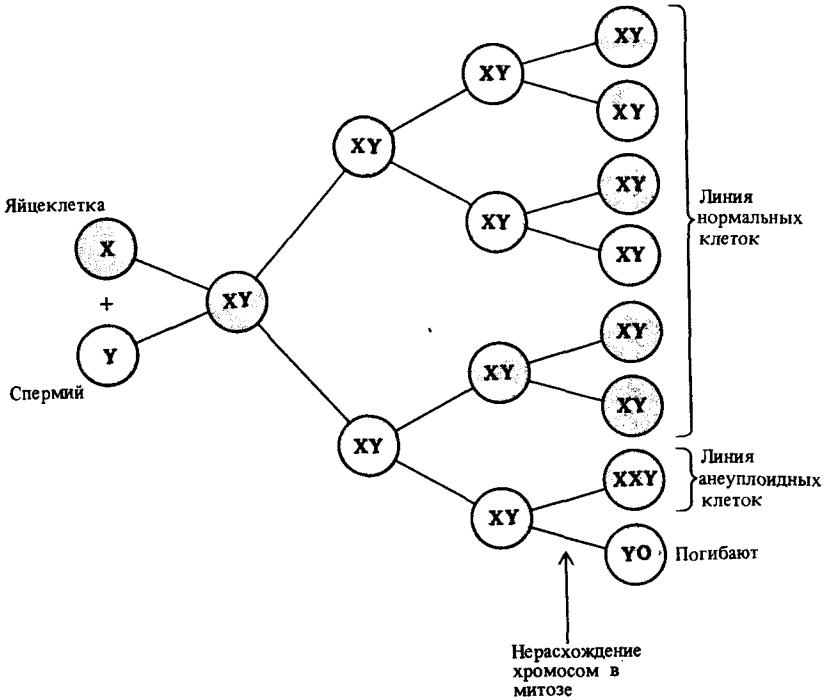


Рис. 21.31. Мозаицизм XY/XXY как следствие нерасхождения хромосом в митозе.

обладают одинаковым генотипом. Неправильное расхождение хромосом может произойти при первом же клеточном делении зиготы или позднее, что и определяет степень мозаицизма (рис. 21.31). Среди носителей мозаичных кариотипов чаще всего встречаются люди с клетками XY и XYX. Фенотипическое отклонение от нормы в случаях мозаицизма зависит от доли клеток различных типов, т. е. от стадии развития, на которой произошло неправильное расхождение хромосом.

## Полиплоидия

Полиплоидами называются организмы с тремя и более наборами хромосом. Если число хромосом в наборе диплоидного организма обозначить  $2N$ , то триплоидным называется организм с числом хромосом  $3N$ , тетраплоидным —  $4N$ , пентаплоидным —  $5N$  и т. д. (рис. 21.4).

Полиплоидия редко встречается у животных, но довольно широко распространена у растений. У животных полиплоидные ряды известны в основном среди гермафродитов (организмов с мужскими и женскими органами), например у земляных червей и у видов с партеногенетическими самками (самками, дающими жизнеспособное потомство без оплодотворения), например, у некоторых жуков, бабочек, клопов, ракообразных, рыб и саламандр. Полиплоидные виды есть во всех крупных группах растений. Около 47% всех цветковых растений — это полиплоиды (табл. 21.4). Полиплоиды широко распространены также среди папоротников, но редко встречаются у голосеменных (хотя, например, секвойя *Sequoia sempervirens* — полиплоид). Полиплоидами являются и некоторые из наиболее важных культурных растений (табл. 21.5).

Существует несколько причин, по которым полиплоидия среди животных встречается реже, чем среди растений. Во-первых, полиплоидия нарушает баланс между аутосомами и половыми хромосомами, необходимый для определения пола. Во-вторых, большинство животных размножается посредством перекрестного оплодотворения; единичный мутант — полиплоид не может размножаться сам по себе. В-третьих,

Таблица 21.4. Доля полиплоидных видов среди цветковых растений в различных регионах мира

Регион	Географические координаты (°N)	Доля полиплоидов, % <sup>1)</sup>
Сицилия	37	37
Венгрия	46–49	47
Дания	54–58	53
Великобритания	50–61	57
Швеция	55–69	56
Норвегия	58–71	58
Финляндия	60–70	57
Исландия	63–66	64
Южная Гренландия	60–71	72

<sup>1)</sup> Доля подиплоидных видов увеличивается с широтой местности. Причина может состоять в том, что северные районы Европы лишь сравнительно недавно, после отступления ледника, заселены покрытосеменными растениями. Можно предположить, что полиплоиды лучше приспособлены к освоению новых территорий в силу своей большей по сравнению с диплоидами генетической изменчивостью.

Таблица 21.5. Примеры культурных полиплоидных растений

Вид	Плоидность	Число хромосом в соматических клетках	Число хромосом в гаметах
Банан	Триплоид	27 ( $3 \times 9$ )	Варьирует
Картофель	Тетраплоид	48 ( $4 \times 12$ )	24
Пшеница	Гексаплоид	42 ( $6 \times 7$ )	21
Бойзенова ягода	Гептаплоид	49 ( $7 \times 7$ )	Варьирует
Земляника	Октоплоид	56 ( $8 \times 7$ )	28

процесс онтогенетического развития животных более сложен, и полиплоидия может нарушать его, например вследствие того, что увеличение размеров полиплоидных клеток искажает размеры органов. Наконец, полиплоидные растения часто возникают в результате удвоения хромосом при гибридизации, а у животных гибриды обычно нежизнеспособны или стерильны.

Полиплоидия может возникнуть в том случае, если в результате нерасхождения хромосом в мейозе гамета получит полный соматический набор хромосом. При слиянии такой гаметы (хромосомное число  $2N$ ) с нормальной ( $1N$ ) образуется триплоидная зигота ( $3N$ ). При слиянии двух гамет с соматическим набором хромосом ( $2N + 2N$ ) образуется тетраплоидная зигота.

Полиплоиды могут также возникать при спонтанном удвоении хромосом в соматических клетках, т.е. при репликации хромосом, не сопровождаемой клеточным делением. Это может приводить к появлению тетраплоидных побегов, цветки на которых будут продуцировать диплоидные гаметы. При самоопылении таких цветков возникают аутотетраплоидные зиготы; опыление нормальными гаметами дает триплоид.

Полиплоидию можно вызывать искусственно, подвергая растение действию различных веществ, влияющих на формирование веретена при митозах. Одно из таких веществ — это колхицин, алкалоидный препарат, получаемый из растений осеннего крокуса *Colchicum autumnale*. После обработки колхицином реплицированные хромосомы остаются в одном ядре, а не расходятся к противоположным полюсам, образуя два ядра.

С точки зрения механизма образования набора хромосом можно выделить два класса полиплоидов. *Автополиплоиды* — имеют хромосомы одного вида. Хромосомный набор *аллополиплоидов* складывается из наборов разных видов. Зиготы, возникающие при слиянии нормальной моноплоидной гаметы и диплоидной гаметы, образовавшейся при нерасхождении хромосом в мейозе, называются *автотриплоидными*; слияние двух диплоидных гамет одного вида дает *автотетраплоидную* особь. Слияние диплоидной гаметы одного вида и моноплоидной гаметы другого вида дает *аллотриплоид*; слияние диплоидных гамет различных видов приводит к образованию *аллотетраплоида* и т.д. Аллотетраплоиды могут также получаться при удвоении (вследствие неправильных митозов) числа хромосом в клетках гибридного растения. Образующиеся при делении такой клетки соматические ткани и цветки будут аллотетраплоидными; самоопыление сохраняет зиготы аллотетраплоидными.

Присутствие в хромосомном наборе автополиплоидов более двух гомологичных хромосом обычно приводит к формированию гамет с не-

полным набором хромосом. Например, в автотетраплоиде четыре гомологичные хромосомы могут спариваться друг с другом, образуя тетраваленты. Если расхождение хромосом произойдет неправильно: например, три хромосомы отойдут к одному полюсу, а одна — к другому, гаметы окажутся нежизнеспособными. Формирование в мейозе гамет с неполным набором хромосом сильно понижает плодовитость автотетраплоидов, делая их частично стерильными.

У аллотетраплоидов различия в исходных хромосомных наборах могут быть достаточными для того, чтобы в мейозе образовывались лишь биваленты (или в основном биваленты) с конъюгацией гомологичных хромосом, принадлежавших исходно одному прародительскому виду. Поэтому аллотетраплоиды чаще бывают способны к размножению по сравнению с автотетраплоидами. В этом может состоять одна из причин того, что большинство полиплоидных видов представляют собой аллотетраплоиды.

Полиплоиды с нечетным числом наборов хромосом (триплоиды, пентаплоиды и т. п.) полностью или почти полностью стерильны, поскольку продуцируемые ими гаметы содержат неполный набор хромосом. Это может быть удобно при вегетативном разведении таких растений, поскольку плоды получают без косточек. Так обстоит дело, например, с триплоидными бананами.

Полиплоидные растения можно получать искусственно, с помощью колхицина и другими способами. Первый искусственный полиплоид был получен в 1928 г. русским генетиком Г. Д. Карпеченко. Скрещивались редька (*Raphanus sativus*), имеющая девять пар хромосом, и капуста (*Brassica oleracea*) с таким же числом хромосом в наборе. Получившиеся гибриды были почти полностью стерильны, поскольку мейоз у них был нарушен и гаметы имели самое различное число хромосом (от 0 до 18). Изредка, однако, формировались жизнеспособные яйцеклетки и пыльцевые зерна, содержащие все 18 хромосом (9 от редьки и 9 от капусты). Слияние двух таких гамет дало в  $F_2$  полностью плодовитые растения с 36 хромосомами. Получившееся аллотетраплоидное растение получило название речечно-капустного гибрида (*Raphanobrassica*). К сожалению, ботва этого растения больше напоминает ботву редьки, а корни больше похожи на капустные.

## Литература

- Blakeslee A. F. (1934). New Jimson weeds from old chromosome, *J. Hered.*, **25**, 80–108.
- Bridges C. B. (1917). Deficiency, *Genetics*, **2**, 445–465.
- Bridges C. B. (1936). The Bar “gene”, a duplication, *Science*, **83**, 210–211.
- Campbell A. (1981). Some general question about movable elements and their implications, *CSHSQB*, **45**, 1–9.
- Carson H. L. (1970). Chromosome tracers of the origin of species, *Science*, **168**, 1414–1418.
- Cleland R. E., 1972. *Oenothera: Cytogenetics and Evolution*, Academic Press, London.
- Comings D. E. (1979). Mechanisms of chromosome banding and implications for chromosome structure, *Annu. Rev. Genet.*, **12**, 25–46.
- DeGrouchy F., Turleau C., Finaz C. (1978). Chromosomal phylogeny of the primates, *Annu. Rev. Genet.*, **12**, 289–328.
- Dobzhansky Th., 1944. Chromosomal races in *Drosophila pseudoobscura* and *D. persimilis*, Carnegie Institution of Washington Publ., No. 554, Washington, D. C., pp. 47–114.
- Dowsett A. P., Young M. W. (1982). Differing levels of dispersed repetitive DNA among closely

- related species of *Drosophila*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **79**, 4570–4574.
- Dutrillaux B. (1979). Chromosomal evolution in primates: Tentative phylogeny from *Microcebus murinus* (Prosimian) to man, Human Genetics, **48**, 251–314.
- Garber E. D., 1972. Cytogenetics: An Introduction, McGraw-Hill, New York.
- Green M. M. (1978). The genetic control of mutation in *Drosophila*, Stadler Symp., **10**, 95–104.
- Hickey D. A. (1982). Selfish DNA: A sexually-transmitted nuclear parasite, Genetics, **101**, 509–531.
- Jeffreys A. J., 1982. Evolution of globin genes. In: Genome Evolution, ed. by G. A. Dover and R. B. Flavell, Academic Press, New York, pp. 157–176.
- Kurnit D. M., Hoehn H. (1979). Prenatal diagnosis of human genome variation, Annu. Rev. Genet., **13**, 235–258.
- Li W.-H. Evolution of duplicate genes and pseudogenes. In: Evolution of Genes and Proteins, ed. by M. Nei and R. K. Koehn, Sinauer, Sunderland, Mass, 1983, pp. 14–37.
- Liapunova E. A., Vorontsov N. N. (1970). Chromosomes and some issues of the evolution of the ground squirrel genus *Citellus* (Rodentia: Sciuridae), Experientia, **26**, 1033–1038.
- Lindsley D. L., Sandler L. et al. (1972). Segmental aneuploidy and the genetic gross structure of the *Drosophila* genome, Genetics, **71**, 157–184.
- Mainx F. (1964). The genetics of *Megaselia scalaris* Loew (Phoridae): a new type of sex determination, Amer. Nat., **98**, 415–430.
- McClintock B. (1961). Some parallels between gene control systems in maize and in bacteria, Amer. Nat., **95**, 265–277.
- Pearson P. L., Roderick T. H., Davison M. T., Lalley P. A., O'Brien S. J. (1982). Report of the committee on comparative mapping, Cytogenet. Cell Genet., **32**, 208–220.
- Rowley J. D. (1980). Chromosomal abnormalities in human leukemia, Annu. Rev. Genet., **14**, 17–39.
- Schmid C. W., Jelinek W. R. (1982). The Alu family of dispersed repetitive sequences, Science, **216**, 1065–1070.
- Simpson J. L. (1982). Abnormal sexual differentiation in humans, Annu. Rev. Genet., **16**, 193–224.
- Stebbins G. L., 1971. Chromosomal Evolution in Higher Plants, E. Arnold, London.
- Stern C., 1973. Principles of Human Genetics, 3rd ed., W. H. Freeman, San Francisco.
- Stewart B., Merriam J. (1975). Regulation of gene activity by dosage compensation at the chromosomal level in *Drosophila*, Genetics, **79**, 635–647.
- Sturtevant A. H. (1925). The effects of unequal crossing over at the Bar locus in *Drosophila*, Genetics, **10**, 117–147.
- White M. J. D., 1973. Animal Cytology and Evolution, 3rd ed., Cambridge University Press, Cambridge.
- Yunis J. J., Prakash O. (1982). The origin of man: a chromosomal legacy, Science, **215**, 1525–1530.

## Ключевые слова и понятия

- |  |                             |
|--|-----------------------------|
| Автополиплоид                                  | Полиплоидия                 |
| Аллополиплоид                                  | Робертсоновская перестройка |
| Анеуплоидия                                    | Синдром Дауна               |
| Делеция  | Синдром Клайнфельтера       |
| Дупликация                                     | Синдром Тернера             |
| Инверсия (перичентрическая и парацентрическая) | Тандемная дупликация        |
| Мозаицизм                                      | Терминальная дупликация     |
| Моногибридия, диплоидия, триплоидия и т. д.    | Транслокация                |
| Нуллисомии, моносомии, трисомии и т. д.        | Транспозиция                |
|  | Хромосомная мутация         |
|  | Центрическое разделение     |
|  | Центрическое слияние        |

## Задачи

**21.1.** Подвергнутые рентгеновскому облучению растения, гомозиготные по доминантному аллелю (*AA*), скрещивают с растениями, гомозиготными по рецессивному аллелю (*aa*). Три из 400 растений в  $F_1$  имеют рецессивный фенотип. Объясните.

**21.2.** Некий организм представляет собой гетерозиготу вида  $A \cdot BCDEFG / A \cdot BCFEDG$  (точка между *A* и *B* означает центромеру). Каковы будут результаты кроссинговера 1) между *B* и *C*, 2) между *E* и *F*?

**21.3.** Изобразите схематически конъюгацию двух гомологичных хромосом с последовательностями генов  $ABCDEF G \cdot HI$  и  $ABFEDCG \cdot HI$ .

**21.4.** Изобразите схематически двойной кроссинговер и результаты мейоза для гетерозиготы по 1) парацентрической и 2) перичцентрической инверсии, считая, что оба кроссинговера происходят внутри инвертированного участка.

**21.5.** В природной популяции дрозофилы обнаружены следующие последовательности генов в третьей хромосоме:  $ABCDEFGHIJ$ ,  $ABCGFEDHIJ$ ,  $ABCGF-IHDEJ$ ,  $ABHIFGCDEJ$ ,  $AFGCDEBHIJ$  и  $AFGCBEDHIJ$ . Каковы вероятные филогенетические отношения между этими хромосомными перестройками?

**21.6.** У нейроспоры два влияющих на рост гена, *biscuit* и *granular*, в норме локализованы в одном и том же плече пятой хромосомы. Обнаружен, однако, штамм, в котором эти гены наследуются независимо. Какой тип хромосомной мутации вы можете предположить, объясняя это наблюдение?

**21.7.** Растения, гетерозиготные по реципрокной транслокации часто обладают сильно пониженной плодовитостью, такое же понижение плодовитости может возникать и в результате гетерозиготности по рецессивному летальному аллелю. Какой вы можете предложить способ, позволяющий различить эти две причины понижения плодовитости?

**21.8.** Обладающие пониженной плодовитостью растения, гетерозиготные по реципрокной транслокации и по аллелям *P* (красный цвет растения) и *p* (зеленый цвет) скрещивались с обладающими нормальной плодовитостью растениями, гомозиготными по аллелю *p*, и со стандартной структурой хромосомного набора. В потомстве было получено 402 растения, в том числе

пониженная плодовитость, красные	141
нормальная плодовитость, зеленые	137
нормальная плодовитость, красные	69
пониженная плодовитость, зеленые	55

Определите генетическое расстояние между локусом *P* и концевой точкой транслокации.

**21.9.** Предположим, что растение *Datura* – трисомик по хромосоме *C* и гаметы типов  $CC$  и  $C$  образуются с равной вероятностью. Какие типы растений и в каких долях будут возникать в потомстве этого растения при его опылении пыльцой нормального диплоидного растения?

**21.10.** У кукурузы 10 пар хромосом, и можно получить все 10 возможных типов трисомиков. Пусть все 10 типов трисомиков гомозиготны по определенному доминантному аллелю *A*, а нормальная диплоидная линия гомозиготна по рецессивному аллелю *a*. Как узнать, в какой хромосоме локализован ген *A*?

**21.11.** Скрещивание полиплоидных растений, которые различаются по аллелям одного или нескольких локусов, может приводить в потомстве к фенотипическому расщеплению признаков, отличному от наблюдаемого при скрещивании диплоидных растений. Допустим, что некоторый тетраплоид образует в мейозе только биваленты, причем все четыре гомологические хромосомы участвуют в конъюгации равновероятно. Каково расщепление в поколении  $F_2$  от скрещивания  $AAAA \times aaaa$ ?

# Генетическая структура популяций

## Популяционная генетика

Генетика в целом занимается изучением генетической конституции организмов и законами, управляющими передачей наследственной информации от одного поколения к другому. *Популяционная генетика* – это область генетики, изучающая наследственную преимственность в группах организмов, т.е. в популяциях. Генетики-популяционисты исследуют генетическую структуру популяций и то, как эта структура изменяется из поколения в поколение.

Наследственные изменения, происходящие в ряду поколений, лежат в основе процесса эволюции. Поэтому популяционную генетику можно также рассматривать и как *эволюционную генетику*. Однако эти две области следует все же дифференцировать. Часто подразумевается, что предметом популяционной генетики являются популяции конкретных видов, тогда как эволюционная генетика имеет дело с любыми популяциями независимо от того, принадлежат ли они к одному или к различным видам. В рамках такого подхода эволюционная генетика – наука более общая, чем популяционная, и включает популяционную генетику в качестве одной из своих частей. Эволюционной генетике посвящена остальная часть этой книги.

## Популяции и генофонды

Наиболее очевидная единица живой материи – организм. У одноклеточных организм – это клетка; многоклеточный организм состоит из множества взаимозависимых клеток, и большинство их за время жизни организма отмирает и замещается другими. Элементарной единицей

эволюционного процесса является не организм (особь), а популяция. *Популяция* – это сообщество особей, связанных между собой родственными и брачными узами. Другими словами, популяция представляет собой множество особей, принадлежащих к одному виду. Родственными узлами связаны члены любой популяции, однако у организмов с бесполом размножением отсутствуют связи, возникающие в результате перекрестного оплодотворения. Сообщество скрещивающихся друг с другом, т.е. размножающихся половым путем особей, называется *менделевской популяцией*.

*Причина*, по которой отдельно взятый организм не может служить адекватной единицей процесса эволюции, состоит в том, что его генотип остается неизменным на протяжении всей его жизни, а время жизни организма ограничено (хотя некоторые организмы, например секвойя, живут несколько тысяч лет). С другой стороны, популяция представляет собой непрерывный ряд поколений. Кроме того, генетическая структура популяции может изменяться, т.е. эволюционировать, от поколения к поколению. Непрерывность существования популяции во времени обеспечивается механизмом биологической наследственности.

Менделевскими популяциями наиболее высокого ранга являются *виды* (гл. 26). Как правило, отдельные виды генетически изолированы друг от друга. Размножающиеся половым путем особи разных видов не скрещиваются между собой: этому препятствует существование специальных механизмов репродуктивной изоляции. Отдельные виды представляют собой независимые единицы эволюции: генетические изменения, происшедшие в какой-то одной локальной популяции, могут распространяться по всему ареалу вида, но обычно они не передаются организмам другого вида.

Пространственное распределение особей отдельных видов почти никогда не бывает равномерным; как правило, существуют более или менее четко определенные группировки особей, или локальные популяции. *Локальной популяцией* называется группа особей одного вида, существующих совместно на одной территории. Представление о локальной популяции на первый взгляд может показаться вполне очевидным, однако при его практическом применении обнаруживается, что границы между локальными популяциями могут быть размытыми и плохо очерченными (рис. 22.1). Кроме того, организмы внутри каждой группировки не распределены равномерно даже тогда, когда границы самих группировок совершенно однозначны, как, например, в случае озерных или островных организмов. Берега озер и островов очерчивают границы группировок, однако распределение наземных животных на острове и водных в озере всегда неравномерно. Животные часто мигрируют из одних локальных популяций в другие. Точно так же из одних популяций в другие переносятся семена и пыльца растений. Таким образом, локальные популяции довольно тесно связаны друг с другом.

При изучении процесса эволюции важное значение имеет представление о *генофонде*. Генофондом называется совокупность генотипов всех особей популяции. Для диплоидных организмов генофонд популяции, насчитывающей  $N$  особей, состоит из  $2N$  гаплоидных геномов. Каждый геном содержит всю генетическую информацию, полученную организмом от родителей. Таким образом, генофонд популяции из  $N$  особей включает в себя по  $2N$  генов каждого локуса и  $N$  пар гомологичных хромосом. Исключение составляют половые хромосомы и сцеп-

ленные с полом гены, представленные в каждом гетерогаметном организме в одном экземпляре.

## Генетическая изменчивость и эволюция

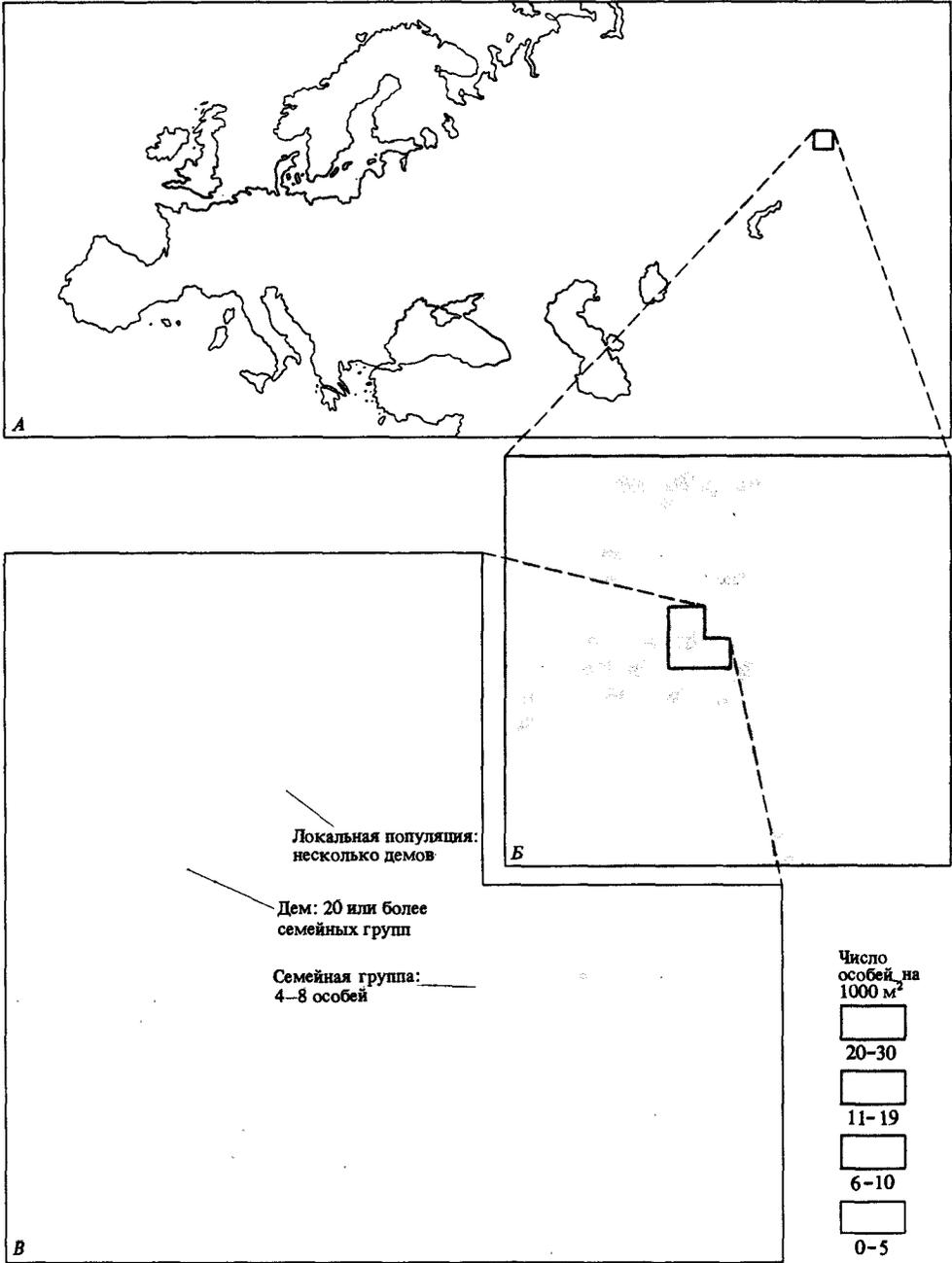
Существование генетической изменчивости — необходимое условие эволюции. Предположим, что по какому-то определенному локусу все особи данной популяции гомозиготны, т.е. содержат в этом локусе один и тот же аллель. Тогда эволюция по этому локусу невозможна, поскольку частоты аллелей остаются неизменными из поколения в поколение. Предположим теперь, что в другой популяции различные особи содержат в том же локусе два разных аллеля. Во второй популяции эволюция в отношении этого локуса вполне возможна, так как частота одного из аллелей может возрастать за счет другого, альтернативного, аллеля.

Современная теория эволюции берет начало от Чарлза Дарвина (1809–1882) и его классического труда «Происхождение видов», впервые опубликованного в 1859 г. Существование наследственной изменчивости в природных популяциях послужило исходным пунктом в цепи аргументов, приведенных Дарвином для доказательства того, что эволюция происходит путем естественного отбора. Дарвин утверждал, что некоторые наследственные изменения обеспечивают их носителям больший успех в выживании и размножении по сравнению с другими. Организмы, обладающие удачными вариантами признаков, имеют большую вероятность по сравнению с другими организмами выжить и оставить потомство. Вследствие этого полезные вариации в ряду поколений будут накапливаться, а вредные или менее полезные вытесняться, элиминироваться. Это и называется процессом естественного отбора, который играет ведущую роль в определении направления и скорости эволюции.

Прямая взаимосвязь между степенью генетической изменчивости популяции и скоростью эволюции под действием естественного отбора была доказана математическим путем Рональдом А. Фишером (Fisher, 1930) в его фундаментальной теореме естественного отбора. Фи-

Рис. 22.1. Географическое распределение ящерицы *Lacerta agilis*. (Данные представлены проф. А. В. Яблоковым. Институт биологии развития АН СССР, Москва.) А. Эта ящерица обитает на огромном ареале, охватывающем значительную часть Европы и Западной Азии, однако ее распределение по ареалу далеко не равномерно. Б. Вдоль ручьев и рек популяции *L. agilis* имеют более высокую плотность, чем на водоразделах. В. Ящерицы образуют небольшие семейные группы, включающие несколько состоящих между собой

в родстве организмов. 20–40 семейных групп составляют один дем. Несколько таких демов образуют локальную популяцию. Внутри дема члены различных семейных групп довольно свободно скрещиваются между собой; однако меньше 4% всех скрещиваний все же происходит и между особями, принадлежащими к различным демам одной локальной популяции. Менее 0,01% всех скрещиваний приходится на особей, относящихся к различным локальным популяциям.



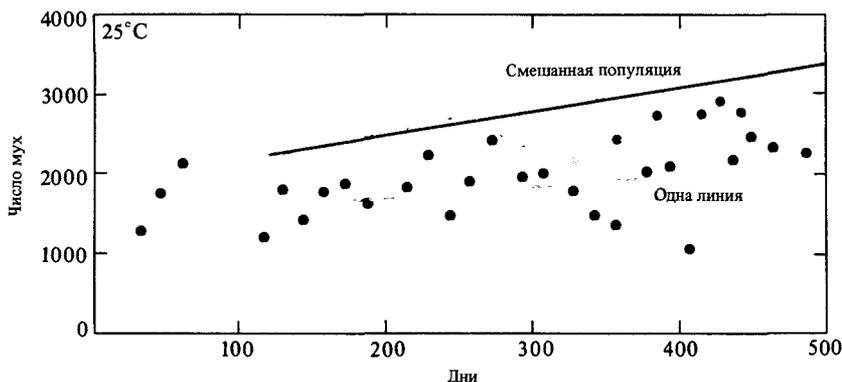


Рис. 22.2. Корреляция между степенью генетической изменчивости и скоростью эволюции в лабораторных популяциях *Drosophila serrata*, помещенных в новые условия. На графике показано изменение численности мух на протяжении приблизительно 25 поколений. Смешанная популяция, состоящая из двух линий, исходно обладает более высокой генетической изменчивостью по сравне-

нию с популяцией особей, принадлежащих к одной линии. Численность обеих популяций на протяжении эксперимента увеличивалась, но средняя скорость роста в смешанной популяции была существенно выше. Увеличение численности популяции на протяжении ряда поколений отражает постепенное приспособление популяции к условиям эксперимента в результате происходящей эволюции.

шер ввел понятие *приспособленности* и доказал, что *скорость возрастания приспособленности популяции в любой момент времени равна генетической variance приспособленности в тот же момент времени*. (Приспособленность служит мерой относительного успеха при размножении; подробнее см. в гл. 24.)

В строгом смысле фундаментальная теорема естественного отбора может быть применена лишь в отношении изменчивости, обусловленной аллелями одного локуса при определенных ограничениях, наложенных на внешние условия. Однако существование указанной связи между генетической изменчивостью популяции и ее способностью к эволюции интуитивно очевидно. Чем больше число изменчивых локусов и чем большим набором аллелей представлен каждый такой локус, тем больше вероятность изменения частоты одних аллелей за счет других. Для этого, разумеется, требуется, чтобы происходил отбор, благоприятствующий некоторому признаку (или признакам), и чтобы изменчивости были подвержены именно эти признаки. На рис. 22.2 и в табл. 22.1 представлены результаты экспериментов, свидетельствующие о наличии такой связи между генетической изменчивостью популяции и скоростью ее эволюции под действием естественного отбора при соблюдении оговоренных условий.

## Частоты генов и генотипов

Непосредственно мы наблюдаем лишь фенотипы, а не генотипы или гены. Изменчивость генофонда может быть описана либо частотами генов, либо частотами генотипов. Если мы знаем соотношение между ге-

**Таблица 22.1.** Корреляция между степенью генетической изменчивости и скоростью эволюции в лабораторных популяциях *Drosophila serrata* из Попондетты (Новая Гвинея) и Сиднея (Австралия). Скорость эволюции оценивали по средней скорости изменения численности популяции на протяжении 25 поколений. На рис. 22.2 представлены данные опыта, проводившегося при температуре 25°C. (По *Ayala F. J.*, 1965, *Science*, 150, 903.)

Популяция	Среднее число мух в популяции	Средняя скорость увеличения числа мух за одно поколение
Опыт при 25°C		
Одна линия (Попондетта)	1862 ± 79	31,5 ± 13,8
Смешанная популяция (Попондетта × Сидней)	2750 ± 112	58,5 ± 17,4
Опыт при 19°C		
Одна линия (Попондетта)	1724 ± 58	25,2 ± 9,9
Смешанная популяция (Попондетта × Сидней)	2677 ± 102	61,2 ± 13,8

**Таблица 22.2.** Частоты групп крови системы MN в популяции австралийских аборигенов

Группа крови	Генотип	Число	Частота
M	$L^M L^M$	22	0,030
MN	$L^M L^N$	216	0,296
N	$L^N L^N$	492	0,674
Всего		730	1,000

нотипами и соответствующими им фенотипами, то по частотам наблюдаемых фенотипов мы можем рассчитать частоты соответствующих генотипов. Рассмотрим, например, систему групп крови MN. Существует три группы крови: M, N и MN, которые определяются двумя аллелями одного локуса,  $L^M$  и  $L^N$  (табл. 22.2).

При обследовании 730 аборигенов Австралии были получены следующие результаты: у 22 человек была группа крови M, у 216 — MN и у 492 — N. Частоту группы крови и соответствующего генотипа получают делением каждого числа на сумму всех чисел: например, частота группы крови M составляет  $22/730 = 0,030$ .

Частоты трех генотипов, определяющих группы крови MN, характеризуют изменчивость по этой системе групп крови. Если предположить, что 730 обследованных лиц представляют собой случайную выборку из коренного населения Австралии, то полученные частоты можно рассматривать как характеристику австралийских аборигенов в целом. Случайная выборка является представительной (репрезентативной), или несмещенной, выборкой для популяции в целом.

Для некоторых целей при описании генетической изменчивости по данному локусу удобнее оперировать не частотами генотипов, а частотами отдельных аллелей. Частоты аллелей можно рассчитать либо по числу представителей различных генотипических классов, либо по частотам генотипов.

Таблица 22.3. Частоты генотипов и аллелей по группам крови системы MN в четырех популяциях человека

Популяция	Число обладателей группы крови			Всего	Частоты генотипов			Частоты аллелей	
	M	MN	N		$L^M L^M$	$L^M L^N$	$L^N L^N$	$L^M$	$L^N$
Аборигены Австралии	22	216	492	730	0,030	0,296	0,674	0,178	0,822
Индейцы навахо	305	52	4	361	0,845	0,144	0,011	0,917	0,083
Белые США	1787	3039	1303	6129	0,292	0,496	0,213	0,539	0,461
Испанцы	726	1677	697	3100	0,234	0,541	0,225	0,505	0,495

Для того чтобы рассчитать частоты аллелей непосредственно по числу представителей различных генотипических классов, нужно просто подсчитать число аллелей искомого типа, встречающееся в выборке, и поделить его на общее число аллелей данного локуса в выборке. Индивидуумы с генотипом  $L^M L^M$  содержат по два аллеля  $L^M$ , с генотипом  $L^M L^N$  — по одному аллелю  $L^M$  и  $L^N$ , с генотипом  $L^N L^N$  — по два аллеля  $L^N$ . Следовательно, общее число аллелей  $L^M$  в выборке составляет  $(22 \cdot 2) + 216 = 260$ . Общее число всех аллелей данного локуса вдвое больше числа людей в выборке, так как каждый индивидуум имеет два аллеля:  $2 \cdot 730 = 1460$ . Таким образом, частота аллеля  $L^M$  составляет  $260/1460 = 0,178$ . Аналогично рассчитывается частота аллеля  $L^N$ :  $[(2 \cdot 492) + 216]/1460 = 0,822$ .

Частоты аллелей можно также рассчитать по частотам генотипов, учитывая (как это только что было сделано), что в гомозиготах содержатся по два одинаковых аллеля, а в гетерозиготах — по одному аллелю каждого типа. Таким образом, чтобы получить частоту аллелей каждого типа, нужно к частоте индивидуумов, гомозиготных по данному аллелю, прибавить половину частоты гетерозигот по этому аллелю. Для рассматриваемой выборки частота аллелей  $L^M$ , рассчитанная таким путем, составляет  $0,030 + 0,296/2 = 0,178$ ; аналогично частота аллеля  $L^N$  равна  $0,674 + 0,296/2 = 0,822$ . В табл. 22.3 представлены частоты аллелей и генотипов по локусу, определяющему группы крови системы MN для четырех популяций человека. Бросается в глаза, что различные популяции в этом отношении резко отличаются друг от друга.

Расчет частот генов в случае, когда число аллелей данного локуса больше двух, основан на тех же правилах, что и в случае двух аллелей: гомозиготы несут по два экземпляра каждого аллеля, гетерозиготы — по одному экземпляру аллелей двух разных типов. Например, в некоторых природных популяциях *Drosophila willistoni* было обнаружено шесть различных генотипов локуса *Lap-5* в соотношениях, представленных в табл. 22.4. (Ген *Lap-5* кодирует фермент лейцинаминопептидазу; каждый аллель идентифицируется по показателю, характеризующему подвижность соответствующего полипептида при электрофорезе — см. дополнение 22.1.)

Частота каждого генотипа получается при делении числа соответствующих генотипов в выборке на общее число генотипов. Так, частота генотипа 98/98 составляет  $2/500 = 0,004$ . Частоту данного аллеля можно рассчитать по частотам генотипов, складывая частоты гомозигот по данному аллелю с половинами частот гетерозигот разных типов по то-

Таблица 22.4. Частоты генотипов по локусу *Lap-5* в популяции *Drosophila willistoni*

Генотип	Число	Частота
98/98	2	0,004
100/100	172	0,344
103/103	54	0,108
98/100	38	0,076
98/103	20	0,040
100/103	214	0,428
Всего	500	1,000

Таблица 22.5. Частота аллелей локуса *Lap-5* в популяции *D. willistoni*

Аллель	Число	Частота
98	62	0,062
100	596	0,596
103	342	0,342
Всего:	1000	1,000

му же аллелю. Так, частота аллеля 98 равна частотам гомозигот 98/98 плюс половина частот гетерозигот 98/100 и 98/103, т. е.  $0,004 + 0,076/2 + 0,040/2 = 0,062$ . Аналогично рассчитываются частоты аллелей 100 и 103; они составляют соответственно 0,596 и 0,342. Сумма всех трех частот равна, разумеется, единице.

Частоту аллеля можно также подсчитать, суммировав общее число экземпляров данного аллеля и поделив сумму на общее число аллелей данного локуса в выборке. Аллель 98 двукратно представлен в гомозиготах 98/98 и однократно – в гетерозиготах 98/100 и 98/103; таким образом, во всей выборке он встречается  $2 \cdot 2 + 38 + 20 = 62$  раза. Общее число аллелей этого локуса в выборке составляет  $2 \cdot 500 = 1000$ . Следовательно, частота аллеля 98 равна 0,062. Число аллелей разного типа в выборке и их частоты представлены в табл. 22.5.

Одна из причин, по которым генетическую изменчивость популяций часто предпочтительнее описывать, используя частоты аллелей, а не генотипов, состоит в том, что различных аллелей обычно бывает гораздо меньше, чем генотипов. При двух аллелях число возможных генотипов равно трем, при трех аллелях – шести, а при четырех – десяти. В общем случае если число различных аллелей одного локуса равно  $k$ , то число возможных генотипов равно  $k(k+1)/2$ .

## Две модели популяционной структуры

В 40-х и 50-х годах существовали две конкурирующие гипотезы о генетической структуре природных популяций. Согласно классической модели, генетическая изменчивость популяций очень мала, а согласно балансовой модели – очень велика (рис. 22.3).

По классической гипотезе подавляющее большинство локусов содержит аллели так называемого дикого типа с частотой, очень близкой к единице. Кроме того, в генофонде популяции имеется небольшое число вредных аллелей, возникающих в результате мутаций и поддерживаемых естественным отбором на очень низком уровне. В соответствии с этими представлениями типичная особь гомозиготна по аллелям дикого типа почти во всех локусах и лишь в нескольких локусах может быть гетерозиготной по мутантному аллелю и аллелю дикого типа. «Нормальный», или идеальный, генотип особи гомозиготен по аллелям

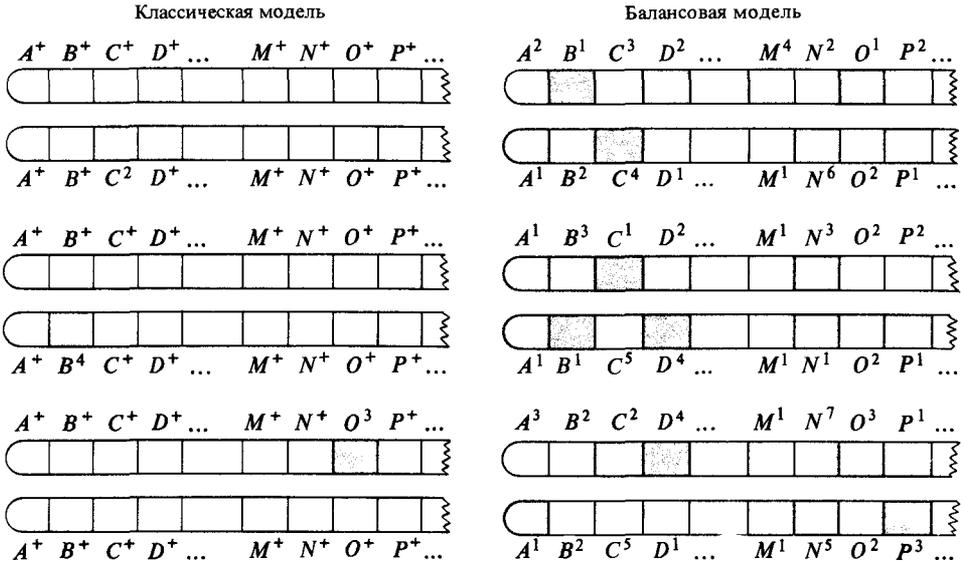


Рис. 22.3. Две модели генетической структуры популяции. В соответствии с этими двумя моделями показаны гипотетические генотипы трех типичных представителей популяции. Прописные буквы обозначают локусы, а цифры в индексе — номера различных аллелей; аллели «дикого типа», существование которых постулирует классическая мо-

дель, отмечены знаком «+». Согласно классической модели, особи гомозиготны по аллелю «дикого типа» почти во всех локусах и лишь в некоторых — гетерозиготны по аллелю «дикого типа» и мутантному аллелю ( $C$  — у первой особи,  $B$  — у второй и  $O$  — у третьей). Согласно балансовой модели, особи гетерозиготны во многих локусах.

дикого типа во всех локусах. Эволюция происходит благодаря тому, что время от времени в результате мутации появляется какой-то удачный аллель, частота которого под действием естественного отбора постепенно увеличивается. Это приводит к тому, что новый аллель становится аллелем дикого типа, полностью или почти полностью вытесняя старый аллель дикого типа.

Согласно балансовой модели, часто не существует какого-то одного аллеля дикого типа. Во многих, а может быть, и в большинстве локусов присутствует целый ряд аллелей с различными частотами. Следовательно, составляющие популяцию особи гетерозиготны по этим аллелям в значительной части локусов. При этом какой-либо определенный «нормальный», или «идеальный» генотип отсутствует. Популяция представляет собой совокупность множества генотипов, различающихся по многим локусам и тем не менее в большинстве случаев удовлетворительно приспособленных к тем условиям, с которыми приходится сталкиваться популяции.

В рамках балансовой модели эволюция представляется процессом одновременного постепенного изменения частот и типов аллелей во многих локусах. Аллели действуют не изолированно друг от друга; влияние того или иного аллеля на приспособленность организма зависит от присутствия или отсутствия в его генотипе других аллелей. Набор аллелей каждого локуса коадаптирован с наборами аллелей в других локусах; поэтому изменение частот аллелей в одном локусе влечет

за собой и изменения частот аллелей в других локусах. Однако балансовая модель, подобно классической, признает, что многие мутантные аллели, безусловно, вредны для их обладателей. Эти вредные мутации элиминируются или поддерживаются при низкой частоте путем естественного отбора, хотя играют лишь второстепенную негативную роль в эволюции.

## Изменчивость

Теперь мы знаем, что в природных популяциях наблюдается значительная генетическая изменчивость. Однако прямые доказательства этого факта были получены лишь в конце 60-х годов. Еще до этого времени было известно, что изменчивость представляет собой явление, широко распространенное в природе. Что же касается того, затрагивает ли аллельная изменчивость многие локусы или лишь некоторые, то данные на этот счет по-разному расценивались представителями классической и балансовой школ. Как бы то ни было, полученные к тому времени экспериментальные результаты не давали возможности оценить долю локусов, содержащих более одного аллеля. До начала 60-х годов при оценке генетической изменчивости приходилось оперировать данными следующего типа.

Индивидуальную изменчивость легко обнаружить у организмов любых видов, стоит лишь подвергнуть их тщательному обследованию. В человеческих популяциях, например, наблюдается изменчивость по таким признакам, как характерные черты лица, пигментация кожи, цвет и форма волос, телосложение, рост и вес, группы крови и т.п. (рис. 22.4). Различия между людьми более заметны, на наш взгляд, по сравнению с различиями между организмами других видов, однако морфологическая изменчивость была тщательно зарегистрирована во многих случаях, например изменчивость окраски и узоров раковин улиток, крыльев бабочек, кузнечиков и божьих коровок, шерсти мышей и оперения птиц (рис. 22.5). Растения часто отличаются друг от друга как по цвету и узорам цветков и семян, так и по характеру роста. Трудность состоит в том, что, вообще говоря, не всегда сразу ясно, какая доля морфологической изменчивости обязана своим существованием изменчивости генетической, а какая — изменчивости внешней среды.

Генетики установили, что генетическая изменчивость в природных



Рис. 22.4. В популяциях человека обнаруживается изменчивость по росту, пигментации кожи, чертам лица и другим признакам.

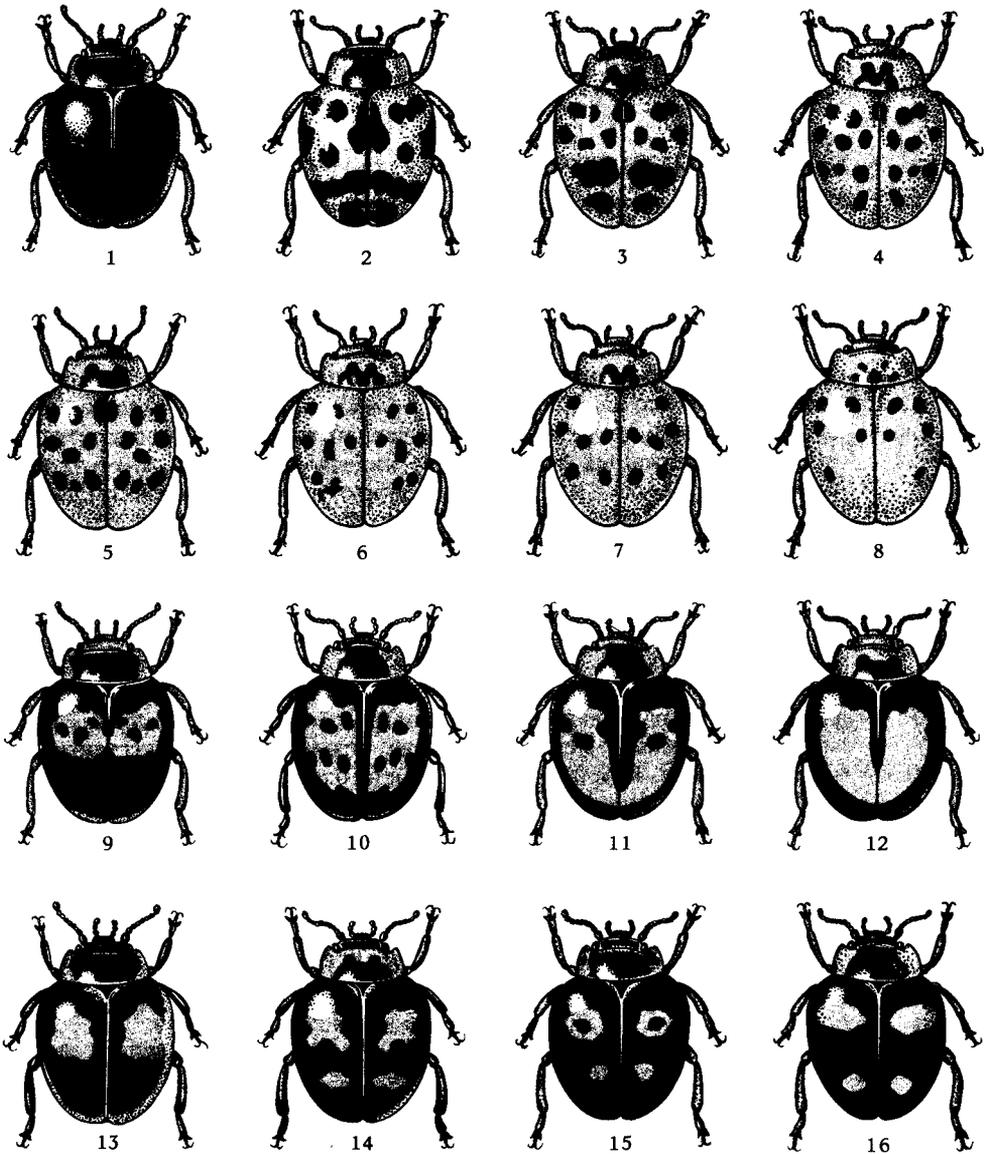


Рис. 22.5. Внутривидовая морфологическая изменчивость обнаруживается в окраске надкрыльев божьей коровки *Harmonia axyridis*. Этот вид обитает в Сибири, Китае, Корее и Японии. Почти полностью черная окраска (1) наиболее распространена в западной и центральной частях Сибири; однако чем дальше на восток, тем более полиморфными

становятся популяции, при этом увеличивается частота божьих коровок с черными пятнами на желтом фоне (2-8). Желтые пятна на черном фоне характерны для фенотипов 9-12. Божьи коровки с красными (на рисунке темно-желтым) пятнами на черном фоне (13-16) встречаются исключительно на Дальнем Востоке.

**Таблица 22.6.** Частоты хромосом дикого типа в популяции *Drosophila pseudoobscura* (Сьерра-Невада, Калифорния), в гомозиготном состоянии влияющих на жизнеспособность. В большинстве хромосом имеются аллели, которые в гомозиготном состоянии снижают жизнеспособность. (По Th. Dobzhansky, B. Spassky, 1963, Genetics, 48, 1467.)

Хромосома (влияние на жизнеспособность)	Частота хромосом, %		
	вторая	третья	четвертая
Летальная или полuletальная	33,0	25,0	25,9
Субвиталяная (жизнеспособность значительно ниже, чем у мух дикого типа)	62,6	58,7	51,8
Нормальная (жизнеспособность незначительно отличается от жизнеспособности мух дикого типа)	4,3	16,3	22,3
Супервиталяная (жизнеспособность значительно выше, чем у мух дикого типа)	< 0,1	< 0,1	< 0,1

популяциях намного выше, чем можно заключить из простых наблюдений над морфологической изменчивостью. Это было достигнуто с помощью инбридинга, т. е. скрещивания близкородственных организмов. При этом увеличивается вероятность появления в потомстве гомозигот, в частности рецессивных гомозигот, у которых обнаруживается проявление рецессивных генов. Посредством инбридинга было, например, показано, что генотип практически каждой дрозофилы содержит рецессивные аллели, вызывающие в гомозиготном состоянии отклонения от нормального фенотипа; точно так же в генотипе многих растений присутствуют аллели, которые в гомозиготном состоянии нарушают правильный синтез хлорофилла или приводят к полному его прекращению. Инбридинг выявил также существование аллелей, влияющих в гомозиготном состоянии на приспособленность организмов-носителей, т. е. изменяющих их жизнеспособность и плодовитость (табл. 22.6).

Убедительные данные, свидетельствующие о широком распространении генетической изменчивости, получают в экспериментах по искусственному отбору. В этих экспериментах к размножению в каждом поколении допускаются лишь особи, у которых подлежащий отбору признак проявляется в максимальной степени (гл. 26). Например, если хотя бы увеличить урожайность пшеницы, в каждом поколении отбирают растения, дающие максимальный урожай, и для получения следующего поколения высевают семена лишь этих растений. Если на протяжении ряда поколений значение данного признака изменяется в направлении отбора, то очевидно, что в исходной популяции существовала определенная генетическая изменчивость по этому признаку.

Изменения, происходящие в популяции под действием искусственного отбора, часто весьма впечатляющи. Например, яйценоскость кур породы «белый леггорн» была увеличена путем искусственного отбора со 125,6 яиц в год в 1933 г. до 249,6 в 1965 г. (рис. 22.6). Искусственный отбор можно вести в противоположных направлениях. Так, в двух различных линиях кукурузы отбор на высокое содержание белка в зерне привел к его повышению с 10,9 до 19,4%, а отбор в противоположном направлении — к снижению содержания белка с тех же 10,9 до 4,9%. Ис-

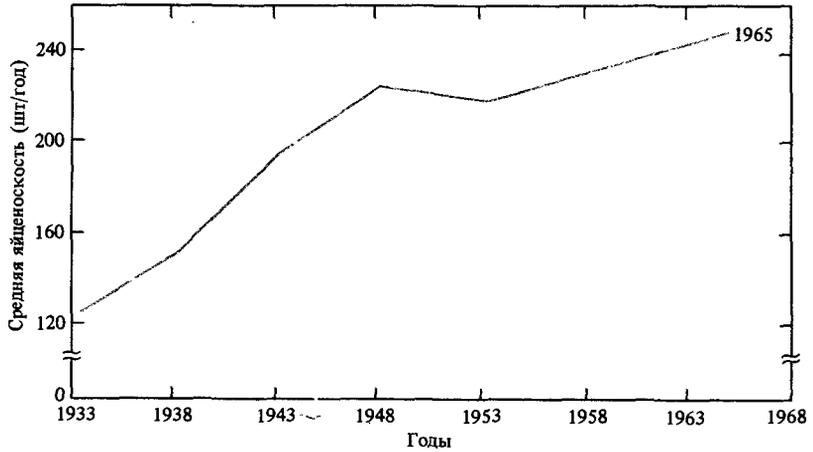


Рис. 22.6. Пример искусственного отбора. (По I. Lerner, W. Libby *Heredity, Evolution, and Society*, 2nd ed., W. H. Freeman, San Francisco, 1976.) Отбор вели на яйценоскость у кур породы белый леггорн. Исходно средняя яйценоскость породы составляла 125,6 яиц в год. За 32 года яйценоскость

в результате отбора увеличилась до 249,6 яиц в год, т.е. почти вдвое. Успешность отбора указывает на то, что с самого начала порода обладала значительной генетической изменчивостью по этому признаку. Экономическое значение увеличения яйценоскости вдвое очевидно.

куственный отбор по множеству различных хозяйственно ценных признаков успешно применяется при разведении домашних животных, например коров, свиней, овец, кур, а также при выращивании кукурузы, пшеницы, риса и т.п. Положительные результаты дали селекционные эксперименты на многих организмах, в том числе на дрозофиле, у которой искусственный отбор производился более чем по 50 различным признакам. Тот факт, что искусственный отбор оказывался успешным практически во всех случаях, был использован сторонниками балансовой модели как аргумент в пользу существования в популяциях генетической изменчивости практически по любому признаку, характеризующему организм.

## Проблема оценки генетической изменчивости

Приведенные в предыдущем разделе данные свидетельствуют о том, что генетическая изменчивость широко распространена в природных популяциях, вследствие чего создаются достаточно благоприятные условия для эволюционных изменений. Естественно, что следующим этапом должна быть точная оценка генетической изменчивости популяций. Например, нам хотелось бы знать: какова доля полиморфных (т.е. вариабельных) локусов в данной популяции и какова доля гетерозиготных локусов у типичной для популяции особи? Пытаясь ответить на эти вопросы, мы обнаруживаем, что использование традиционных методов генетического анализа наталкивается на серьезные методологические трудности.

Рассмотрим, что именно следует нам предпринять, чтобы установить, какова доля полиморфных генов в популяции. Мы не можем изучать в организме каждый локус, так как мы даже не знаем, сколько всего локусов содержится в геноме организма. В любом случае это была бы невероятно трудоемкая задача. Решение, следовательно, состоит в том, чтобы ограничиться какой-то выборкой локусов. Если выборка случайна, т.е. не смещена и потому вполне репрезентативна для популяции, то полученные при этом результаты могут быть экстраполированы на популяцию в целом. Ситуация аналогична выборочным опросам при установлении общественного мнения: достаточно, например, опросить около 2000 избирателей, для того чтобы довольно точно предсказать, сколько миллионов американцев проголосуют за того или иного кандидата в президенты.

Чтобы оценить, сколь часты в популяции полиморфные локусы, нам надлежит исследовать некоторое относительно небольшое число генов, представляющих собой несмещенную выборку из всей совокупности локусов. Сделать это посредством традиционных генетических методов невозможно, поскольку сам факт присутствия в геноме особи какого-либо гена устанавливается путем скрещивания особей, обладающих различными формами определяемого этим геном признака. Зная, какую долю в популяции составляют особи с различными фенотипами, мы можем лишь выяснить, один или более генов участвуют в формировании данного признака. Следовательно, с помощью таких методов можно обнаружить только гены, подверженные изменчивости. Таким образом, мы не можем получить несмещенную выборку генов данного генома, так как гены, изменчивость по которым не выявляется, в выборку не попадают.

Выход из создавшегося положения стал возможным благодаря достижениям молекулярной генетики. Известно, что генетическая информация, закодированная в нуклеотидной последовательности ДНК структурных генов, преобразуется в процессе трансляции в последовательность аминокислот, образующих полипептиды. Мы можем отобрать для исследования набор белков, ничего не зная заранее об их популяционной изменчивости. Такой набор представляет собой несмещенную выборку из всех структурных генов данного организма. Если окажется, что тот или иной белок одинаков у всех особей, то, значит, и ген, кодирующий этот белок, не обладает популяционной изменчивостью. Если же в популяции присутствуют разные варианты данного белка, то это означает, что соответствующий ген обладает популяционной изменчивостью. В этом случае возможно также оценить степень изменчивости, т.е. определить число вариантных форм исследуемого белка и частоту, с которой они встречаются в популяции. Другой возможный способ решения проблемы состоит в прямом определении нуклеотидной последовательности ДНК в выборке гомологичных генов разных особей.

## Количественная оценка генетической изменчивости

К началу 50-х годов биохимии уже научились расшифровывать аминокислотные последовательности белков. Чтобы количественно оценить степень генетической изменчивости в природных популяциях, можно ис-

пользовать следующий метод. Сначала выделяют достаточно большое число различных белков, например 20, ничего не зная заранее об их популяционной изменчивости. Следовательно, эти белки могут представлять несмещенную выборку. Затем в каждом из белков этих 20 типов, полученных, скажем, от 100 особей, случайно отобранных в популяции, определяют аминокислотную последовательность, для того чтобы установить, сколько вариантов каждого белка представлено в выборке. Среднее число вариантов каждого из 20 различных белков в выборке из 100 особей может служить мерой популяционной изменчивости генома.

К сожалению, установление точной аминокислотной последовательности одного белка — задача, требующая нескольких месяцев, а иногда и нескольких лет работы. Руководствуясь сказанным выше, мы должны были бы для оценки генетической изменчивости одной популяции определить аминокислотные последовательности 2000 образцов белка, что практически вряд ли осуществимо. Однако, по счастью, разработан метод, а именно электрофорез в геле (гель-электрофорез), позволяющий исследовать изменчивость белков со сравнительно небольшими затратами времени и средств. Начиная со второй половины 60-х годов посредством электрофореза в гелях были получены оценки генетической изменчивости для природных популяций многих организмов (см. дополнение 22.1).

Применение метода электрофореза позволяет установить для каждого исследуемого белка число аллелей, участвующих в формировании генетической изменчивости, и соотношение гомозигот и гетерозигот различных типов. Чтобы количественно оценить генетическую изменчивость популяций, обычно исследуют одновременно около 20 или более локусов. Полученную таким образом информацию желателен образом суммировать, чтобы выразить степень генетической изменчивости популяций каким-либо одним показателем, по которому можно было бы сравнивать между собой различные популяции. При этом используется целый ряд способов, однако наиболее широко распространены две меры генетической изменчивости: полиморфность и гетерозиготность.

## Дополнение 22.1. Электрофорез в геле

Приборы и методы, используемые при изучении генетической изменчивости в природных популяциях с помощью электрофореза в геле, изображены на рис. 22.7. Образцы тканей разных организмов *гомогенизируют* (измельчают) для освобождения из клеток ферментов и других белков. Пробы надосадочных жидкостей (растворимых фракций), полученных при центрифугировании гомогенатов, наносят на гель, приготовленный из крахмала, агара, полиакриламида или какого-нибудь другого желеобразного

вещества. После этого через гель пропускают (обычно в течение нескольких часов) постоянный электрический ток, под действием которого белки начинают перемещаться в геле. Скорость и направление их перемещения определяются размерами и суммарным электрическим зарядом соответствующих молекул. После выключения тока гель обрабатывают раствором, содержащим субстрат, специфически взаимодействующий с исследуемым ферментом, и соль, реагирующую с продуктом реакции, катализируе-

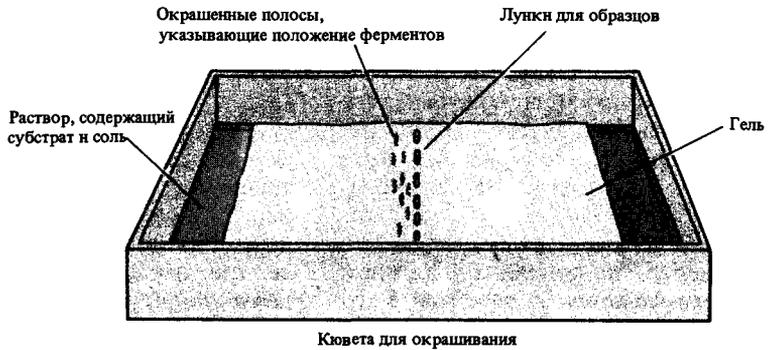
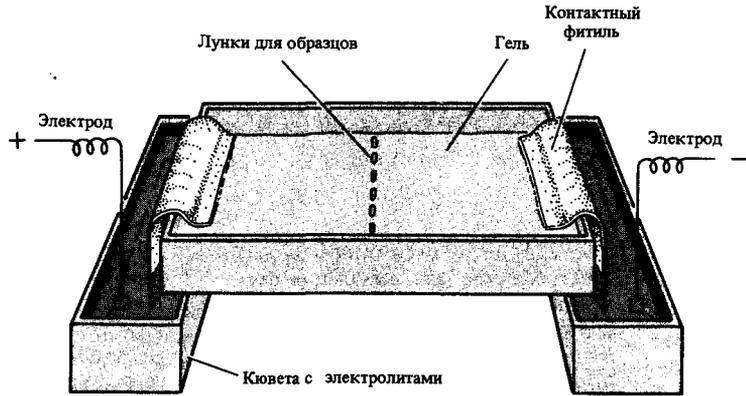
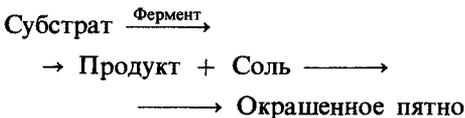


Рис. 22.7. Метод гель-электрофореза ферментов позволяет оценить генетическую изменчивость природных популяций (более подробно метод описан в тексте). А. Растворимые фракции, полученные из гомогенизированных образцов исследуемых тканей, наносят на поверхность геля и подвергают действию электрического поля. Ферменты и другие белки, содержащиеся в образцах, пере-

мешаются и занимают определенные положения в геле. Б. После выключения электрического тока гель обрабатывают специальным химическим раствором для «проявления» пятен, соответствующих ферментам. Генотип особи по локусу, кодирующему данный фермент, определяют по характерному расположению пятен в геле.

мой этим ферментом. В том месте геля, куда переместился исследуемый фермент, происходит определенная химическая реакция, которую в общем виде можно записать следующим образом:



Достоинство этого метода состоит в том, что по числу и расположению пятен в геле можно судить о генах, кодирующих данный фермент, у каждой содержащейся в выборке особи. На рис. 22.8 изображен гель, полученный при исследовании фермента фосфоглюкомутазы у двенадцати дрозофил. Локус, кодирующий этот фермент, обозначают символом *Pgm*. Первая и третья особи

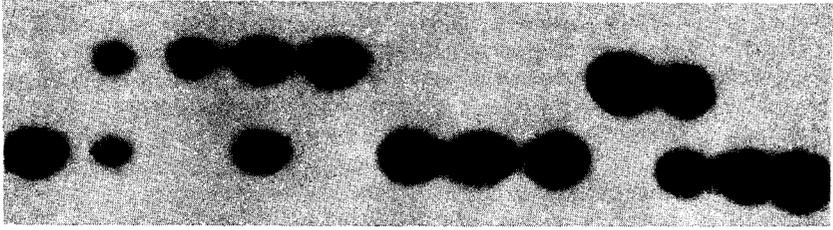


Рис. 22.8. Гель, окрашенный после электрофореза для выявления фермента фосфоглюкомутазы. Гель содержит образцы тканей от 12 самок *Drosophila pseudoobscura*. Одно окрашенное пятно в геле соответствует гомозиготным мухам, а два пятна — гетерозиготным. Перечислим слева направо генотипы всех 12 особей:

$Pgm^{100/100}$ ,  $Pgm^{100/108}$ ,  $Pgm^{108/108}$ ,  
 $Pgm^{100/108}$ ,  $Pgm^{108/108}$ ,  $Pgm^{100/100}$ ,  
 $Pgm^{100/100}$ ,  $Pgm^{100/100}$ ,  $Pgm^{108/108}$ ,  
 $Pgm^{100/108}$ ,  $Pgm^{100/100}$  и  $Pgm^{100/100}$ .

На этой и двух следующих фотографиях движение белка при электрофорезе происходит в направлении снизу вверх.

(считая слева направо) обладают ферментами с разной электрофоретической подвижностью и, следовательно, разными аминокислотными последовательностями. Это в свою очередь означает, что они кодируются различными аллелями. Обозначим аллели, кодирующие ферменты первой и третьей особей, символами  $Pgm^{100}$  и  $Pgm^{108}$  соответственно. Числа в верхнем индексе указывают на то, что фермент, кодируемый аллелем  $Pgm^{108}$ , перемещается в геле на 8 мм дальше фермента, кодируемого аллелем  $Pgm^{100}$ . Такие символы широко применяются в электрофоретических исследованиях, хотя иногда для обозначения аллелей, кодирующих различные варианты ферментов, используют буквы, например *S*, *M* и *F* (от англ. *slow*, *intermediate* и *fast*), соответствующие аллелям для вариантов, перемещающихся с малой, средней и большой скоростью.

Поскольку у первой и третьей особей обнаруживается по одному окрашенному пятну (рис. 22.8), мы можем заключить, что эти мухи — гомозиготы с генотипами  $Pgm^{100/100}$  и  $Pgm^{108/108}$  соответственно. У второй особи обнаруживаются в геле два пятна. Одно из этих пятен расположено в геле там же, где пятно первой мухи, и следовательно, оно соответствует ферменту, кодируемому аллелем  $Pgm^{100}$ ; второе пятно находится там же, где пятно третьей мухи, и, значит, оно кодирует

ся аллелем  $Pgm^{108}$ . Таким образом, вторая муха гетерозиготна и обладает генотипом  $Pgm^{100/108}$ .

Молекулы некоторых белков, например фермента малатдегидрогеназы, электрофореграмма которого показана на рис. 22.9, состоит из двух полипептидных цепей; гетерозиготы при этом дают в геле три окрашенных пятна. Обозначим locus, кодирующий малатдегидрогеназу, символом *Mdh*. Вторая муха на рис. 22.9 представлена одним пятном и, значит, ее можно рассматривать как гомозиготу; обозначим ее генотип символом  $Mdh^{94/94}$ . Первая муха также гомозиготна и имеет генотип  $Mdh^{104/104}$ . У гетерозиготных особей синтезируются полипептидные цепи двух типов — А и В, кодируемые соответственно аллелями  $Mdh^{94}$  и  $Mdh^{104}$ . Эти две субъединицы могут сочетаться в молекуле фермента в трех вариантах АА, АВ и ВВ. Этим вариантам соответствуют три окрашенных пятна в геле, что мы и наблюдаем для четвертой мухи на рис. 22.9.

Существуют белки, молекулы которых состоят из четырех и даже большего числа субъединиц. Особи, гетерозиготные по локусам, кодирующим такие белки, могут давать при электрофорезе по пять и более окрашенных пятен, но принцип, позволяющий по данным элек-

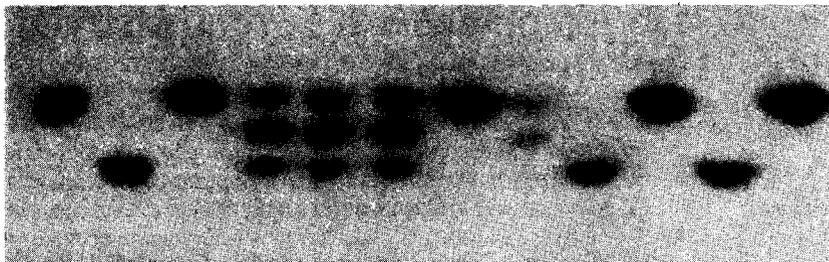


Рис. 22.9. Гель, окрашенный после электрофореза для выявления фермента малатдегидрогеназы. Гель содержит образцы тканей от 12 мух *Drosophila equinoxialis*. Как и на предыдущем рисунке, мухи, которым соответствует одно пятно, гомозиготны, однако у гетерозигот обнару-

живается по три пятна, поскольку малатдегидрогеназа представляет собой димер. Генотипы второй и девятой мух можно записать как  $Mdh^{94/94}$ , генотип первой мухи —  $Mdh^{104/104}$ , генотипы четвертой, пятой и шестой мух —  $Mdh^{94/104}$  и т.д.

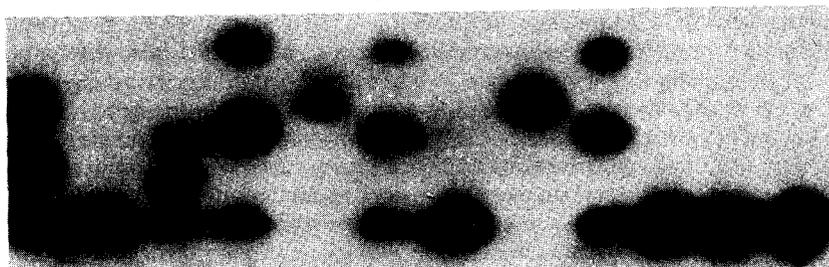


Рис. 22.10. Гель, окрашенный после электрофореза для выявления фермента кислой фосфатазы. Гель содержит образцы тканей от 12 мух *Drosophila equinoxialis*. Кислая фосфатаза — димерный фермент, поэтому гетерозиготы представлены тремя пят-

нами. Все генотипы образованы четырьмя различными аллелями (88, 96, 100 и 106). Первая муха слева имеет генотип  $Acph^{88/100}$ , вторая —  $Acph^{88/88}$ , третья —  $Acph^{88/96}$ , четвертая —  $Acph^{88/106}$ , пятая —  $Acph^{100/100}$  и т.д.

трофореза судить о генотипе особи, остается тем же. Электрофореграммы, представленные на рис. 22.8 и 22.9, свидетельствуют о наличии двух аллелей в каждом из двух исследовавшихся локусов. Локус, гомозиготный по какому-то аллелю, проявляется как одно и то же пятно для всех особей. С другой стороны, в локусе часто бывает более двух аллелей. Такой случай представлен на рис. 22.10, на котором изображена электрофореграмма фермента кислой фосфатазы у дрозофилы.

Варианты ферментов, кодируемые различными аллелями одного локуса

и выявляемые с помощью электрофореза, называются *аллоферментами* (аллозимами), или *электроморфами*. Электроморфы, одинаковым образом перемещающиеся в геле, могут тем не менее кодироваться разными аллелями, поскольку, во-первых, синонимичные триплеты кодируют одну и ту же аминокислоту и, во-вторых, некоторые аминокислотные замены не изменяют электрофоретической подвижности белков. Следовательно, электрофорез в геле дает заниженную оценку степени генетической изменчивости популяций, однако, насколько именно занижена эта оценка, в настоящее время не известно.

## Полиморфизм и гетерозиготность

Одной из мер генетической изменчивости популяций служит доля полиморфных локусов, или просто *полиморфность* ( $P$ ) популяции. Допустим, что с помощью электрофореза мы провели исследования генотипа морского червя *Phoronopsis viridis*, обитающего у побережья Калифорнии, по 30 локусам и установили, что изменчивость полностью отсутствует по 12 локусам и в той или иной мере присутствует по остальным 18 локусам. Тогда мы можем сказать, что популяция полиморфна по  $18/30 = 0,6$  локусам, или, другими словами, полиморфность популяции составляет 0,6. Предположим, что мы аналогичным образом исследовали три другие популяции *P. viridis* и установили, что для них число полиморфных локусов из числа тех же 30 равно 15, 16 и 14. Полиморфность этих популяций составляет соответственно 0,50, 0,53 и 0,47. Теперь можно рассчитать среднюю полиморфность по четырем популяциям *P. viridis*:  $(0,60 + 0,50 + 0,53 + 0,47)/4 = 0,525$  (табл. 22.7).

Для некоторых целей полиморфность служит удобной мерой генетической изменчивости популяций, но у нее есть два недостатка — произвольность и неточность.

Число выявляемых полиморфных локусов зависит от числа изученных организмов в выборке. Предположим, например, что выборка, использованная при исследовании первой популяции *Phoronopsis*, состояла из 100 особей. Если бы выборка включала большее число особей, то могла бы обнаружиться изменчивость по некоторым из 12 локусов, оказавшихся мономорфными по нашим данным. Наоборот, если бы было обследовано меньшее число животных, то полиморфизм по некоторым из 18 локусов мог бы не обнаружиться. Для того чтобы исключить влияние объема выборки, необходимо ввести какой-то *критерий полиморфности*. Один из таких часто используемых критериев состоит в том, что локус считается полиморфным только тогда, когда частота наиболее распространенного аллеля этого локуса не превышает 0,95. Хотя при исследовании большего числа особей могут быть выявлены новые аллели, доля полиморфных локусов в среднем изменяться не будет. Однако выбор критерия полиморфности несколько произволен. При использовании разных критериев получаются различные значения полиморфности. Например, если мы используем критерий полиморфности, по которому частота наиболее распространенного аллеля не должна превышать 98%, то полиморфными оказываются некоторые

Таблица 22.7. Расчет средней полиморфности четырех популяций

Популяция	Число локусов		Полиморфность
	полиморфных	всего	
1	18	30	$18/30 = 0,60$
2	15	30	$15/30 = 0,50$
3	16	30	$16/30 = 0,53$
4	14	30	$14/30 = 0,47$
			Среднее: 0,525

Таблица 22.8. Расчет средней гетерозиготности по четырем локусам

Локус	Число особей		Гетерозиготность
	гетерозиготных	всего	
1	25	100	$25/100 = 0,25$
2	42	100	$42/100 = 0,42$
3	9	100	$9/100 = 0,09$
4	0	100	$0/100 = 0$
			Среднее: 0,19

локусы, казавшиеся мономорфными по 95%-ному критерию (например, локусы, у которых частота двух аллелей составляет 0,97 и 0,03).

Кроме того, полиморфность представляет собой *неточную меру* генетической изменчивости. Это обусловлено тем, что слабополиморфные локусы, т.е. локусы с очень низкой частотой всех аллелей, кроме одного, рассматриваются как равноценные сильнополиморфным локусам, т.е. локусам, для которых близкой величины достигают частоты нескольких аллелей. Предположим, что в одном локусе находятся два аллеля с частотами 0,95 и 0,05, а в другом — 20 аллелей с частотами 0,05 каждый. Ясно, что генетическая изменчивость по второму локусу намного больше, чем по первому, однако в соответствии с 95%-ным критерием полиморфности оба локуса считаются в равной степени полиморфными.

Более совершенной мерой генетической изменчивости может служить *средняя частота особей, гетерозиготных по определенным локусам*, или просто *гетерозиготности (H) популяции*. В отличие от полиморфности эта мера генетической изменчивости популяций характеризуется тем, что в ней отсутствуют элементы произвольности и неточности. Гетерозиготность популяции рассчитывается в два приема. Сначала определяют частоты особей, гетерозиготных по каждому локусу, а затем полученные значения усредняют по всем локусам. Допустим, мы исследовали популяцию по четырем локусам и установили, что частоты гетерозигот по этим локусам составляют 0,25, 0,42, 0,09 и 0. Тогда оценка гетерозиготности популяции по данным локусам составит  $(0,25 + 0,42 + 0,09 + 0)/4 = 0,19$  (табл. 22.8). Таким образом, гетерозиготность популяции равна 19%. Конечно, для того чтобы оценка гетерозиготности была достоверной, она должна основываться более чем на четырех локусах, однако методика вычисления гетерозиготности остается той же. При одновременном исследовании нескольких популяций одного вида можно сначала рассчитать гетерозиготность каждой из популяций, а затем получить среднее значение по всем изученным популяциям. Если, например, гетерозиготность четырех популяций составляет 0,19; 0,15; 0,13 и 0,17, то средняя гетерозиготность по четырем популяциям равна  $(0,19 + 0,15 + 0,13 + 0,17)/4 = 0,16$ .

Большинство генетиков-популяционистов предпочитают использовать гетерозиготность в качестве меры генетической изменчивости популяций. Это — надежная мера изменчивости, поскольку она служит оценкой вероятности того, что два аллеля данного локуса, взятые наугад из генофонда популяции, окажутся различными. (Каждая гамета

любого организма несет в каждом локусе аллель, который можно рассматривать в качестве случайно изъятых из популяции.) Однако гетерозиготность не отражает степени генетической изменчивости в популяциях растений, размножающихся путем самоопыления и животных, у которых часто происходят скрещивания между сородичами. В популяциях, постоянно размножающихся путем самооплодотворения, большинство особей гомозиготны, хотя различные особи могут нести в одном и том же локусе разные аллели, если в популяции по этому локусу наблюдается генетическая изменчивость. В популяции, в которой часто происходят скрещивания между сородичами, число гомозигот будет больше, чем в популяции со случайным скрещиванием, при одинаковых частотах всех аллелей в обеих популяциях.

Эту трудность можно преодолеть, рассчитав *ожидаемую гетерозиготность*, которая определяется по частотам аллелей в предположении, что скрещивания в популяции происходят случайно. Предположим, что существует четыре аллеля данного локуса, представленные в популяции с частотами  $f_1, f_2, f_3$  и  $f_4$ . Как мы увидим в гл. 23, ожидаемые частоты гомозигот соответствующих типов при случайном скрещивании составляют  $f_1^2, f_2^2, f_3^2$  и  $f_4^2$ . Следовательно, ожидаемая гетерозиготность по этому локусу будет равна  $H_{\text{ожид.}} = 1 - (f_1^2 + f_2^2 + f_3^2 + f_4^2)$ . Например, если частоты аллелей по данному локусу составляют 0,50, 0,30, 0,10 и 0,10, то ожидаемое значение гетерозиготности будет равно  $H_{\text{ожид.}} = 1 - (0,50^2 + 0,30^2 + 0,10^2 + 0,10^2) = 1 - (0,25 + 0,09 + 0,01 + 0,01) = 0,64$ .

## Электрофоретические оценки изменчивости

Метод электрофореза был впервые применен для оценки генетической изменчивости природных популяций в 1966 г., когда были опубликованы три работы, две из которых посвящены дрозофиле, а одна — человеку. С тех пор с помощью этого метода было исследовано множество популяций различных организмов, и число работ на эту тему продолжает расти с каждым годом. Здесь мы рассмотрим две такие работы.

В табл. 22.9 перечислены 29 локусов из 71, по которым проводилось исследование европейской популяции человека. В таблице приведены сокращения, используемые для обозначения локусов, названия ферментов, кодируемых этими локусами, и частота гетерозиготных по соответствующим локусам индивидуумов. Средняя гетерозиготность популяции вычисляется как отношение суммы частот гетерозигот по каждому локусу к общему числу локусов:  $4,78/71 = 0,067$ .

В популяции *Phoronopsis viridis* (тип *Phoronida*) из залива Бодега в Калифорнии было исследовано 39 локусов, кодирующих различные ферменты. В табл. 22.10 перечислены обозначения 27 из этих локусов, в которых обнаружены по крайней мере по два аллеля. В таблице приведены реально наблюдавшиеся и ожидаемые значения гетерозиготности, рассчитанные с использованием 95%-ного критерия полиморфности. В соответствии с этим критерием полиморфными являются 28,2% из 39 исследованных локусов. Однако если использовать 99%-ный критерий полиморфности, то полиморфными оказываются 20 из 39, т. е. 51,2% всех локусов. Наблюдаемое значение гетерозиготности составляет 7,2%, что значительно меньше ожидаемого значения гетерозиготности,

Таблица 22.9. Данные о гетерозиготности по 20 (из 71) локусам в популяции европейцев, полученные с помощью электрофореза. (По *H. Harris, D. A. Hopkinson, 1972, J. Human Genet., 36, 9.*)

Локус <sup>1)</sup>	Кодируемый фермент	Гетерозиготность
<i>ACP1</i>	Кислая фосфатаза	0,52
<i>PGM1</i>	Фосфоглюкомутаза-1	0,36
<i>PGM2</i>	Фосфоглюкомутаза-2	0,38
<i>AK</i>	Аденилаткиназа	0,09
<i>PEPA</i>	Пептидаза-A	0,37
<i>PEPC</i>	Пептидаза-C	0,02
<i>PEPD</i>	Пептидаза-D	0,02
<i>ADA</i>	Аденозиндезаминаза	0,11
<i>PGD</i>	6-фосфоглюконатдегидрогеназа	0,05
<i>ACP2</i>	Щелочная фосфатаза (плацента)	0,53
<i>AMY2</i>	Амилаза (поджелудочная железа)	0,09
<i>GPT</i>	Аланинаминотрансфераза (глутаматпируват— —трансаминаза)	0,50
<i>GOT</i>	Аспартатаминотрансфераза (глутамат—оксало- ацетат—трансаминаза)	0,03
<i>GALT</i>	Галактозо-1-фосфат—уридилтрансфераза	0,11
<i>ADH2</i>	Алкогольдегидрогеназа-2	0,07
<i>ADH3</i>	Алкогольдегидрогеназа-3	0,48
<i>PG</i>	Пепсиноген	0,47
<i>ACE</i>	Ацетилхолинэстераза	0,23
<i>ME</i>	Дегидрогеназа яблочной кислоты	0,30
<i>HK</i>	Гексокиназа (лейкоциты)	0,05
	Средняя гетерозиготность (включая 51 моно- морфный локус)	0,067

<sup>1)</sup> Цифры или буквы используются, когда надо различить несколько родственных ферментов и кодирующих их локусов, например *PGM1* и *PGM2* или *PEPA*, *PEPB* и *PEPC*.

равного 9,4%. Это различие, возможно, обусловлено тем, что у данного вида наблюдается самооплодотворение, поскольку *P. viridis* — животное гермафродитное.

В табл. 22.10 указаны также частоты аллелей для всех 27 полиморфных локусов. Число аллелей в одном локусе колеблется от одного (для 12 мономорфных локусов) до шести (в локусах *Acph-2* и *G3pd-1*). Локусы с большим числом аллелей не обязательно характеризуются большей гетерозиготностью по сравнению с малоаллельными локусами. Например, наблюдаемые и ожидаемые значения гетерозиготности составляют соответственно 0,160 и 0,217 для локуса *Acph-2* (с шестью аллелями), тогда как для локуса *Adk-1*, имеющего всего лишь два аллеля, эти значения равны 0,224 и 0,496.

Из рассмотрения табл. 22.9 и 22.10 становится ясно, насколько важно анализировать достаточно большое число локусов. Если бы, например, при обследовании европейской популяции человека было использовано очень мало локусов, то в выборку могло попасть непропорционально большое число высокополиморфных локусов (таких, как *ACP1*, *PGM1*, *PGM2* и *PEPA*). В результате получившаяся при этом оценка гетерозиготности оказалась бы искаженной. На рис. 22.11 представлено распределение значений гетерозиготности по 180 локусам, исследо-

**Таблица 22.10.** Частоты аллелей 27 полиморфных локусов у 120 особей *Phoronopsis viridis*. Цифрами 1, 2, 3 и т.д. обозначены номера аллелей в порядке увеличения подвижности кодируемых ими белков в электрическом поле. (По F.J. Ayala et al., 1974, Biochem. Genet., 18, 413.)

Локус	Частота аллелей						Гетерозиготность		Полиморфен ли локус по 95%-ному критерию?
	1	2	3	4	5	6	наблюдаемая	ожидаемая	
<i>Acph-1</i>	0,995	0,005					0,010	0,010	Нет
<i>Acph-2</i>	0,009	0,066	0,882	0,014	0,005	0,024	0,160	0,217	Да
<i>Adk-1</i>	0,472	0,528					0,224	0,496	»
<i>Est-2</i>	0,008	0,992					0,017	0,017	Нет
<i>Est-3</i>	0,076	0,924					0,151	0,140	Да
<i>Est-5</i>	0,483	0,396	0,122				0,443	0,596	»
<i>Est-6</i>	0,010	0,979	0,012				0,025	0,041	Нет
<i>Est-7</i>	0,010	0,990					0,021	0,021	»
<i>Fum</i>	0,986	0,014					0,028	0,028	»
$\alpha$ <i>Gpd</i>	0,005	0,995					0,010	0,010	»
<i>G3pd-i</i>	0,040	0,915	0,017	0,011	0,011	0,006	0,159	0,161	Да
<i>G6pd</i>	0,043	0,900	0,057				0,130	0,185	»
<i>Hk-1</i>	0,996	0,004					0,008	0,008	Нет
<i>Hk-2</i>	0,005	0,978	0,016				0,043	0,043	»
<i>Idh</i>	0,992	0,008					0,017	0,017	»
<i>Lap-3</i>	0,038	0,962					0,077	0,074	»
<i>Lap-<math>\alpha</math></i>	0,014	0,986					0,028	0,027	»
<i>Lap-5</i>	0,004	0,551	0,326	0,119			0,542	0,576	Да
<i>Mdh</i>	0,008	0,987	0,004				0,025	0,025	Нет
<i>Me-2</i>	0,979	0,021					0,042	0,041	»
<i>Me-3</i>	0,017	0,824	0,159				0,125	0,296	Да
<i>Odh-1</i>	0,992	0,008					0,017	0,017	Нет
<i>Pgi</i>	0,955	0,005					0,010	0,010	»
<i>Pgm-1</i>	0,159	0,827	0,013				0,221	0,290	Да
<i>Pgm-3</i>	0,038	0,874	0,071	0,017			0,185	0,229	»
<i>Tri-1</i>	0,929	0,071					0,000	0,133	»
<i>Tri-2</i>	0,008	0,004	0,962	0,013	0,013		0,076	0,074	Нет
Средняя (включая 12 мономорфных локусов) гетерозиготность							0,072	0,094	
полиморфность:									11/39 = 0,282

ваным у шести близкородственных видов дрозифилы. Характерно, что это распределение очень размазано ( $H$  колеблется от нуля до 0,68) и совершенно не похоже на нормальное распределение.

Опыт, накопленный в исследованиях с применением электрофореза, показывает, что выборка, содержащая около 20 локусов, обычно бывает достаточной. Оценки гетерозиготности, как правило, мало изменяются, если выборка содержит более 20 локусов. Например, для человека при использовании 26 локусов было установлено, что  $H = 0,072$ . Когда же число локусов было увеличено до 71, значение гетерозиготности оказалось равным 0,067 (см. табл. 22.9).

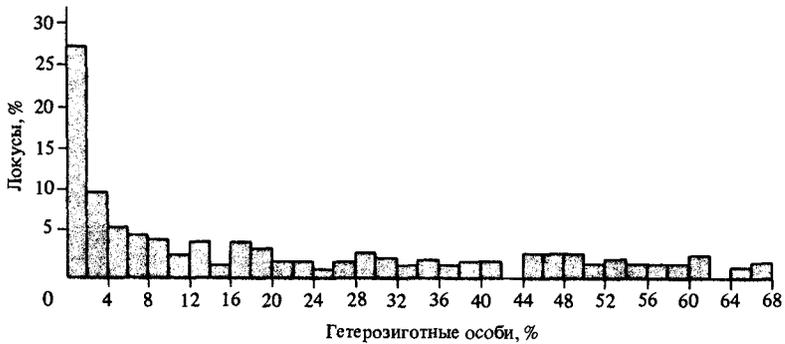


Рис. 22.11. Распределение 180 электрофоретических исследованных локусов по степени гетерозиготности у шести видов группы *Drosophila willistoni*. Средняя гетерозиготность по всем 180 локусам составляет 0,177.

## Генетическая изменчивость в природных популяциях

В большинстве природных популяций существует значительная генетическая изменчивость. В табл. 22.11 суммированы результаты электрофоретических исследований, проведенных на 69 видах растений и 125 видах животных, в которых использовались выборки из достаточно большого числа локусов. По этим данным средняя гетерозиготность для позвоночных животных составляет 6,0%, а для беспозвоночных — 13,4%. Для растений средняя гетерозиготность равна 12,1%. Причем у перекрестноопыляющихся растений изменчивость больше, чем у самоопылителей.

Чтобы оценить суммарную генетическую изменчивость в природных популяциях, можно применить следующий способ. Рассмотрим человеческую популяцию, в которой по данным электрофоретических исследований гетерозиготность составляет 6,7%. Если предположить, что у человека имеется 30 000 структурных генов (оценка, возможно, несколько заниженная), то это означает, что каждый человек гетерозиготен в среднем по  $30\,000 \cdot 0,067 = 2010$  локусам. При этом теоретически возможное число различных типов гамет составляет  $2^{2010} \approx 10^{605}$ , поскольку индивидуум, гетерозиготный по одному локусу, производит два типа гамет, а индивидуум, гетерозиготный по  $n$  локусам, теоретически может производить  $2^n$  типов различных гамет. Такое число гамет не может образоваться не только у отдельного человека, но и у всего человечества за все время его существования. Общее число протонов и нейтронов во Вселенной составляет по современным оценкам  $10^{76}$ , что неизмеримо меньше полученного нами числа типов гамет.

Хотя не все возможные сочетания аллелей в гаметах равновероятны, тем не менее расчеты показывают, что никакие две независимо возникшие человеческие гаметы не могут быть полностью тождественными и никакие два человека (не считая монозиготных, или идентичных, близнецов) из числа ныне существующих на Земле, когда-либо существовавших в прошлом, и тех, которые будут рождены в сколь угодно отдален-

Таблица 22.11. Генетическая изменчивость природных популяций некоторых крупных групп животных и растений

Организм	Число видов	Среднее число локусов на вид	Средняя полиморфность <sup>1)</sup>	Средняя гетерозиготность
<i>Беспозвоночные</i>				
Дрозофила	28	24	0,529	0,150
Осы	6	15	0,243	0,062
Другие насекомые	4	18	0,531	0,151
Морские беспозвоночные	14	23	0,439	0,124
Сухопутные улитки	5	18	0,437	0,150
<i>Позвоночные</i>				
Рыбы	14	21	0,306	0,078
Земноводные	11	22	0,336	0,082
Пресмыкающиеся	9	21	0,231	0,047
Птицы	4	19	0,145	0,042
Млекопитающие	30	28	0,206	0,051
<i>Растения</i>				
Самоопылители	33	14	0,179	0,058 <sup>2)</sup>
Перекрестноопыляемые	36	11	0,511	0,185
<i>В среднем</i>				
Беспозвоночные	57	22	0,469	0,134
Позвоночные	68	24	0,247	0,060
Растения	69	13	0,345	0,121

<sup>1)</sup> Критерий полиморфности не один и тот же для всех видов.

<sup>2)</sup> «Теоретически ожидаемая» гетерозиготность; наблюдаемая гетерозиготность у этих сильно инбредных видов много меньше.

ном будущем, не могут быть генетически тождественными. То же самое, вообще говоря, справедливо для любых организмов, размножающихся половым путем: никакие два организма, возникшие из разных зигот, не могут быть генетически тождественными.

Метод электрофореза позволил получать количественные оценки степени генетической изменчивости в природных популяциях. Насколько эти оценки заслуживают доверия? Для того чтобы оценка степени генетической изменчивости была правильной, необходимо соблюдать два условия: 1) использовать случайную выборку локусов генома и 2) выявлять все аллели каждого локуса.

Локусы, исследовавшиеся с помощью электрофореза, представляют собой случайную выборку из генома, поскольку в противном случае оценки, полученные на разных выборках, разошлись бы. Электрофорез использовали для изучения генов, кодирующих ферменты и другие растворимые белки. Эти гены составляют значительную часть генома, но существуют и другие типы генов, например регуляторные гены и гены, кодирующие нерастворимые белки. Пока неизвестно, являются ли эти гены такими же изменчивыми, как и гены, кодирующие растворимые белки. Поэтому оценки гетерозиготности, полученные электрофоретическим методом, могут быть смещенными относительно истинной гетерозиготности по геному в целом. Однако в настоящее время мы не знаем даже, завышены или занижены такие оценки.

При электрофорезе белки разделяются вследствие их различной подвижности в электрическом поле. Эти различия в подвижности белков

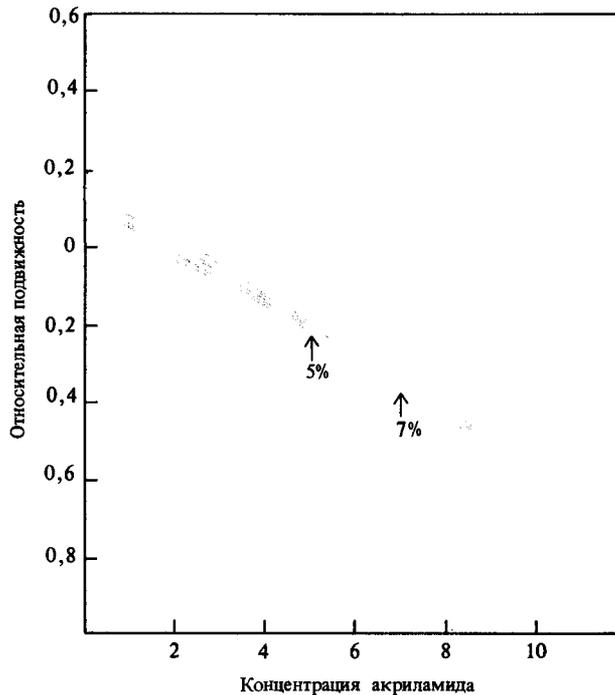


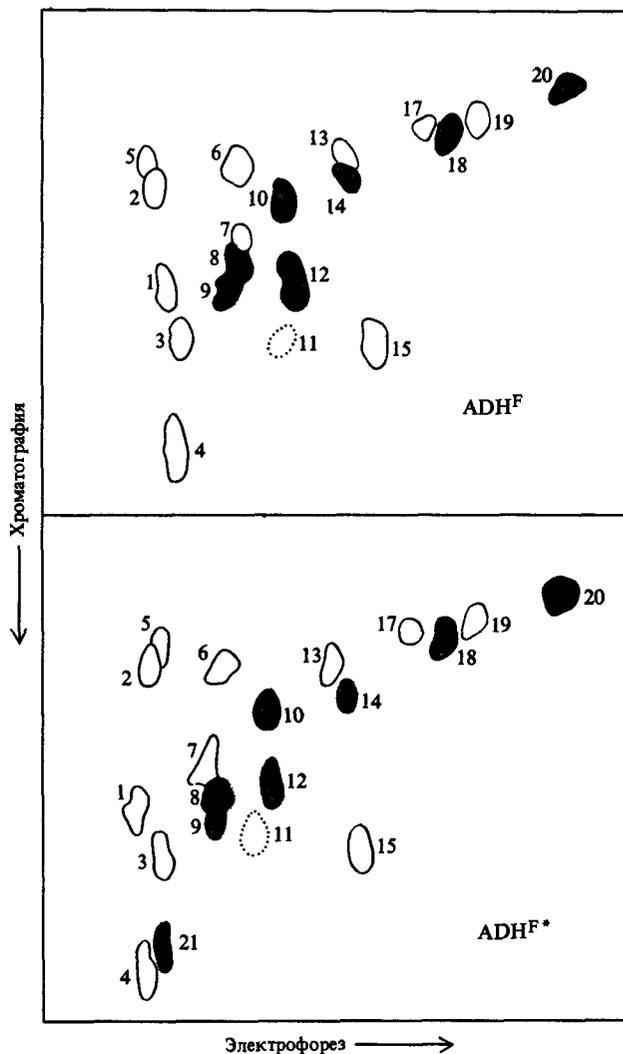
Рис. 22.12. Изменение электрофоретической подвижности белков как функция концентрации геля. Изображены графики для пяти белков, кодируемых пятью различными аллелями локуса  $\alpha$ -Gpdh бабочки *Colias eurytheme*. Электрофорез можно выполнять в гелях с различной концентрацией полиакриламида. При концентрации 5%, подвижности всех

белков почти одинаковы, и в результате белки практически неразличимы. При концентрации 7% легко разделяются два класса белков. Выбирая другие концентрации, можно разделить все пять белков. (По G. B. Johnson, 1977. In: *Measuring Selection in Natural Populations*, ed. by F. B. Christiansen and T. M. Fenchel, Springer, Berlin pp. 223–244.)

обусловлены тем, что их молекулы имеют разную конфигурацию и разную величину суммарного электрического заряда. Однако некоторые из аминокислотных замен не сопровождаются ни изменением суммарного электрического заряда белка, ни сколько-нибудь существенными изменениями молекулярной конфигурации. Следовательно, с помощью электрофореза мы можем выявить не все различия в аминокислотных последовательностях.

Существует несколько методов выявления критических различий между белками, не обнаруживаемых посредством обычного электрофореза. Один из этих методов, получивший название *последовательного электрофореза*, состоит в электрофоретической разгонке одних и тех же образцов в различных условиях, например с использованием различных буферов или различных концентраций геля (рис. 22.12). При другом методе образцы ткани или ферменты подвергаются действию высокой температуры или некоторых других *денатурирующих агентов*, например обрабатываются мочевиной. В результате один из двух электрофоретически неразличимых белков может денатурировать, а второй — остаться

Рис. 22.13. «Отпечатки пальцев» (fingerprinting) двух ферментов алкогольдегидрогеназы. При использовании обычного электрофореза эти два фермента неразличимы. Метод «отпечатков пальцев» выявляет присутствие в электроморфе, обозначенном символом  $ADH^{F*}$ , еще одного пептида (21).



в нативной форме. Существует также метод, называемый *пептидным картированием* или «снятием отпечатков пальцев». При этом белки сначала обрабатываются трипсином или каким-либо другим ферментом, гидролизующим полипептидные цепи, а затем смесь сравнительно небольших молекул пептидов подвергается двумерной хроматографии или хроматографии в одном направлении и электрофорезу – в другом (рис. 22.13). Наиболее эффективным методом было бы, конечно, определение точной аминокислотной последовательности, но это в высшей степени трудоемкая работа.

В табл. 22.12 суммированы результаты, полученные при последовательном электрофорезе и с использованием двух различных методов денатурации. Кроме  $H$  в таблице приводится еще одна мера генетической изменчивости, а именно  $n_e$ , *эффективное число аллелей*. Эта мера непосредственно связана с  $H$  (см. дополнение 22.2). Среднее увеличение

## Дополнение 22.2. Эффективное число аллелей

Ранее в этой главе мы ввели две меры генетической изменчивости:  $P$ , доля полиморфных локусов в популяции, или полиморфность и  $H$ , средняя доля гетерозиготных локусов особи, или гетерозиготность. Еще один параметр, используемый для оценки генетической изменчивости, называется эффективным числом аллелей и связан с  $H$  простой зависимостью  $n_e = 1/(1 - H)$ .

Другими словами,  $n_e$  – величина, обратная доле гомозиготных локусов особи.  $n_e$  можно представить себе, как число аллелей, встречающихся в популяции с равной частотой и при случайном скрещивании обеспечивающих заданную гетерозиготность. Следовательно, если  $n_e = 1$ , то  $H = 0$ ; если  $n_e = 2$ , то  $H = 0,50$  (если два аллеля встречаются в популя-

ции с равной частотой, то частоты трех генотипов  $A_1A_1$ ,  $A_1A_2$  и  $A_2A_2$  будут 0,25; 0,50 и 0,25 соответственно) и т.д.

Увеличение генетической изменчивости удобнее измерять в единицах  $n_e$ , а не  $H$ . Рассмотрим переход от двух аллелей, каждый из которых представлен с частотой 0,50, к четырем аллелям, частота каждого из которых равна 0,25. Гетерозиготность при этом возрастает от 0,50 до 0,75; увеличение гетерозиготности составляет 0,25 или 50% от исходного значения ( $H'/H = 0,75/0,50 = 1,50$ ). Но в действительности переход от двух одинаково часто встречающихся аллелей к четырем представляет собой удвоение генетической изменчивости. Именно такую оценку и дает сравнение эффективного числа аллелей  $n_e'/n_e = 4/2 = 2$ .

степени гетерозиготности составляет 0,04 при последовательном электрофорезе и около 0,08 при использовании денатурации; соответствующее увеличение изменчивости в единицах  $n_e'/n_e$  составляет от 12 до 25%. Чем более гетерозиготны локусы, тем больше скрытой (криптической) изменчивости обнаруживается. При этом средняя гетерозиготность по локусам, рассматриваемым в табл. 22.12, составляет от 0,181 до 0,410, т.е. значительно выше средней гетерозиготности для случайной выборки локусов различных видов дрозофил, равной 0,150 (табл. 22.11). Вот почему увеличение изменчивости за счет применения этих методов к случайной выборке локусов может быть несколько меньше, чем приводимое в табл. 22.12.

В табл. 22.13 представлены данные о криптической изменчивости, обнаруживаемой тремя различными способами в локусе *Adh* у дрозофилы. Как и следовало ожидать, максимальную криптическую изменчивость выявляет пептидное картирование. Однако сама криптическая из-

**Таблица 22.12.** Увеличение генетической изменчивости, обнаруживаемое различными методами у трех видов дрозофилы

Вид	Метод	Число локусов	Стандартный электрофорез					
			$H$	$n_e$	$H'$	$n_e'$	$H' - H$	$n_e'/n_e$
<i>D. pseudoobscura</i>	Последовательный электрофорез	13	0,181	1,38	0,221	1,65	0,040	1,12
<i>D. melanogaster</i>	Тепловая денатурация	4	0,410	1,73	0,485	2,06	0,075	1,18
<i>D. subobscura</i>	Денатурация мочевиной	8	0,379	1,83	0,456	2,42	0,077	1,25

**Таблица 22.13.** Увеличение генетической изменчивости в локусе *Adh Drosophila melanogaster*, обнаруживаемое тремя различными методами. (По F. J. Ayala, 1982, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 79, 550-554.)

Метод	$H' - H$	$n'_e/n_e$
Последовательный электрофорез	0,00	1,00
Тепловая денатурация	0,02	1,03
Пептидное картирование	0,10	1,20

**Таблица 22.14.** Увеличение генетической изменчивости в трех группах организмов при учете криптической изменчивости белков. Предполагается, что среднее увеличение изменчивости составляет 20%, т.е.  $n'_e/n_e = 1,20$

Организмы	Электрофоретическая изменчивость		Общая изменчивость	
	$H^{(1)}$	$n_e$	$H'$	$n'_e$
Беспозвоночные	0,134	1,155	0,278	1,386
Позвоночные	0,060	1,064	0,217	1,277
Растения	0,121	1,138	0,267	1,365

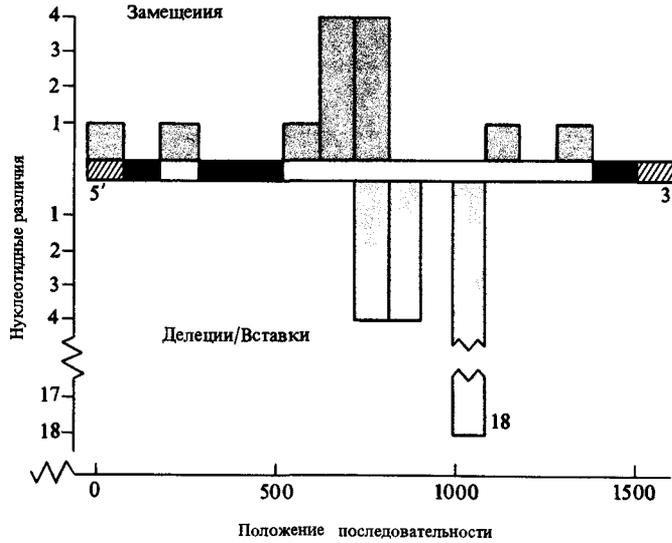
<sup>1)</sup> Средние значения из табл. 22.11.

менчивость не очень велика и составляет лишь 20% от выявляемой обычным электрофорезом. Если допустить, что это значение вообще характерно для криптической изменчивости белков, то можно оценить примерно общую степень генетически детерминированной изменчивости белков в природных популяциях (табл. 22.14). Для беспозвоночных гетерозиготность, выявляемая обычным электрофорезом  $H = 0,134$ , следовательно,  $n_e = 1/(1 - 0,134) = 1,15$ ; тогда  $n'_e = 1,20 \cdot 1,15 = 1,38$ , откуда  $H' = 0,28$ . Для позвоночных  $n'_e = 1,28$  и  $H' = 0,22$ ; для растений  $n'_e = 1,37$  и  $H' = 0,27$ . Средняя гетерозиготность примерно удваивается для беспозвоночных и растений и примерно утраивается для позвоночных.

## Полиморфизм ДНК

Изменчивость белков отражает лишь часть всех различий в нуклеотидных последовательностях ДНК. Различия между синонимичными кодонами не меняют кодируемых аминокислот; 90% ДНК или даже более не транслируется. В нетранслируемую часть ДНК входят так называемые интроны (последовательности между кодирующими участками ДНК, называемыми экзонами) и участки нуклеотидных последовательностей, отделяющие одни гены от других. Можно, следовательно, поставить вопрос о степени генетической изменчивости (различий в последовательности ДНК), не оказывающей влияние на аминокислотные последовательности белков (хотя большая часть такой дополнительной

Рис. 22.14. Нуклеотидные различия между двумя аллелями гена  $\Lambda\gamma$ . В верхней части даны замены нуклеотидов, в нижней – делеции/инсерции. Схема строения самого гена изображена посредине; черные участки – это экзонные, белые – интроны, заштрихованные – окаймляющие (фланкирующие) последовательности. (По J. L. Slightom et al., Cell, 21, 627–638, 1980).



изменчивости, вероятно, имеет меньшее адаптивное значение по сравнению с изменчивостью, затрагивающей белковые последовательности). Использование рестрикционных эндонуклеаз и метода секвенирования ДНК открывает путь к решению этой проблемы.

На рис. 22.14 изображены различия в нуклеотидных последовательностях двух аллелей из двух гомологичных хромосом одного организма, аллелей гена  $\Lambda\gamma$  глобина человека. Всего обнаруживается 13 замен одних нуклеотидов другими и, кроме того, один аллель содержит три делеции (или, наоборот, – второй аллель – три вставки). Ни одной нуклеотидной замены не произошло в экзонах; большинство (девять) замен расположено в 5'-половине длинного интрона. Из трех делеций две имеют длину по 4 п.н. (положения 741–744 и 791–794 в последовательности); третья делеция включает 18 пар нуклеотидов (начиная от положения 1080).

Если ген  $\Lambda\gamma$  рассматривать как характерный пример, то представляется вполне вероятным, что на уровне последовательности ДНК каждый перекрестноразмножающийся организм может быть гетерозиготным почти по всем, если не по всем, локусам. Так дело обстоит, если принимать в рассмотрение некодирующие участки последовательности. Понятие гетерозиготности следует сформулировать заново, исходя из доли нуклеотидных различий, т.е. говорить о нуклеотидной гетерозиготности или нуклеотидном разнообразии. Если рассматривать только замены, то нуклеотидная гетерозиготность  $\Lambda\gamma$  составляет  $13/1647 = 0,008$ . Возникает вопрос, как можно включить в рассмотрение делеции? Если каждую делецию рассматривать как одно дополнительное отличие безотносительно к ее размеру, то следует принять во внимание три дополнительных различия между двумя аллелями, и тогда гетерозиготность составит  $16/1647 = 0,010$ ; если же считать единичным отличием утрату каждого нуклеотида, то значение гетерозиготности будет  $39/1647 = 0,024$  (см. табл. 22.15).

Таблица 22.15. Гетерозиготность на уровне отдельных нуклеотидов

Организм	Ген	Длина последовательности ДНК, п. н.	Гетерозиготность	
			Замены	Замены и делеции
<i>Drosophila melanogaster</i>	<i>Adh</i>	765	0,009	0,009
Мышь	<i>IgG2a</i>	1108	0,100	0,100
Крыса	Иммуноглобулин C <sub>x</sub>	1172	0,018	0,018
Человек	Глобулин A <sub>γ</sub>	1647	0,008	0,024
Человек	Инсулин	2721	0,003	0,175

В табл. 22.15 представлены данные по нескольким другим генам, для которых были определены нуклеотидные последовательности пар независимых аллелей. Для трех генов (*Adh* дрозофилы, C<sub>x</sub> крысы и A<sub>γ</sub> человека) гетерозиготность по заменам составляет около 1% или несколько выше. Последовательности ДНК генов *Adh* и C<sub>x</sub> включают лишь кодирующие участки, и делеции в них поэтому отсутствуют. Для генов инсулина гетерозиготность по заменам равна примерно 0,003, но прилежащий к 5'-концу участок содержит делецию/вставку из 467 соседних нуклеотидных пар, входящих в состав участка последовательности с высокой повторностью.

Константный участок тяжелой цепи иммуноглобина мыши состоит из восьми белков. В отношении одного из них, а именно γ2a, существуют значительные различия между различными инбредными линиями мышей. В двух линиях установлена нуклеотидная последовательность ДНК гена, *IgG2a*, кодирующего этот белок. Из 1108 пар оснований, составляющих этот ген, различия затрагивают 111 оснований (10%). Лишь 18 из этих замен (16,2%) синонимичны, остальные влекут за собой аминокислотные замены в 15% сайтов. Существуют основания полагать, что степень изменчивости, наблюдаемая для гена *IgG2a* мыши, нехарактерна для структурных локусов по нескольким причинам. Гены иммуноглобулинов очень полиморфны; исследовавшиеся аллели были взяты из двух инбредных линий, а не от животных из свободно скрещивающейся популяции; о том, что белки сильно различаются, было известно заранее, до того как была установлена последовательность ДНК. В результате степень аминокислотных различий между белками, синтез которых определяется аллелями одного гена, получилась на порядок больше, чем в среднем наблюдаемая для других типов белков.

Для четырех видов морских ежей степень нуклеотидной гетерозиготности оценивалась посредством денатурации ДНК с последующей конкурентной реассоциацией («гибридизацией»). Этот метод не точен, но его достоинство состоит в том, что он позволяет рассматривать геном организма в целом. Результаты по однопочечной ДНК суммированы в табл. 22.16. Оценка доли нуклеотидных замен колеблется между 2 и 4%.

С учетом синонимичных замен 2–4% нуклеотидных замен должны повлечь за собой 5–9% замен в аминокислотной последовательности. Электрофоретическое исследование системы 12 ферментов *S. intermedius* дало для гетерозиготности величину 0,18, что не слишком сильно отли-

**Таблица 22.16.** Гетерозиготность на уровне отдельных нуклеотидов, оцененная по конкурентной реассоциации («гибридизации») одноцепочечных молекул ДНК для четырех видов морских ежей. (По J.W. Grula et al., 1982, Evolution, 36, 665–676.)

Организм	Гетерозиготность
<i>Strongylocentrotus purpuratus</i>	0,040
<i>S. franciscanus</i>	0,032
<i>S. intermedius</i>	0,030
<i>S. drobachiensis</i>	0,020

чается от среднего значения для беспозвоночных (см. табл. 22.11). Если считать, что значение  $H = 0,18$  соответствует примерно различию в одной аминокислоте на пять белковых цепей, и что средняя длина белковой цепи составляет 300 аминокислот, то данные электрофореза соответствуют одной замене на 1500 аминокислот. Значение гетерозиготности, получаемое из данных по реассоциации, примерно в 100 раз больше (5–9% аминокислотных замен означают примерно одну замену на 15 аминокислот). Это различие частично объясняется тем, что электрофорез не в состоянии выявить все аминокислотные замены. Однако, по-видимому, все-таки большая часть наблюдаемого при исследовании реассоциации ДНК нуклеотидного разнообразия затрагивает последовательности, не кодирующие аминокислот. Как бы то ни было, значения нуклеотидной гетерозиготности, полученные посредством гибридизации ДНК (2–4%), не слишком сильно отличаются от значений 1–2%, полученных при установлении нуклеотидных последовательностей генов  $A\gamma$ ,  $C_x$  и  $Adh$  (см. табл. 22.15).

Подводя итоги, можно сказать, что до получения более точных данных среднюю степень нуклеотидной гетерозиготности для структурных генов и других уникальных последовательностей ДНК эукариот, вероятно, правильно оценивать величиной 1–2%.

## Литература

- Avise J. C., Lansman R. A.* Polymorphism of mitochondrial DNA in populations of higher animals. In: Evolution of Genes and Proteins, ed. by M. Nei and R. K. Koehn, Sinauer, Sunderland, Mass., 1983, pp. 147–164.
- Ayala F. J.* (1982). Genetic variation in natural populations: problem of electrophoretically cryptic alleles, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79, 550–554.
- Ayala F. J.* (1983). Genetic polymorphism: from electrophoresis to DNA sequences, Experientia, 39, 813–823.
- Benyajati C., Place A. R., Powers D. A., Sofer W.* (1981). Alcohol dehydrogenase gene of *Drosophila melanogaster*: relationship of intervening sequences to functional domains in the protein, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78, 2717–2721.
- Coyne J. A.* (1982). Gel electrophoresis and cryptic protein variation, Isozymes, 6, 1–32.
- Gottlieb L. D.* (1981). Electrophoretic evidence and plant populations, Prog. Phytochem., 7, 1–46.
- Grula J. W. et al.* (1982). Sea urchin DNA sequence variation and reduced interspecies differences of the less variable DNA sequences, Evolution, 36, 665–676.
- Hamrick J. L., Linhart Y. B., Mitten J. B.* (1979). Relationships between life history characteristics and electrophoretically detectable genetic variation in plants, Annu. Rev. Ecol. Syst., 10, 173–200.

- Johnson G.B.* Hidden heterogeneity among electrophoretic alleles. In: *Measuring Selection in Natural Populations*, ed. by F.B. Christiansen and T.M. Fenchel, Springer, Berlin, 1977, pp. 223–244.
- Kazazian H.H., Chakravarti A., Orkin S.H., Antonarakis S.E.* DNA polymorphisms in the human  $\beta$ -globin gene cluster. In: *Evolution of Genes and Proteins*, ed. by M. Nei and R.K. Koehn, Sinauer, Sunderland, Mass., 1983, pp. 137–146.
- Koehn R.K., Eanes W.F.* (1979). Molecular structure, polypeptide size, and genetic variation of enzymes, *Isozymes*, 3, 185–211.
- Langley C.H., Montgomery E., Quattlebaum W.F.* (1982). Restriction map variation in the *Adh* region of *Drosophila*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79, 5631–5635.
- Lewontin R.C.*, 1974. *The Genetic Basis of Evolutionary Change*, Columbia University Press, New York.
- Nei M.* Genetic polymorphism and the role of mutation in evolution. In: *Evolution of Genes and Proteins*, ed. by M. Nei and R.K. Koehn, Sinauer, Sunderland, Mass., 1983, pp. 165–190.
- Orkin S.H. et al.* (1982). Linkage of the  $\beta$ -thalassemia mutations and  $\beta$ -globin gene polymorphisms with DNA polymorphisms in the human  $\beta$ -globin gene cluster, *Nature*, 296, 627–631.
- Saura A., Lokki J., Suomalainen E.* Selection and genetic differentiation in parthenogenetic populations. In: *Measuring Selection in Natural Populations*, ed. by F.B. Christiansen and T.M. Fenchel, Springer, Berlin, 1977, pp. 381–402.
- Schreier P.H., Bothwell A.L.M., Mueller-Hill B., Baltimore D.* (1981). Multiple differences between the nucleic acid sequences of the *IgG2a<sup>a</sup>* and *IgG2a<sup>b</sup>* alleles of the mouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78, 4495–4499.
- Selander R.K.* Genic variation in natural populations. In: *Molecular Evolution*, ed. by F.J. Ayala, Sinauer, Sunderland, Mass., 1976, pp. 21–45.
- Selander R.K., Whittman T.S.* Protein polymorphisms and the genetic structure of populations, In: *Evolution of Genes and Proteins*, ed. by M. Nei and R.K. Kohen, Sinauer, Sunderland, Mass., 1983, pp. 89–114.
- Sheppard H.W., Gutman G.A.* (1981). Allelic forms of rat  $\kappa$  chain genes: evidence of strong selection at the level of nucleotide sequence, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78, 7064–7068.
- Slightom J.L., Blechl A.E., Smithies O.* (1980). Human fetal  $G\gamma$ - and  $A\gamma$ -globin genes: complete nucleotide sequences suggest that DNA can be exchanged between these duplicated genes, *Cell*, 21, 627–638.
- Ullrich A. et al.* (1982). Variation in the sequence and modification state of the human insulin gene flanking regions, *Nucleic Acids Res.*, 10, 2225–2240.
- Yablokov A.V., Baranov A.S., Rozanov A.S.* (1980). Population structure, geographic variation, and microphylogenesis of the sand lizard (*Lacerta agilis*), *Evol. Biol.*, 12, 91–127.

## Ключевые слова и понятия

Балансовая модель структуры популяции

Вид

Геном

Генофонд

Гетерозиготность ( $H$ )

Классическая модель структуры популяции

Менделевская популяция

Полиморфность ( $P$ )

Полиморфизм ДНК

Полиморфный локус

Популяция

Популяционная генетика

Последовательный электрофорез

Приспособленность

Фундаментальная теорема естественного отбора

Частоты генов (аллелей)

Частоты генотипов

Электрофорез в геле (гель-электрофорез)

Эффективное число аллелей ( $n_e$ )

## Задачи

**22.1.** У людей известно три генотипа по локусу *PGM1*. В выборке 1110 человек; цифрами 1 и 2 обозначены аллели двух типов:

Генотип	1/1	1/2	2/2
Число	634	391	85

Определите частоты генотипов и аллелей.

**22.2.** Гаптоглобины двух типов, присутствующие в сыворотке крови человека, определяются двумя аллелями одного локуса. Среди обследованных 219 жителей Египта число обладателей различных генотипов было следующим (цифрами 1 и 3 обозначены аллели двух типов):

Генотип	1/1	1/3	3/3
Число	9	135	75

Каковы частоты этих двух аллелей?

**22.3.** Рассчитайте, исходя из предположения о случайном скрещивании, ожидаемые частоты гетерозигот по данным задач 1 и 2. С помощью критерия хи-квадрат определите, различаются ли достоверно наблюдаемые и ожидаемые значения для числа гетерозигот в обеих выборках.

**22.4.** В таблице представлены результаты обследования различных популяций человека по системе групп крови MN. Рассчитайте частоты генотипов и аллелей, а также ожидаемое число гетерозиготных индивидуумов в каждой выборке. Проверьте, совпадают ли наблюдаемые и ожидаемые значения для числа гетерозигот в каждой выборке.

Популяции	Число обладателей группы крови			
	M	MN	N	Всего
Эскимосы	475	89	5	569
Индейцы пуэбло	83	46	11	140
Русские	195	215	79	489
Шведы	433	564	203	1200
Китайцы	342	500	187	1029
Японцы	356	519	225	1100
Бельгийцы	896	1559	645	3100
Англичане	121	200	101	422
Египтяне	140	245	117	502
Айны	90	253	161	504
Фиджийцы	22	89	89	200
Папуасы	14	48	138	200

**22.5.** На протяжении 11 месяцев 1973 г. выборки из популяции *Drosophila pseudoobscura* анализировали в отношении генотипов по локусу *Hk-1* (96, 100, 104 и 108 — обозначения четырех различных аллелей).

Рассчитайте частоты аллелей для каждой месячной выборки. Определите с помощью критерия хи-квадрат, различаются ли достоверно наблюдаемые и ожидаемые значения числа гетерозигот для суммарной годового выборки.

Месяц	Число обладателей генотипа					Всего
	96/100	100/104	100/108	100/100	104/104	
Январь	0	1	0	20	0	21
Февраль	1	0	0	43	0	44
Март	1	0	0	167	0	168
Апрель	1	13	1	363	1	379
Май	1	11	0	283	0	295
Июнь	0	20	0	270	1	291
Июль	0	13	1	257	0	271
Август	1	5	0	309	0	315
Сентябрь	0	3	0	144	0	147
Октябрь	0	1	0	177	0	178
Ноябрь	0	13	0	215	0	228
Всего:	5	80	2	2248	2	2337

22.6. Для третьей хромосомы *Drosophila pseudoobscura* известно несколько вариантов последовательного расположения различных генов, возникших в результате нескольких наложив-

шихся инверсий. В трех природных популяциях встречаются хромосомы четырех типов: *ST*, *AR*, *CH* и *TL*. Число различных генотипов в выборках было следующим:

Местность	Число обладателей генотипа									
	<i>ST/AR</i>	<i>ST/CH</i>	<i>ST/TL</i>	<i>AR/CH</i>	<i>AR/TL</i>	<i>CH/TL</i>	<i>ST/ST</i>	<i>AR/AR</i>	<i>CH/CH</i>	Всего
Кин-Кемп	53	66	3	48	3	6	30	11	44	264
Пинион-Флет	40	53	5	37	3	7	31	11	21	208
Каньон-Андреас	87	47	12	20	4	2	89	18	4	283

Рассчитайте частоты хромосом каждого типа и ожидаемую частоту и число гетерозигот в каждой из трех популяций.

22.7. У 23 шимпанзе (*Pan troglodytes*) и 10 горилл (*Gorilla gorilla*) исследованы 22 локуса, кодирующие белки крови. Все шимпанзе оказались гомозиготными по

21 локусу; по локусу *Pgm-1* шесть особей были гетерозиготными (96/100), а 17 остальных – гомозиготными (100/100). Все гориллы были гомозиготными по 19 локусам; по трем остальным локусам обнаружены следующие комбинации аллелей (в скобках указано число особей каждого генотипа):

*Ak*: 98/100(4) 100/100(6)  
*Dia*: 85/95(5) 85/85(4) 95/95(1)  
*G-Pgdh*: 97/105(3) 105/105(7)

*usia superba* исследовали гены 36 генных локусов, кодирующих различные ферменты. Частоты аллелей и гетерозигот для 21 полиморфного локуса представлены в прилагаемой таблице; остальные 15 локусов были мономорфными. Рассчитайте наблюдающуюся и теоретически ожидаемую среднюю гетерозиготность по всем 36 локусам. Какую долю локусов следует считать полиморфной, руководствуясь 95%-ным критерием? 99%-ным?

Рассчитайте средние значения наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности по всем 22 локусам для шимпанзе и горилл. Какая доля локусов у каждого вида полиморфна в соответствии с 95%-ным критерием?

22.8. У антарктического криля *Eurpha-*

Локус	Частота аллеля						Наблюдаемая частота гетерозигот
	96	98	100	102	106	110	
<i>AcpH-1</i>			0,996			0,004	0,008
<i>Ao-1</i>		0,012	0,960	0,028			0,081
<i>Ald-1</i>		0,012	0,988				0,024
<i>Ald-2</i>		0,169	0,831				0,274
<i>Aph</i>		0,004	0,996				0,008
<i>Est-1</i>	0,138		0,850	0,012			0,291
<i>Est-4</i>		0,012	0,988				0,024
<i>Est-5</i>		0,028	0,972				0,065
<i>G6pdh-1</i>		0,008	0,992				0,016
<i>Got</i>		0,402	0,594	0,004			0,499
<i>Hk-1</i>	0,028		0,969	0,004			0,063
<i>Hk-2</i>		0,004	0,996				0,008
<i>Idh</i>			0,996	0,004			0,009
<i>Lap</i>		0,004	0,996				0,008
<i>Mdh-2</i>	0,020		0,980				0,039
<i>Mdh-3</i>	0,004	0,123	0,874				0,236
<i>Me-2</i>		0,007	0,993				0,014
<i>Odh</i>		0,039	0,957	0,004			0,087
<i>Pgi</i>	0,020		0,787	0,178	0,016		0,323
<i>To-2</i>				0,988	0,012		0,024
<i>Xdh</i>	0,004	0,996					0,008

22.9. Используя условие задачи 22.7, рассчитайте среднее эффективное число аллелей для шимпанзе и горилл.

22.10. Используя частоты гетерозигот, приведенные в условии задачи 22.8, рассчитайте эффективное число аллелей  $n_e$  для каждого локуса *Eurphausia superba*

и среднее значение по всем 36 локусам. После этого определите среднее значение  $n_e$ , исходя из среднего значения гетерозиготности по всем 36 локусам, полученного при решении задачи 22.8 (напоминаем, что  $n_e = 1/(1 - H)$ ). Совпадают ли рассчитанные двумя способами значения  $n_e$ ?

22.11. Эквадро и Эвис (C. F. Aquadro, J. C. Avise, 1982, *Genetics*, 102, 269–284) методом последовательного электрофореза и тепловой денатурации исследовали три фермента в популяции хомячка *Peromyscus maniculatus*. При обычном электрофорезе были получены следующие частоты аллелей:

*Got-1*: 0,094 0,875 0,031  
*Mdh-1*: 0,969 0,031  
*Est-1*: 0,063 0,500 0,375 0,063

В локусах *Got-1* и *Mdh-1* криптических вариантов не обнаружилось, а в локусе *Est-1* выявлены два дополнительных варианта: вместо двух, наиболее часто встречающихся аллелей, в действительности аллелей оказалось четыре с частотами 0,375; 0,125 и 0,188; 0,188. Рассчитайте увеличение гетерозиготности и эффективного числа аллелей для локуса *Est-1* и для всех трех локусов.

22.12. Нуклеотидные различия в последовательностях ДНК можно оценить, не только точно определяя каждую последовательность, как это описано в тексте, но и воздействуя на ДНК эндонуклеазами рестрикции. Если в определенном сайте одна последовательность разрезается эндонуклеазой, а другая нет, то это означает, что две последовательности в этом сайте отличаются по крайней мере одной парой нуклеотидов (каждый такой сайт состоит из четырех или более соседних пар нуклеотидов). Ленгли и соавторы (C. H. Langley et al., 1982 Proc.

Nat. Acad. Sci. USA, 79, 5631–5635) исследовали участок ДНК *D. melanogaster* длиной 12 000 п. н., содержащий локус *Adh*. Анализировали 18 геномов с использованием семи ферментов рестрикции, идентифицирующих 24 сайта. В отношении 20 сайтов все 18 геномов оказались одинаковыми, а в отношении остальных четырех сайтов – полиморфными. Выявлено 7 гаплотипов, различающихся следующим образом:

Гаплотип	Сайт рестрикции				Частота
	a	b	c	d	
1	+	–	–	+	0,222
2	+	–	–	–	0,222
3	+	–	+	–	0,111
4	+	–	+	+	0,056
5	–	+	+	+	0,056
6	–	–	–	+	0,222
7	–	+	–	+	0,111

Для простоты предположим, что каждый сайт рестрикции состоит из 5 пар нуклеотидов, так что все 24 сайта содержат в сумме 120 п. н. Предположим также, что гаплотипы отличаются друг от друга только одним нуклеотидом (это предположение занижает оценку нуклеотидного разнообразия, поскольку некоторые гаплотипы отличаются более, чем одной парой нуклеотидов). Рассчитайте среднюю гетерозиготность на нуклеотид.

# Элементарные процессы ЭВОЛЮЦИИ

## Эволюция – процесс двухступенчатый

Биологическая эволюция – это процесс накопления изменений в организмах и увеличения их разнообразия во времени. Эволюционные изменения затрагивают все стороны существования живых организмов: их морфологию, физиологию, поведение и экологию. В основе всех этих изменений лежат генетические изменения, т. е. изменения наследственного вещества, которое, взаимодействуя со средой, определяет все признаки организма. На генетическом уровне эволюция представляет собой накопление изменений в генетической структуре популяций.

Эволюцию на генетическом уровне можно рассматривать как двухступенчатый процесс. С одной стороны, возникают мутации и рекомбинации – процессы, обуславливающие генетическую изменчивость; с другой стороны, наблюдается дрейф генов и естественный отбор – процессы, посредством которых генетические изменения передаются из поколения в поколение.

Эволюция возможна только в том случае, если существует наследственная изменчивость. Единственным поставщиком новых генетических вариантов служит мутационный процесс. Однако эти варианты могут но-новому комбинироваться в процессе полового размножения, т. е. при независимом расхождении хромосом и вследствие кроссинговера. Генетические варианты, возникшие в результате мутационного и рекомбинационного процесса, передаются из поколения в поколение отнюдь не с равным успехом: частота некоторых из них может увеличиваться за счет других. Помимо мутаций к процессам, изменяющим частоты аллелей в популяции, относятся естественный отбор, поток генов (т. е. миграция их) между популяциями и случайный дрейф генов. Частоты генотипов (но не аллелей!) могут изменяться также в результате ассортативного, т. е. неслучайного, формирования брачных пар.

Эта и две следующие главы посвящены процессам, приводящим к изменению частот аллелей и генотипов в популяции. В данной главе будут рассмотрены мутации, миграция и дрейф генов. Отбор и ассортативное скрещивание будут обсуждаться в главах 24 и 25. Прежде чем переходить к изучению этих процессов, мы покажем, что наследственность сама по себе не изменяет частот генов. Этот принцип известен под названием закона Харди—Вайнберга.

## Случайное скрещивание

На первый взгляд может показаться, что особи с доминантным фенотипом должны встречаться чаще, чем с рецессивным. Однако отношение 3 : 1 соблюдается лишь в потомстве двух особей, гетерозиготных по одному и тем же двух аллелям. При других типах скрещивания в потомстве происходит иное расщепление признаков, и такие скрещивания также влияют на частоты генотипов в популяции. Законы Менделя ничего не говорят нам о частотах генотипов в популяциях. Именно об этих частотах идет речь в законе Харди—Вайнберга.

Основное утверждение закона Харди—Вайнберга состоит в том, что в отсутствие элементарных эволюционных процессов, а именно мутаций, отбора, миграции и дрейфа генов, частоты генов остаются неизменными из поколения в поколение. Этот закон утверждает также, что если скрещивание случайно, то частоты генотипов связаны с частотами генов простыми (квадратичными) соотношениями. Из закона Харди—Вайнберга вытекает следующий вывод: если частоты аллелей у самцов и самок исходно одинаковы, то при случайном скрещивании равновесные частоты генотипов в любом локусе достигаются за одно поколение. Если частоты аллелей у двух полов исходно различны, то для аутосомных локусов они становятся одинаковыми в следующем поколении, поскольку и самцы и самки получают половину своих генов от отца и половину — от матери. Таким образом, равновесные частоты генотипов достигаются в этом случае за два поколения. Однако в случае сцепленных с полом локусов равновесные частоты достигаются лишь постепенно (см. дополнение 23.1). Прежде чем перейти к рассмотрению закона Харди—Вайнберга, мы должны определить, что такое случайное скрещивание.

Случайное скрещивание происходит тогда, когда вероятность формирования брачной пары между особями не зависит от их генетической конституции. Следовательно, в случайно скрещивающейся популяции частота спариваний носителей тех или иных генотипов пропорциональна доле, в которой эти генотипы представлены в популяции.

В табл. 22.3 приведены частоты генотипов для системы групп крови MN у белого населения США:  $L^M L^M = 0,292$ ,  $L^M L^N = 0,496$  и  $L^N L^N = 0,213$ . Если среди белого населения США в отношении этого признака брачные пары формируются случайно, то следует ожидать, что различные типы супружеских пар будут встречаться с частотами, представленными в таблице 23.1. Для того чтобы получить вероятность пары данного типа, мы просто перемножаем частоты соответствующих генотипов. Например, образование пар между мужчинами с группой крови  $L^M L^M$  и женщинами с группой  $L^M L^N$  должно происходить с частотой  $0,292 \cdot 0,496 = 0,145$ . Мы можем проверить правильность наших

**Таблица 23.1.** Теоретически ожидаемые частоты браков различных типов среди белого населения США в предположении, что выбор партнеров с той или иной группой крови системы MN происходит случайно

Мужчины	Женщины		
	0,292 $L^M L^M$	0,496 $L^M L^N$	0,213 $L^N L^N$
0,292 $L^M L^M$	$\delta MM \times \text{♀} MM$ $0,292 \times 0,292 = 0,085$	$\delta MM \times \text{♀} MN$ $0,292 \times 0,496 = 0,145$	$\delta MM \times \text{♀} NN$ $0,292 \times 0,213 = 0,062$
0,496 $L^M L^N$	$\delta MN \times \text{♀} MM$ $0,496 \times 0,292 = 0,145$	$\delta MN \times \text{♀} MN$ $0,496 \times 0,496 = 0,246$	$\delta MN \times \text{♀} NN$ $0,496 \times 0,213 = 0,106$
0,213 $L^N L^N$	$\delta NN \times \text{♀} MM$ $0,213 \times 0,292 = 0,062$	$\delta NN \times \text{♀} MN$ $0,213 \times 0,496 = 0,106$	$\delta NN \times \text{♀} NN$ $0,213 \times 0,213 = 0,045$

выкладок, сложив частоты всех возможных типов брачных пар; сумма, естественно, должна быть равна единице:  $0,085 + 0,145 + 0,062 + 0,145 + 0,246 + 0,106 + 0,062 + 0,106 + 0,045 = 1,002$  (ошибка обусловлена округлением чисел).

Скрещивание может происходить случайно в отношении данного локуса или признака, даже если оно не случайно в отношении каких-то других локусов или признаков. Действительно, при выборе брачного партнера люди вольно или невольно принимают во внимание очень многие особенности своих избранников, в частности их социально-экономическое положение, образование и т. п. Однако вряд ли кто-либо интересуется тем, какую группу крови в системе MN имеет будущая жена (или муж); если это так, то формирование брачных пар может быть случайным в отношении этого признака.

Когда на выбор брачного партнера оказывает влияние генотип, говорят об *ассортативном скрещивании*. Так, например, в США частота браков между двумя белыми или между двумя неграми выше, а частота смешанных браков — ниже, чем можно было ожидать, если бы выбор брачных партнеров был случайным в отношении цвета кожи. Ассортативное скрещивание довольно часто встречается и у других организмов. Крайнюю форму ассортативного скрещивания представляет самооплодотворение; у многих растений это наиболее распространенный способ размножения.

## Закон Харди-Вайнберга

Закон Харди—Вайнберга гласит, что процесс наследственной преемственности сам по себе не ведет к изменению частот аллелей и (при случайном скрещивании) частот генотипов по определенному локусу. Более того, при случайном скрещивании равновесные частоты генотипов по данному локусу достигаются за одно поколение, если исходные частоты аллелей одинаковы у обоих полов.

Равновесные частоты генотипов задаются произведениями частот соответствующих аллелей. Если имеются только два аллеля,  $A$  и  $a$ , с частотами  $p$  и  $q$ , то частоты трех возможных генотипов выражаются

уравнением:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$$

$$A \quad a \quad AA \quad Aa \quad aa,$$

где буквам во второй строке, обозначающим аллели и генотипы, соответствуют расположенные над ними частоты в первой строке.

Если имеются три аллеля, скажем  $A_1$ ,  $A_2$  и  $A_3$ , с частотами  $p$ ,  $q$  и  $r$ , то частоты генотипов определяются следующим образом:

$$(p + q + r)^2 = p^2 + q^2 + r^2 + 2pq + 2pr + 2qr$$

$$A_1 \quad A_2 \quad A_3 \quad A_1A_1 \quad A_2A_2 \quad A_3A_3 \quad A_1A_2 \quad A_1A_3 \quad A_2A_3$$

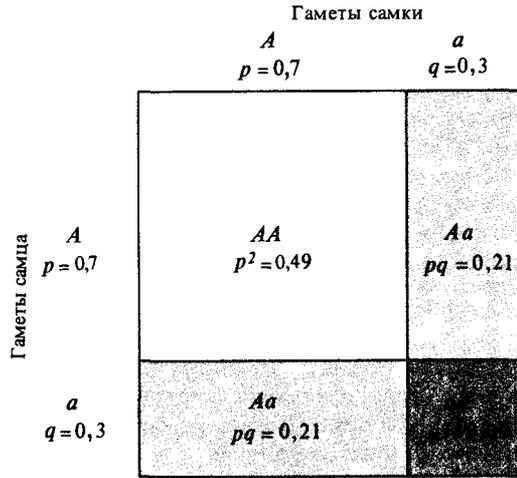
Аналогичный прием возведения в квадрат многочлена может быть использован для определения равновесных частот генотипов при любом числе аллелей. Заметим, что сумма всех частот аллелей, так же как и сумма всех частот генотипов, всегда должна быть равна 1. Если имеются только два аллеля с частотами  $p$  и  $q$ , то  $p + q = 1$ , и, следовательно,  $p^2 + 2pq + q^2 = (p + q)^2 = 1$ ; если же имеется три аллеля с частотами  $p$ ,  $q$  и  $r$ , то  $p + q + r = 1$ , и, следовательно, также  $(p + q + r)^2 = 1$  и т. д.

Закон Харди—Вайнберга сформулировали в 1908 г. независимо друг от друга математик Г. Харди в Англии и врач В. Вайнберг в Германии. Чтобы понять смысл этого закона, можно привести следующий простой пример. Предположим, что данный локус содержит один из двух аллелей,  $A$  и  $a$ , представленных с одинаковыми для самцов и самок частотами:  $p$  для  $A$  и  $q$  для  $a$ . Представим себе, что самцы и самки скрещиваются случайным образом, или, что то же самое, гаметы самцов и самок образуют зиготы, встречаясь случайно. Тогда частота любого генотипа будет равна произведению частот соответствующих аллелей (табл. 23.2). Вероятность того, что некоторая определенная особь обладает генотипом  $AA$ , равна вероятности ( $p$ ) получить аллель  $A$  от матери, умноженной на вероятность ( $p$ ) получить аллель  $A$  от отца, т. е.  $p \cdot p = p^2$ . Совершенно аналогично вероятность того, что определенная особь обладает генотипом  $aa$ , равна  $q^2$ . Генотип  $Aa$  может возникнуть двумя путями: организм получает аллель  $A$  от матери и аллель  $a$  от отца, или, наоборот, аллель  $A$  от отца и аллель  $a$  от матери. Вероятность и того и другого события равна  $pq$ , а значит, суммарная вероятность возникновения генотипа  $Aa$  равна  $2pq$ . Геометрическое изображение закона Харди—Вайнберга для случая с двумя аллелями представлено на рис. 23.1; частоты аллелей приняты равными 0,7 и 0,3.

**Таблица 23.2.** Равновесие Харди—Вайнберга для двух аллелей

Частоты гамет у самцов	Частоты гамет у самок	
	$p(A)$	$q(a)$
$p(A)$	$p^2(AA)$	$pq(Aa)$
$q(a)$	$pq(Aa)$	$q^2(aa)$

Рис. 23.1. Геометрическое представление взаимосвязи между частотами аллелей и частотами генотипов в соответствии с законом Харди—Вайнберга.



Теперь мы можем доказать справедливость трех утверждений, содержащихся в законе Харди—Вайнберга:

1. Частоты аллелей не изменяются от поколения к поколению. Это можно легко показать. Частота аллеля *A* в потомстве в соответствии с табл. 23.2 равна сумме частоты генотипа *AA* и половины частоты генотипа *Aa*, т.е. равна  $p^2 + pq = p(p + q) = p$  (поскольку  $p + q = 1$ ).
2. Равновесные частоты генотипов задаются возведением в квадрат суммы частот аллелей и не изменяются от поколения к поколению. Так как частоты аллелей у потомства остаются такими же (*p* и *q*), какими были у родителей, то и частоты генотипов в следующем поколении также остаются неизменными и равными  $p^2$ ,  $2pq$  и  $q^2$ .
3. Равновесные частоты генотипов достигаются за одно поколение. Заметим, что в табл. 23.2 ничего не говорится о частотах генотипов в родительском поколении. Какими бы они ни были, частоты генотипов потомков будут  $p^2$ ,  $2pq$  и  $q^2$ , если частоты аллелей одинаковы у самцов и самок и равны *p* и *q*.

В табл. 23.3 данные о распределении белого населения США по группам крови системы MN использованы в качестве примера соотношения Харди—Вайнберга. Зная из табл. 22.3 число лиц с различными группами крови, мы можем рассчитать число аллелей. Частота аллеля

Таблица 23.3. Равновесие Харди—Вайнберга для трех генотипов, определяющих группы крови системы MN у белого населения США

Частота аллелей у мужчин	Частоты аллелей у женщин	
	0,5395 ( $L^M$ )	0,4605 ( $L^N$ )
0,5395 ( $L^M$ )	0,2911 ( $L^M L^M$ )	0,2484 ( $L^M L^N$ )
0,4605 ( $L^N$ )	0,2484 ( $L^M L^N$ )	0,2121 ( $L^N L^N$ )

Таблица 23.4. Равновесие Харди—Вайнберга для трех аллелей

Частоты гамет у самцов	Частоты гамет у самок		
	$p(A_1)$	$q(A_2)$	$r(A_3)$
$p(A_1)$	$p^2(A_1A_1)$	$pq(A_1A_2)$	$pr(A_1A_3)$
$q(A_2)$	$pq(A_1A_2)$	$q^2(A_2A_2)$	$qr(A_2A_3)$
$r(A_3)$	$pr(A_1A_3)$	$qr(A_2A_3)$	$r^2(A_3A_3)$

$L^M$  равна сумме удвоенного числа индивидуумов с генотипом  $L^M L^M$  и числа индивидуумов с генотипом  $L^M L^N$ , деленной на общее число аллелей в выборке (т.е. на удвоенное число обследованных лиц). Таким образом, частота аллеля  $L^M$  равна  $(1787 \cdot 2 + 3039) / (2 \cdot 6129) = 0,5395$ . Точно так же можно рассчитать частоту аллеля  $L^N$ ; она равна 0,4605. Тогда отношение теоретически ожидаемых равновесных частот генотипов, рассчитанное в соответствии с законом Харди—Вайнберга, составляет  $0,2911 L^M L^M : 0,4968 L^M L^N : 0,2121 L^N L^N$ , что очень близко к реальному отношению генотипических частот, наблюдаемых в популяции (0,292 : 0,496 : 0,213).

Только что приведенный способ рассуждения в отношении двух аллелей можно применить для демонстрации справедливости закона Харди—Вайнберга для любого числа аллелей. В табл. 23.4 показаны равновесные частоты генотипов для локуса с тремя аллелями, представленными в популяции с частотами  $p, q$  и  $r$ , так что  $p + q + r = 1$ . На рис. 23.2 изображена геометрическая интерпретация этого случая на примере групп крови системы АВО, определяемых одним локусом с тремя аллелями.

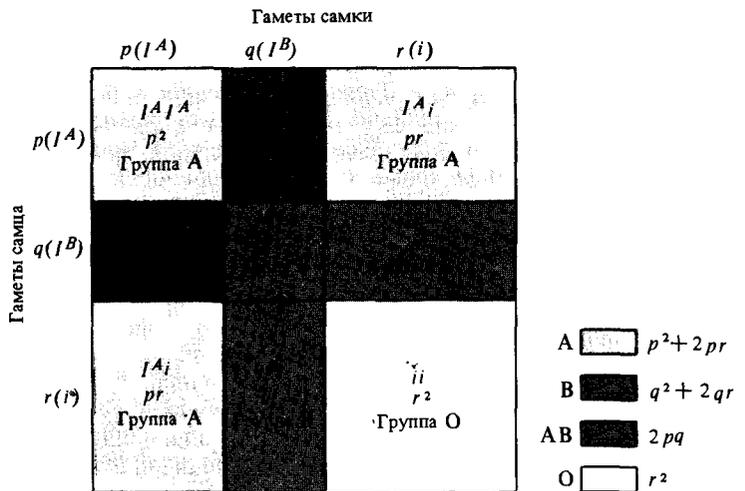


Рис. 23.2. Геометрическое представление взаимосвязи между частотами аллелей и частотами генотипов для генов, определяющих системы групп крови АВО.

## Применение закона Харди-Вайнберга

Одно из возможных применений закона Харди-Вайнберга состоит в том, что он позволяет рассчитать некоторые из частот генов и генотипов в случаях, когда не все генотипы могут быть идентифицированы вследствие доминантности некоторых аллелей. Альбинизм у человека обусловлен довольно редким рецессивным геном. Если аллель нормальной пигментации обозначить  $A$ , а аллель альбинизма —  $a$ , то генотип альбиносов будет  $aa$ , а генотип нормально пигментированных людей —  $AA$  и  $Aa$ . Предположим, что в какой-то человеческой популяции частота альбиносов составляет 1 на 10 000. Согласно закону Харди-Вайнберга, частота гомозигот  $aa$  равна  $q^2$ ; таким образом,  $q^2 = 0,0001$ , откуда  $q = \sqrt{0,0001} = 0,01$ . Из этого следует, что частота нормального аллеля равна 0,99. Частоты генотипов нормально пигментированных людей составляют  $p^2 = 0,99^2 = 0,98$  для генотипа  $AA$  и  $2pq = 2 \cdot 0,99 \cdot 0,01 \approx 0,02$  для генотипа  $Aa$ .

Группы крови системы АВО могут служить примером локуса с тремя аллелями. Предположим, что в некоторой популяции наблюдаются следующие частоты четырех групп крови:

А (генотипы $I^A I^A$ и $I^A i$ )	= 0,45
В (генотипы $I^B I^B$ и $I^B i$ )	= 0,13
АВ (генотип $I^A I^B$ )	= 0,06
О (генотип $ii$ )	= 0,36

Обозначим частоты аллелей  $I^A$ ,  $I^B$  и  $i$  соответственно как  $p$ ,  $q$  и  $r$ . Тогда по закону Харди-Вайнберга частота генотипа  $ii = r^2$ , откуда  $r = \sqrt{0,36} = 0,60$ . Заметим теперь, что суммарная частота групп крови В и О составляет  $(q + r)^2$  (см. рис. 23.2). Следовательно,  $(q + r)^2 = 0,13 + 0,36 = 0,49$ , откуда  $q + r = \sqrt{0,49} = 0,70$ . Поскольку мы уже знаем, что  $r = 0,60$ , частоту аллеля  $I^B$  можно рассчитать:  $0,70 - 0,60 = 0,10$ . Наконец, частота аллеля  $I^A$  равна  $p = 1 - (q + r) = 1 - 0,70 = 0,30$ .

Одно интересное следствие из закона Харди-Вайнберга состоит в том, что редкие аллели присутствуют в популяции главным образом в гетерозиготном, а не в гомозиготном состоянии. Рассмотрим приведенный выше пример с альбинизмом. Частота альбиносов (генотип  $aa$ ) равна 0,0001, а частота гетерозигот — 0,02. Частота рецессивного аллеля  $a$  у гетерозигот составляет половину частоты гетерозигот, т. е. 0,01. Следовательно, в гетерозиготном состоянии находится примерно в 100 раз больше рецессивных аллелей  $a$ , чем в гомозиготном.

В общем случае, если частота рецессивного аллеля в популяции равна  $q$ , частота рецессивных аллелей в гетерозиготах составляет  $pq$  (половина от  $2pq$ ), а в гомозиготах —  $q^2$ . Отношение первой частоты ко второй равно  $pq/q^2 = p/q$ . Эта величина при малых значениях  $q$  приблизительно составляет  $1/q$ . Таким образом, чем ниже частота аллеля, тем большая доля этого аллеля присутствует в популяции в гетерозиготном состоянии. Частота рецессивного гена алькаптонурии составляет примерно 0,001. Частота людей, страдающих алькаптонурией, равна  $q^2 = 0,000001$ , т. е. 1 на 1 млн., тогда как частота гетерозигот равна  $2pq$ , т. е. около 0,002. Следовательно, число генов алькаптонурии в гетерозиготах примерно в 1000 раз больше, чем в гомозиготах.

Представьте себе теперь, что некий введенный в заблуждение дикта-

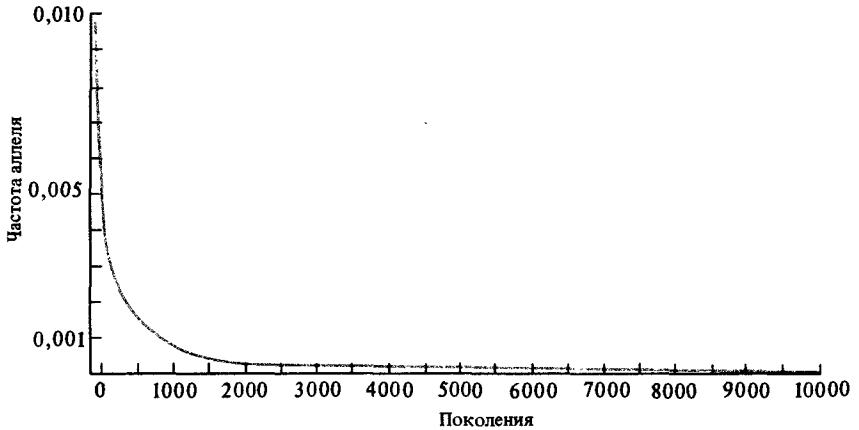


Рис. 23.3. Изменение частоты аллеля при элиминации рецессивных гомозигот из популяции. Если исходная частота аллеля составляет 0,01, то для того, чтобы снизить ее до 0,001, требуется 900 поколений, а чтобы

достичь значения 0,0001—9900 поколений. В общем случае число поколений  $t$ , необходимое для изменения частоты аллеля от  $q_0$  до  $q_1$ , равно  $t = 1/q_1 - 1/q_0$  (см. гл. 24).

тор, одержимый евгеническими идеями «улучшения расы», решил элиминировать из популяции альбинизм. Поскольку гетерозиготы неотличимы от гомозигот по доминантному аллелю, его программа должна основываться на уничтожении или стерилизации рецессивных гомозигот. Это приведет лишь к весьма незначительному снижению частоты рецессивного аллеля в популяции, так как большинство аллелей альбинизма содержатся в гетерозиготах, а значит, не проявляются. Поэтому в следующем поколении частота альбинизма будет почти такой же, как в предыдущем. Потребуется вести отбор на протяжении очень многих поколений, чтобы в значительной степени снизить частоту рецессивного аллеля (рис. 23.3).

Обратная ситуация возникает в настоящее время в человеческой популяции в отношении рецессивных летальных заболеваний, которые научились теперь лечить. Примером может служить фенилкетонурия (ФКУ). Частота этого аллеля оставляет 0,006. Даже если бы все гомозиготы излечивались и размножались столь же эффективно, как и нормальные люди, частота гена ФКУ возрастала бы очень медленно, а частота гомозигот по этому гену — еще медленнее. Если все индивидуумы, страдающие ФКУ, будут излечиваться, то частота гена ФКУ за одно поколение изменится от 0,06 до 0,006036 ( $q_1 = q + q^2$ ). Разумеется, если излечиваются не все больные или если у излечившихся число детей в среднем меньше, чем у здоровых, то частота аллеля ФКУ будет увеличиваться еще медленнее.

## Гены, сцепленные с полом

Для генов, сцепленных с полом, равновесные частоты генотипов у самок (т.е. гомогаметного пола) совпадают с равновесными частотами аутосомных генов. Если частота аллеля  $A$  равна  $p$ , а аллеля  $a$  —  $q$ , то

частоты генотипов у самок будут  $p^2$  для  $AA$ ,  $2pq$  для  $Aa$  и  $q^2$  для  $aa$ . Частоты генотипов гемизиготных самцов (т.е. гетерогаметного пола) совпадают с частотами аллелей:  $p$  для  $A$  и  $q$  для  $a$ . Это можно показать с помощью тех же рассуждений, к которым мы уже прибегали. Самки с генотипом  $AA$  получают одну гамету  $A$  от отца и вторую гамету  $A$  от матери; если частота аллеля  $A$  у самцов такая же, как у самок, и равна  $p$ , то самки с генотипом  $AA$  будут появляться в потомстве с частотой  $p^2$ . Аналогично частота самок с генотипом  $aa$  будет равна  $q^2$ , а частота самок  $Aa$  —  $2pq$ . Самцы, однако, всегда получают свою единственную X-хромосому от матери. Поэтому частоты двух гемизиготных генотипов совпадают с частотами соответствующих аллелей у самок в предыдущем поколении.

Из этого следует, что фенотипы, определяемые рецессивными генами, у самцов встречаются чаще, чем у самок. Если частота сцепленного с полом рецессивного аллеля равна  $q$ , то частота определяемого им фенотипа будет равна  $q$  для самцов и  $q^2$  для самок. Отношение этих двух величин составляет  $q/q^2 = 1/q$ ; чем меньше значение  $q$ , тем выше отношение частоты определяемого рецессивным геном фенотипа у самцов к его частоте у самок. Частота рецессивного сцепленного с полом аллеля, вызывающего дальтонизм у людей (неспособность различать красный и зеленый цвета), составляет 0,08; следовательно, этот дефект встречается у мужчин в  $1/0,08 = 12,5$  раз чаще, чем у женщин. Частота рецессивного гена, определяющего наиболее распространенную форму гемофилии, равна 0,0001. В соответствии с законом Харди—Вайнберга следует ожидать, что гемофилия у мужчин встречается в  $1/0,0001 = 10\,000$  раз чаще, чем у женщин (и при этом у обоих полов весьма редко — с частотой 1 на 10 000 у мужчин и 1 на 100 млн. у женщин).

## Мутации

Закон Харди—Вайнберга в генетике аналогичен первому закону Ньютона в механике, который гласит, что любое тело сохраняет состояние покоя или равномерного прямолинейного движения, пока действующие на него силы не изменят это состояние. Реальные тела всегда подвергаются действию внешних сил, но первый закон Ньютона служит отправной точкой для применения других законов механики. Закон Харди—Вайнберга гласит, что при отсутствии возмущающих процессов частоты генов не изменяются. Однако процессы, изменяющие частоты генов, постоянно происходят в популяциях, и без них бы не было эволюции. Закон Харди—Вайнберга — это отправная точка, из которой мы должны исходить, рассчитывая частоты генов, изменяющиеся под влиянием этих процессов.

Первым мы рассмотрим процесс мутирования. Хотя мутации генов и хромосом служат единственным источником всей генетической изменчивости, происходят они с очень низкой частотой. Мутации — процесс чрезвычайно медленный, так что сами по себе они изменяют генетическую структуру популяции с очень малой скоростью. Если бы мутации были единственным процессом, обуславливающим эволюционные изменения в популяциях, то эволюция протекала бы невероятно медленно. Это основной вывод, который следует из произведенных ниже рассуждений.

Предположим, что существуют два аллеля одного локуса,  $A_1$  и  $A_2$ , и что в результате мутации  $A_1$  превращается в  $A_2$  с частотой  $u$  на одну гамету за одно поколение. Предположим также, что в начальный момент времени частота  $A_1$  составляет  $p_0$ . В следующем поколении доля  $u$  всех аллелей  $A_1$  превращается в результате мутаций в аллели  $A_2$ . Частота аллеля  $A_1$  в следующем поколении ( $p_1$ ) будет равна его частоте в предыдущем поколении ( $p_0$ ) минус частота мутировавших аллелей ( $up_0$ ), т. е.

$$p_1 = p_0 - up_0 = p_0(1 - u).$$

В следующем поколении доля  $u$  оставшихся аллелей  $A_1(p_1)$  снова мутирует в аллели  $A_2$  и частота  $A_1$  становится равной

$$p_2 = p_1 - up_1 = p_1(1 - u).$$

Подставляя полученное выше значение  $p_1$ , получаем

$$p_2 = p_1(1 - u) = p_0(1 - u)(1 - u) = p_0(1 - u)^2.$$

По прошествии  $t$  поколений частота аллеля  $A_1$  будет равной

$$p_t = p_0(1 - u)^t.$$

Поскольку величина  $(1 - u)$  меньше единицы, ясно, что с течением времени  $p_t$  уменьшается. Если этот процесс продолжается неограниченно долго, частота аллеля  $A_1$  стремится к нулю. Этот результат интуитивно очевиден: частота аллеля  $A_1$  постепенно убывает, потому что в каждом поколении какая-то доля аллелей  $A_1$  в результате мутаций превращается в аллели  $A_2$ .

При этом скорости изменения частоты аллеля очень мала. Например, если темп мутирования составляет  $u = 10^{-5}$  на одну гамету за одно поколение, что характерно для эукариот, то для того, чтобы изменить частоту аллеля  $A_1$  от 1 до 0,99, потребуется 1000 поколений, чтобы изменить его частоту от 0,50 до 0,49 — 2000 поколений, а для изменения частоты от 0,10 до 0,09 — 10 000 поколений. Вообще, чем меньше исходная частота аллеля, тем больше времени требуется, чтобы снизить ее на заданную величину (0,01 в нашем примере).

Модель мутаций, согласно которой один генетический вариант переходит в другой при отсутствии обратных мутаций, в ряде случаев хорошо соответствует действительности: это относится, например, к хромосомным инверсиям, так как любая последовательность генов с определенной частотой может превратиться в инвертированную, но крайне маловероятно, чтобы в результате инверсии точно восстановилась исходная последовательность. Мутации генов, однако, часто бывают обратимы: аллель  $A_2$  может мутировать обратно в аллель  $A_1$ .

Предположим, что  $A_1$  мутирует в  $A_2$  с частотой  $u$ , как и ранее, а обратная мутация  $A_2$  в  $A_1$  происходит с частотой  $v$ . Если исходные частоты аллелей  $A_1$  и  $A_2$  равны соответственно  $p_0$  и  $q_0$ , то в следующем поколении частота аллеля  $A_1$  будет составлять

$$p_1 = p_0 - up_0 + vq_0,$$

поскольку доля  $up_0$  аллелей  $A_1$  превращается в  $A_2$ , но одновременно

доля  $vq_0$  аллелей  $A_2$  превращается в  $A_1$ . Если изменение частоты аллеля  $A_1$  за одно поколение обозначить  $\Delta p$ , т. е.

$$\Delta p = p_1 - p_0,$$

то, подставляя полученное значение  $p_1$ , получаем

$$\Delta p = (p_0 - up_0 + vq_0) - p_0 = vq_0 - up_0.$$

Когда  $\Delta p = 0$ , наступает равновесие между прямыми и обратными мутациями. Обозначая равновесные частоты аллелей как  $\hat{p}$  и  $\hat{q}$ , из условия  $\Delta p = 0$  получаем

$$u\hat{p} = v\hat{q}.$$

Результат состоит в том, что равновесие наступает, когда число аллелей  $A_1$ , превращающихся за одно поколение в аллели  $A_2$ , равно числу аллелей  $A_2$ , превращающихся в аллели  $A_1$ . Так как  $p + q = 1$  или  $q = 1 - p$ , то для равновесной частоты аллеля  $A_1$  имеем

$$u\hat{p} = v(1 - \hat{p}),$$

$$u\hat{p} + v\hat{p} = v,$$

$$\hat{p} = \frac{v}{u + v},$$

и поскольку  $\hat{p} + \hat{q} = 1$ ,

$$\hat{q} = \frac{u}{u + v}.$$

Предположим, что частоты прямой и обратной мутации равны соответственно  $u = 10^{-5}$  и  $v = 10^{-6}$ . Тогда

$$\hat{p} = \frac{10^{-6}}{10^{-5} + 10^{-6}} = \frac{1}{11} = 0,09,$$

$$\hat{q} = \frac{10^{-5}}{10^{-5} + 10^{-6}} = \frac{10}{11} = 0,91.$$

Следует отметить еще два обстоятельства. Во-первых, частоты аллелей обычно не находятся в состоянии, отвечающем равновесию между прямыми и обратными мутациями, потому что на них влияют и другие процессы. В частности, естественный отбор может благоприятствовать одному аллелю в ущерб другому; равновесные частоты аллелей определяются при этом, как мы увидим в гл. 24, взаимодействием между мутациями и отбором. Во-вторых, при наличии прямых и обратных мутаций изменение частот аллелей происходит медленнее, чем в том случае, когда мутации идут только в одном направлении, поскольку обратные мутации частично компенсируют изменения частоты аллелей в результате прямых мутаций. Это еще раз подтверждает сказанное выше: для того чтобы мутации сами по себе привели к сколько-нибудь значительному изменению частот аллелей, требуется очень много времени.

### Дополнение 23.1. Вычисление частот аллелей и динамики их приближения к равновесным частотам для сцепленных с полом генов

В случае сцепленных с полом генов  $2/3$  всех генов в популяции несет гомогаметный пол, а  $1/3$  – гетерогаметный. Предположим, что в популяции присутствуют два аллеля,  $A$  и  $a$ , причем частота аллеля  $A$  составляет  $p_f$  у самок и  $p_m$  у самцов. Тогда частота аллеля  $A$  в целом по популяции равна

$$p = \frac{2}{3} p_f + \frac{1}{3} p_m.$$

Следовательно,

$$q = \frac{2}{3} q_f + \frac{1}{3} q_m,$$

где  $q$ ,  $q_f$  и  $q_m$  – частоты аллеля  $a$  соответственно в целом по популяции у самок и самцов.

У людей локус  $ta$  (макроглобулин  $a$ ) содержит сцепленный с полом ген, кодирующий  $\alpha_2$ -макроглобулин сыворотки крови. Наличие в сыворотке крови этого антигена ( $ta^+$ ) доминантно по отношению к его отсутствию ( $ta^-$ ). В одной из выборок среди населения Норвегии распределение фенотипов было следующим: у женщин – 57  $ta^+$  и 44  $ta^-$ , у мужчин 23  $ta^+$  и 77  $ta^-$ . Следовательно, частота аллеля  $ta^-$  у женщин  $q_f = \sqrt{44/101} = 0,66$ , а у мужчин  $q_m = 77/100 = 0,77$ .

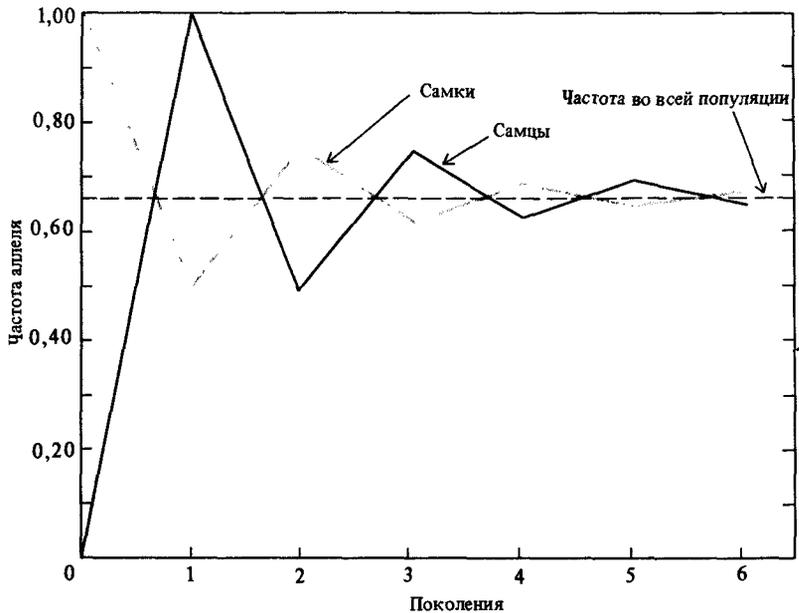


Рис. 23.4. Изменение частот аллелей в ряду поколений в сцепленном с полом локусе для случая, когда исходные частоты аллелей различны у представителей двух полов. На рисунке изображен предельный случай, т.е. ситуация, когда в начальный момент частота аллеля равна единице у самок и нулю у самцов. Исходная частота аллеля по популяции в целом (равная частоте аллелей у самцов и самок в состоянии равновесия) составляет, следовательно, 0,67.

Таким образом, частота этого аллеля в целом по популяции составляет

$$q = 2/3(0,66) + 1/3(0,77) = 0,70.$$

• Если частоты аллелей в сцепленном с полом локусе различаются у самцов и самок, то равновесие в популяции не достигается за одно поколение. В каждом последующем поколении частота аллеля у самок равна частоте этого аллеля у самок в предыдущем поколении (поскольку самцы получают свою единственную X-хромосому от матери), а ча-

стота аллеля у самок равна среднеарифметическому частоты аллеля у самок и самцов в предыдущем поколении (так как самки получают по одной X-хромосоме от отца и матери). Следовательно, частота аллеля у обоих полов претерпевает в ряду поколений затухающие колебания, в процессе которых различия в частотах между полами уменьшается. В результате популяция стремится к состоянию равновесия, при котором частоты аллелей у обоих полов одинаковы (рис. 23.4).

## Миграция

*Миграция*, или *поток генов*, возникает, когда особи из одной популяции перемещаются в другую и скрещиваются с представителями этой второй популяции. Поток генов не изменяет частот аллелей у вида в целом, однако в локальных популяциях они могут измениться, если у старожилов и пришельцев исходные частоты аллелей различны.

Рассмотрим локальную популяцию, в которую с определенной частотой мигрируют особи из окружающих популяций, причем пришельцы скрещиваются со старожилами. Пусть доля пришельцев в популяции равна  $m$ , так что в следующем поколении потомство получает от старожилов долю генов, равную  $(1 - m)$ , а от пришельцев — долю, равную  $m$ . Предположим также, что в окружающих популяциях, из которых происходит миграция, средняя частота аллеля  $A_1$  составляет  $P$ , тогда как в локальной популяции его исходная частота равна  $p_0$ . Тогда в следующем поколении частоту аллеля  $A_1$  в локальной популяции можно выразить уравнением

$$p_1 = (1 - m)p_0 + mP = p_0 - m(p_0 - P).$$

Таким образом, новая частота аллеля равна исходной частоте аллеля ( $p_0$ ), умноженной на долю старожилов  $(1 - m)$ , плюс доля пришельцев ( $m$ ), умноженная на частоту их аллеля ( $P$ ). Перегруппировав члены уравнения, находим, что новая частота аллеля равна исходной частоте ( $p_0$ ) минус доля пришельцев ( $m$ ), умноженная на разность частот аллелей у старожилов и пришельцев ( $p_0 - P$ ).

Изменение частоты аллеля  $\Delta p$  за одно поколение равно

$$\Delta p = p_1 - p_0.$$

Подставляя в это уравнение полученное выше значение  $p_1$ , получаем

$$\Delta p = p_0 - m(p_0 - P) - p_0 = -m(p_0 - P),$$

т. е. чем больше доля пришельцев в популяции и чем больше различия в частотах аллеля у пришельцев и старожилов, тем выше скорость изменения частоты аллеля. Заметим, что  $\Delta p = 0$  только тогда, когда нулю равно либо  $m$ , либо  $(p_0 - P)$ . Следовательно, если миграция не прекра-

щается ( $m \neq 0$ ), частота аллеля в популяции изменяется до тех пор, пока не уравнивается в рассматриваемой локальной популяции и в соседних популяциях, из которых происходит миграция ( $p_0 - P = 0$ ).

Полезно рассмотреть, как изменяется во времени различие в частотах аллеля между локальной и соседними популяциями. По прошествии одного поколения

$$\begin{aligned} p_1 - P &= p_0 - m(p_0 - P) - P = p_0 - mp_0 - P + mP = \\ &= (1 - m)p_0 - (1 - m)P = (1 - m)(p_0 - P). \end{aligned}$$

После второго поколения различие в частотах будет равно

$$p_2 - P = (1 - m)^2 (p_0 - P),$$

а после  $t$  поколений

$$p_t - P = (1 - m)^t (p_0 - P).$$

Эта формула позволяет рассчитать частоту аллеля в локальной популяции по прошествии  $t$  поколений миграции с известной скоростью ( $m$ ), если известны исходные частоты аллелей ( $p_0$  и  $P$ ):

$$p_t = (1 - m)^t (p_0 - P) + P.$$

Данная формула может оказаться полезной также при исследовании других интересных вопросов. Например, если мы знаем исходные частоты аллелей ( $p_0$  и  $P$ ), частоту аллеля в локальной популяции в настоящий момент ( $p_t$ ) и продолжительность процесса миграции ( $t$ ), то можем рассчитать интенсивность миграции, или, что то же самое, интенсивность потока генов  $m$ .

В США потомство от смешанных браков между белыми и неграми принято относить к негритянскому населению. Следовательно, смешанные браки можно рассматривать как поток генов из белой популяции в негритянскую. Частота аллеля  $R^0$ , контролирующего резус-фактор, у белого населения США составляет  $P = 0,028$ . В африканских племенах, от которых происходит современное негритянское население США, частота этого аллеля равна  $p_0 = 0,630$ . Предки современных негров США были вывезены из Африки примерно 300 лет назад (около 10 поколений), следовательно,  $t = 10$ . Частота аллеля  $R^0$  у современного негритянского населения США составляет  $p_t = 0,446$ .

Полученное выше уравнение можно переписать в виде

$$(1 - m)^t = \frac{p_t - P}{p_0 - P}.$$

Подставляя значения соответствующих величин, получаем

$$(1 - m)^{10} = \frac{0,446 - 0,028}{0,630 - 0,028} = 0,694,$$

$$1 - m = \sqrt[10]{0,694} = 0,964,$$

$$m = 0,036.$$

Таким образом, поток генов от белого населения США к негритянскому шел со средней интенсивностью 3,6% за одно поколение. В результате через 10 поколений доля генов африканских предков состав-

**Таблица 23.5.** Частоты аллелей некоторых локусов у африканских и американских негров и белого населения США. Данные по африканским неграм относятся к районам, из которых вывозились рабы в США. Данные, касающиеся американских негров, получены в двух городах — одном на юге и одном на западе США. (По J. Adams, R. H. Ward, 1973, Science, 180, 1137.)

Аллель	Негры (Африка)	Негры (Клакстон, Джорджия)	Негры (Окленд, Калифорния)	Белые (Клакстон, Джорджия)
$R^0$	0,630	0,533	0,486	0,022
$R^1$	0,066	0,109	0,161	0,429
$R^2$	0,061	0,109	0,071	0,137
$r$	0,248	0,230	0,253	0,374
$A$	0,156	0,145	0,175	0,241
$B$	0,136	0,113	0,125	0,038
$M$	0,474	0,484	0,486	0,507
$S$	0,172	0,157	0,161	0,279
$Fy^a$	0,000	0,045	0,094	0,422
$p$	0,723	0,757	0,737	0,525
$Jk^a$	0,693	0,743		0,536
$Js^a$	0,117	0,123		0,002
$T$	0,631	0,670		0,527
$Hp^1$	0,684	0,518		0,413
$G6PD$	0,176	0,118		0,000
$Hb^s$	0,090	0,043		0,000

ляет сейчас  $(1 - m)^{10} = 0,694$  общего числа генов современного негритянского населения США. Около 30% генов ( $1 - 0,694 = 0,306$ ) американские негры унаследовали от белого населения.

Произведенные выше выкладки носят приближенный характер, но дают общее представление о генетических последствиях межрасовых браков в США. Если в аналогичных расчетах использовать данные о частотах других аллелей, то получатся несколько иные результаты. Кроме того, интенсивность потока генов между белым и негритянским населением США может быть различной в разных регионах (табл. 23.5). Тем не менее очевидно, что поток генов между белым и негритянским населением был весьма значительным.

## Случайный дрейф генов

*Случайным дрейфом генов*, или *генетическим дрейфом*, или просто *дрейфом генов* называется изменение частот аллелей в ряду поколений, вызываемое случайными причинами, например малочисленностью популяции. Предположим, что в данной популяции частоты двух аллелей,  $A$  и  $a$ , равны соответственно 0,40 и 0,60. Тогда в следующем поколении частота аллеля  $A$  может быть меньше (или больше) чем 0,40, просто потому, что в выборке гамет, образующих зиготы этого поколения, частота аллеля  $A$  в силу каких-то причин оказалась меньше (или больше), чем можно было бы ожидать.

Дрейф генов — процесс совершенно случайный; он относится к особому классу явлений, называемых *ошибками выборки*. Общее правило состоит в том, что величина «ошибки» выборки всегда находится в обрат-

ной зависимости от величины выборки: чем меньше величина выборки, тем больше ошибка. Применительно к живым организмам это означает, что чем меньше число скрещивающихся особей в популяции, тем больше изменений, обусловленных дрейфом генов, будут претерпевать частоты аллелей.

Нетрудно понять, почему между размером выборки и ошибкой выборки существует обратная зависимость. Например, при подбрасывании монетки вероятность того, что выпадет «орел», составляет 0,5. Если мы подбрасываем монету лишь один раз, то может выпасть либо «орел», либо «решка». Хотя вероятность того, что при произвольном бросании выпадет «орел», равна 0,5, на самом деле «орел» либо совсем не выпадет, либо выпадет один раз — половины «орла» выпадать не может. Если мы подбрасываем монету 10 раз, то скорее всего несколько раз выпадет «орел» и несколько раз — «решка». Мы были бы очень удивлены, если бы «орел» выпал все 10 раз (и заподозрили бы, что монета фальшивая). Если же «орел» выпал шесть раз, а «решка» — четыре, то в этом нет ничего удивительного. В данном случае частота выпадения «орла» равна 0,6, т. е. она выше теоретически ожидаемой частоты, равной 0,5, но мы, естественно, приписываем это отклонение случаю. Представим теперь, что мы подбрасываем монету 1000 раз. Если при этом монета все время будет выпадать «орлом» или если даже она упадет «орлом» 600 раз, а «решкой» — 400, это покажется нам в высшей степени подозрительным, хотя в этом случае частота выпадения «орла» та же (0,6), что и не вызвавшая у нас никакого удивления при десятикратном подбрасывании монеты. Однако мы не удивимся, если при 1000-кратном подбрасывании монеты «орел» выпадет 504 раза, а «решка» — 496, хотя теоретически ожидаемая частота по-прежнему остается равной 0,5.

Суть примера с монетой заключается в том, что чем больше выборка, тем ближе соответствие между теоретически ожидаемой частотой выпадения «орла» (0,5) и реально наблюдаемой (1 при одном бросании, 0,6 — при 10 и 0,504 — при 1000 бросаний). Имея дело с популяциями, мы также ожидаем, что чем большее число особей участвует в создании следующего поколения, тем ближе теоретически ожидаемая частота аллеля (т. е. частота аллеля в родительском поколении) к реально наблюдаемой (т. е. частоте аллеля у потомства).

Заметим, что правильное представление о численности популяции дает не общее число особей в популяции, а так называемая *эффективная численность*, определяемая по числу особей, дающих начало следующему поколению. Это объясняется тем, что в генофонд следующего поколения вносят вклад лишь особи, являющиеся в предыдущем поколении родителями, а не вся популяция в целом.

Между примером с бросанием монеты и дрейфом генов существует важное различие. При бросании монеты вероятность выпадения «орла» остается равной 0,5 в любой серии бросаний независимо от того, сколько раз выпадал «орел» в предыдущих сериях. В популяциях, напротив, частота аллелей в данной выборке (т. е. в поколении) представляет собой вероятность появления этого аллеля в следующей выборке (поколении). Если, например, частота аллеля изменилась от 0,5 до 0,6, то вероятность того, что этот аллель появится в следующем поколении, равна 0,6. Таким образом, изменения частот аллелей как бы накапливаются в ряду поколений. Однако, поскольку случайные изменения частот аллелей происходят в любых направлениях, тенденция к повыше-

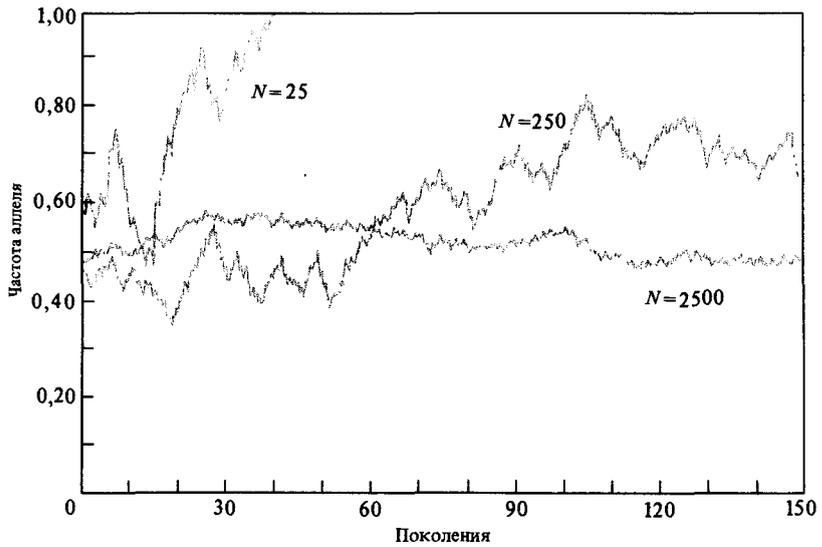


Рис. 23.5. Численность популяции и генетический дрейф. На графиках представлены результаты проведенных с помощью ЭВМ численных экспериментов, моделирующих роль случайных явлений в изменении частоты аллелей для популяций разной численности. Начальные частоты ал-

лелей во всех трех популяциях были одинаковы и равны 0,50. Символом  $N$  обозначены эффективные численности популяций. (По *W. F. Bodmer, L. L. Cavalli-Sforza, Genetics, Evolution and Man, W. H. Freeman, San Francisco, 1976.*)

нию или снижению частоты аллеля всегда может смениться на обратную, пока частота аллеля не достигнет нуля или единицы (рис. 23.5). Если частота аллеля в одном поколении увеличилась, в следующем поколении она с равной вероятностью может либо еще больше возрасти, либо уменьшиться. Если же аллель утрачивается или «фиксируется» (т. е. если значение его частоты достигает 0 или 1), процесс прекращается. Частота аллеля уже не может более изменяться до тех пор, пока в результате мутации не появится новый аллель.

Рассмотрим следующий пример. Предположим, что у нас есть множество растений гороха *Pisum sativum*, на котором проводил свои опыты Мендель, и что частота аллеля  $Y$ , ответственного за желтую окраску семян, равна 0,5. Такова же, естественно, и частота аллеля  $y$ , который в гомозиготном состоянии обуславливает зеленый цвет семян. Предположим также, что частоты генотипов совпадают с теоретически ожидаемыми и составляют  $1/4 YY : 1/2 Yy : 1/4 yy$ . Возьмем теперь наугад любую горошину, не обращая внимания на ее цвет, и посадим ее. Какова будет частота аллеля  $Y$  у горошин, полученных от растения, выросшего из посаженной горошины, после самоопыления? Ясно, что существует три возможности: частота аллеля  $Y$  будет равна 1,  $1/2$  или 0 в зависимости от генотипа посаженной горошины. С вероятностью  $1/4$  эта горошина обладала генотипом  $YY$ , такова же вероятность того, что ее генотип был  $yy$ ; следовательно, частота аллеля  $Y$  в потомстве этой горошины с равной вероятностью принимает значение либо 0, либо 1. Предположим теперь, что мы выбрали 1000 горошин из исходной популяции и вырастили из них 1000 растений. Частота аллеля  $Y$  в гороши-

нах, полученных от выросших растений, будет очень близка к  $1/2$ , хотя может оказаться и чуть больше, и чуть меньше.

Если известно число родителей в исходном поколении и частоты аллелей в нем, как это было в только что приведенном примере, то мы можем рассчитать вероятность получить в следующем поколении те или иные частоты аллелей. Для этого нам нужно знать *вариансу*, или *дисперсию*, частот аллелей в следующем поколении. Варианса служит мерой изменчивости, обнаруживаемой при сравнении различных выборок (см. приложение 3). Если имеются два аллеля с частотами  $p$  и  $q$ , причем число родителей равно  $N$  (так что число генов в исходном поколении равно  $2N$ ), то *варианса* ( $s^2$ ) частоты аллеля в следующем поколении составляет

$$s^2 = \frac{pq}{2N},$$

а *стандартное отклонение* может быть выражено как

$$s = \sqrt{\frac{pq}{2N}}.$$

Эти формулы отражают обратную зависимость между величиной выборки  $2N$  и теоретически ожидаемой изменчивостью частот аллелей.

Табл. 23.6 иллюстрирует эффект дрейфа генов от одного поколения к другому в двух случаях: 1) когда  $p = q = 0,5$  и 2) когда  $p = 0,3$ , а  $q = 0,7$ . Для каждого случая рассматриваются три варианта эффективной численности популяции:  $N = 5, 50$  и  $500$ . Реально наблюдаемая частота аллеля  $p$  укладывается в интервал  $p \pm 2$  стандартных отклонений с 95% вероятностью. В малых популяциях с эффективной численностью 5 особей этот интервал ожидаемых значений  $p$  в следующем поколении лежит между 0,18 и 0,82; чем больше численность популяции, тем уже интервал ожидаемых значений частоты аллеля в следующем поколении. Заметим, что ширина этого интервала убывает с ростом эффективной численности популяции как корень квадратный из отношения эффективной численности одной популяции к эффективной численности другой.

**Таблица 23.6.** Эффект случайного дрейфа генов из одного поколения в другое

Численность популяции ( $N$ )	Число гамет ( $2N$ )	Варианса ( $pq/2N$ )	Стандартное отклонение ( $\sqrt{pq/2N}$ )	Разброс $p$ , ожидаемый с 95% вероятностью ( $p \pm 2$ ст. откл.)
<b>Случай 1</b>				
$p = q = 0,5$				
5	10	0,025	0,16	0,18–0,82
50	100	0,0025	0,05	0,40–0,60
500	1000	0,00025	0,016	0,468–0,532
<b>Случай 2</b>				
$p = 0,3; q = 0,7$				
5	10	0,021	0,145	0,01–0,59
50	100	0,0021	0,046	0,208–0,392
500	1000	0,00021	0,0145	0,271–0,329

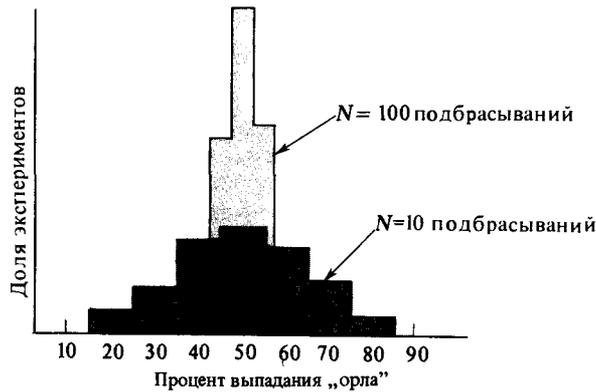


Рис. 23.6. Результаты эксперимента по подбрасыванию монеты. Каждый из представленных здесь двух графиков построен путем усреднения данных, полученных в 1000 экспериментов. В одном случае в каждом эксперименте монету подбрасывали 10 раз, а в другом – 100 раз. По ординате отложена доля экспериментов, в которых «орел» выпадал указанное число раз. Оба распределения близки к нормальному со средним

значением 0,50. В экспериментах с десятикратными подбрасываниями монеты (эквивалентом является диплоидная популяция с эффективной численностью 5 особей) дисперсия распределения больше, чем в экспериментах со стократными подбрасываниями (эквивалентная численность диплоидной популяции равна 50). (По *W. F. Bodmer, L. L. Cavalli-Sforza, Genetics, Evolution and Man*, W. H. Freeman, San Francisco, 1976.)

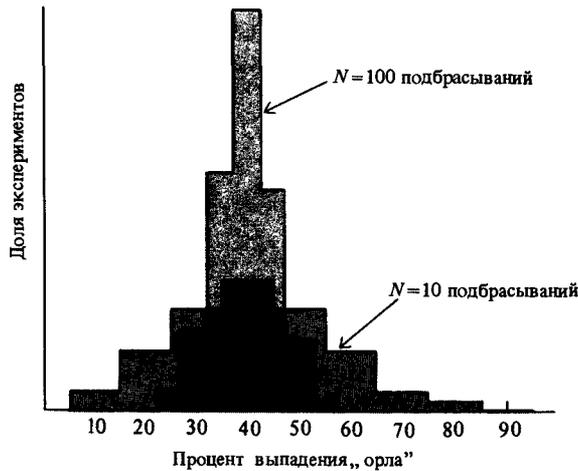


Рис. 23.7. Результаты проведенных с помощью ЭВМ численных экспериментов, моделирующих подбрасывание «фальшивой монеты», центрированной таким образом, что «орел» выпадает в 40% случаев. Постановка эксперимента аналогична описанной

в подписи к рис. 23.6. Среднее значение распределения соответствует теперь вероятности 0,40. (По *W. F. Bodmer, L. L. Cavalli-Sforza, Genetics, Evolution and Man*, W. H. Freeman, San Francisco, 1976.)

Например, для популяции из 5 особей ширина интервала равна 0,64 (от 0,18 до 0,82), а для популяции, в 100 раз большей, (т.е. состоящей из 500 особей), ширина интервала будет в 10 раз меньше ( $0,532 - 0,468 = 0,064$ ), так как  $\sqrt{100} = 10$ .

В табл. 23.6 приведены интервалы значений частот аллелей, ожидаемых с 95% вероятностью. Внутри этого интервала промежуточные значения частот обладают большей вероятностью, чем крайние. Это показано на рис. 23.6 и 23.7 для двух значений начальных частот аллеля, равных соответственно 0,5 и 0,4, и для двух значений численности популяции, равных 10 и 100.

*Кумулятивные эффекты*, или эффекты накопления изменений в процессе случайного дрейфа генов, изображены на рис. 23.8. На нем представлены результаты эксперимента, произведенного Питером Бьюри с использованием 107 различных популяций, в каждой из которых на протяжении нескольких поколений отбиралось наугад по 8 самцов и 8 самок из потомства предыдущего поколения, так что эффективная численность популяции составляла примерно 16 особей, или 32 гена. Исходная частота двух исследовавшихся аллелей,  $bw$  и  $bw^{75}$ , равнялась 0,5 (все особи в нулевом поколении были гетерозиготны по этим двум аллелям). В первом поколении частоты аллелей распределялись вокруг среднего значения, равного 0,5, однако уже в первом поколении распределение было довольно широким. Частоты, полученные в первом поколении, были исходными для второго поколения и т.д. Фиксация аллеля впервые произошла\* в одной из популяций в четвертом поколении (частота аллеля  $bw^{75}$  в этой популяции достигла 1). Число популяций с фиксированными аллелями постепенно росло на протяжении 19 поколений, после чего эксперимент был прекращен. В 19-м поколении в 30 популяциях был фиксирован аллель  $bw$  и в 28 популяциях – аллель  $bw^{75}$ . Если бы эксперимент продолжался дольше, то в конце концов аллели были бы фиксированы во всех популяциях, причем для обоих аллелей число популяций было бы примерно равным.

## Эффект основателя и эффект „бутылочного горлышка“

Если популяция не слишком мала, то обусловленные дрейфом генов изменения частот аллелей, происходящие за одно поколение, также малы, однако, накапливаясь в ряду поколений, они могут стать весьма значительными. В том случае, когда на частоты аллелей в данном локусе не оказывают влияния никакие другие процессы (мутации, миграция или отбор), эволюция в конечном счете приведет к тому, что один из аллелей будет фиксирован, а все альтернативные аллели элиминированы. Если в популяции происходит только дрейф генов, то вероятность того, что данный аллель будет в конце концов фиксирован, в точности равна его исходной частоте. Предположим, например, что какой-то аллель в данный момент времени содержится в популяции с частотой 0,2, тогда с вероятностью 0,2 он когда-нибудь станет единственным аллелем данного локуса. Однако для этого может потребоваться очень продолжительное время, так как среднее число поколений, необходимых для фикс-

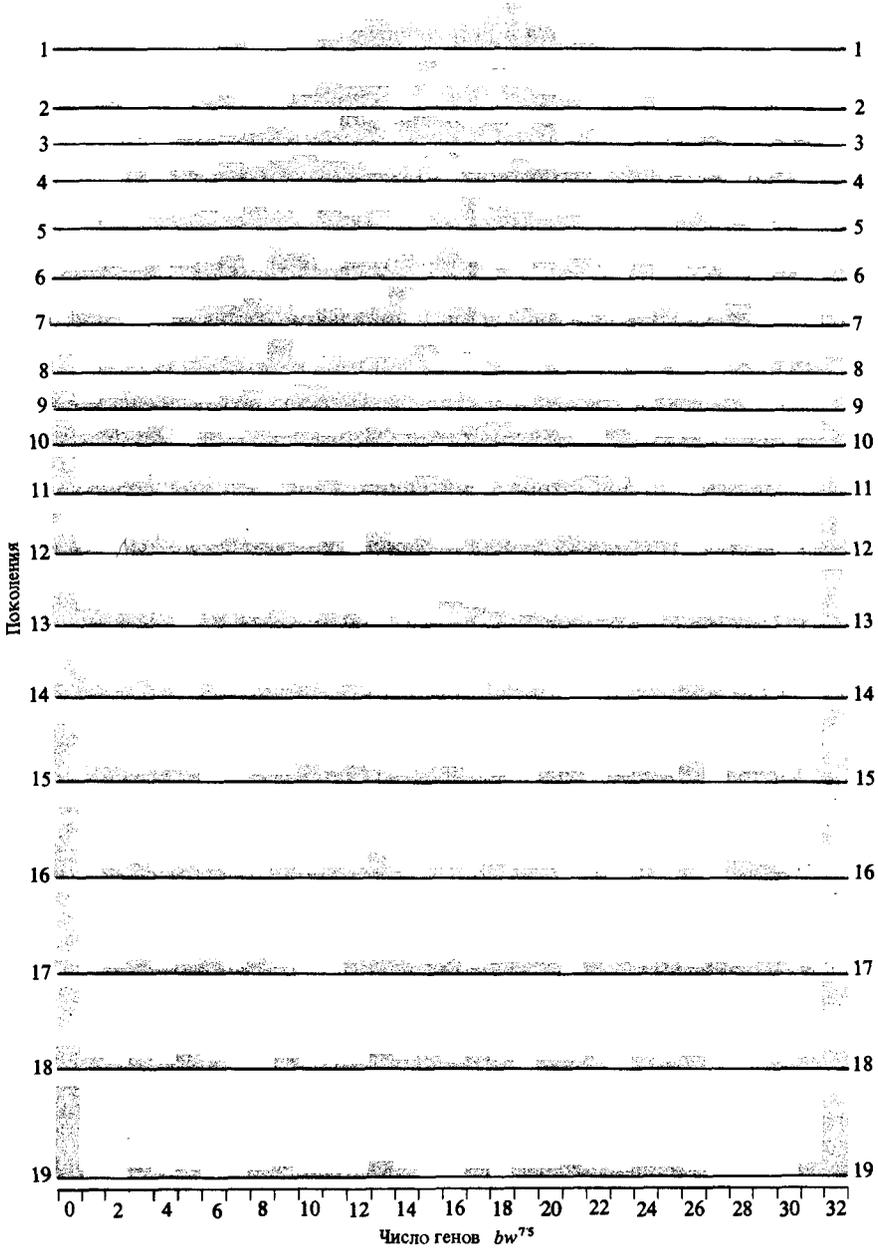


Рис. 23.8. Распределение частот аллелей в 19 последовательных поколениях у 107 линий *Drosophila melanogaster*, каждая из которых состояла из 16 особей. (По P. Buri, 1956, *Evolution*, 10, 367.)

сации аллеля, примерно вчетверо больше числа родителей в каждом поколении.

Предположим, что в популяции с эффективной численностью  $N$  в результате мутации возникает новый аллель. Поскольку в популяции содержится  $2N$  аллелей данного локуса, частота нового мутанта будет составлять  $1/2 N$ . Этой же величине равна и вероятность фиксации нового аллеля, поскольку фиксация каждого из аллелей в популяции равновероятна. Копии мутантного аллеля могут со временем вытеснить все остальные аллели данного локуса (впрочем, то же самое может произойти и с копиями любого другого аллеля), однако можно показать, что это потребует в среднем  $4N$  поколений, при условии, что дрейф генов – единственный эволюционный процесс, происходящий в популяции. Если эффективная численность популяции составляет 1 млн. особей, то процесс фиксации вновь возникшего аллеля потребует около 4 млн. поколений.

Маловероятно, чтобы столь длительное время дрейф генов оставался *единственным* процессом, оказывающим влияние на частоты аллелей в популяции; скорее всего, в популяции время от времени будут происходить мутации, отбор и миграции генов. Эти три процесса представляют собой *детерминистические процессы* эволюционных изменений. Пусть  $x$  обозначает скорость изменения частоты аллелей за одно поколение в результате мутаций ( $u$ ), миграции ( $m$ ) или отбора ( $s$ ); при этом дрейф генов будет основным фактором, определяющим изменения частот аллелей, только в том случае, когда

$$4Nx \ll 1,$$

где знак  $\ll$  означает «значительно меньше». Если же  $4Nx \approx 1$  или  $> 1$ , изменение частоты генов будет определяться главным образом детерминистическими процессами.

Предположим, например, что частота мутирования аллеля  $A$  в аллель  $a$  равна  $u = 10^{-5}$  (при этом миграция и отбор отсутствуют). В популяции из 100 размножающихся особей мутации будут оказывать слабое влияние на изменение частот аллелей по сравнению с дрейфом генов, поскольку при этом  $4Nu = 4 \cdot 10^2 \cdot 10^{-5} = 4 \cdot 10^{-3} \ll 1$ . В популяции же, состоящей из 1 млн. размножающихся организмов, напротив, мутации будут влиять на изменение частоты аллелей сильнее дрейфа генов, так как в этом случае  $4Nu = 4 \cdot 10^6 \cdot 10^{-5} = 40 > 1$ . Если интенсивность миграции составляет 0,02 (т.е. 2 организма на сотню) в каждом поколении, а мутации и отбор отсутствуют, то частоты генов будут приближаться к их частотам в популяции, из которой происходит миграция (даже в малой популяции, насчитывающей всего около сотни особей), потому что при этом  $4Nm = 4 \cdot 100 \cdot 0,02 = 8 > 1$ .

Предельный случай дрейфа генов представляет собой процесс возникновения новой популяции, состоящей всего из нескольких особей; такой процесс был назван Эрнстом Майром «*эффектом основателя*». Популяции многих видов, обитающие на океанических островах, хотя и насчитывают в настоящее время миллионы особей, происходят от одной или нескольких особей, когда-то очень давно попавших туда в результате случайного расселения. Аналогичная ситуация встречается в озерах, изолированных лесах и других экологических изолятах. Вследствие ошибок выборки частоты генов в различных локусах у немногих особей, основывающих новую популяцию, могут сильно отличаться от

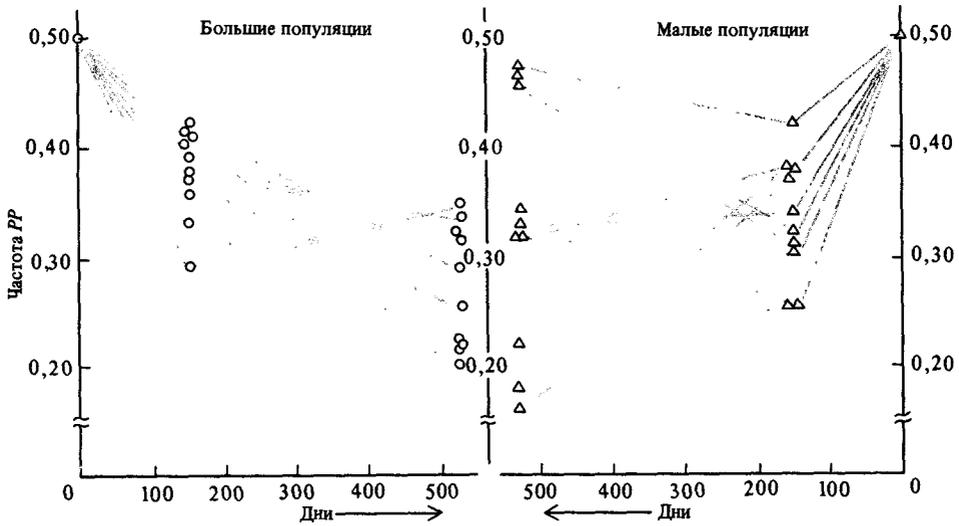


Рис. 23.9. Эффект основателя в лабораторных популяциях *Drosophila melanogaster*. Графики изображают изменение частоты хромосомной инверсии PP. Время направлено слева направо на графике, показывающем

изменения частоты хромосомной инверсии в 10 больших популяциях, и справа налево на графике для 10 малых популяций. (По Th. Dobzhansky, O. Pavlovsky, 1957, *Evolution*, 11, 311.)

частот генов в популяции, из которой они происходят, что может наложить сильный отпечаток на эволюцию таких изолированных популяций.

Экспериментальная демонстрация эффекта основателя представлена на рис. 23.9. Для создания лабораторных популяций *Drosophila pseudoobscura* использовали выборки из популяции, в которой определенная последовательность генов, обозначенная символом PP, встречается с частотой 0,5. Были выведены популяции двух типов: для одних («больших») исходные выборки содержали по 5000 особей, а для других («малых») — по 20 особей. Через 1,5 года (т.е. по прошествии 18 поколений) средняя частота последовательности PP составляла около 0,30 как в больших, так и в малых популяциях, однако разброс значений частот был значительно больше в малых популяциях.

Случайные изменения частот аллелей, подобные тем, которые обусловлены эффектом основателя, возникают и в случае, если популяция в процессе эволюции проходит сквозь «бутылочное горлышко». Когда климатические или какие-то другие условия существования становятся неблагоприятными, численность популяции резко сокращается и возникает опасность полного ее вымирания. В дальнейшем такие популяции могут восстановить свою численность, однако вследствие дрейфа генов в то время, когда популяция проходит через «бутылочное горлышко», в ней существенно изменяются частоты аллелей, и эти изменения сохраняются на протяжении последующих поколений. В условиях существования первобытного общества многие племена неоднократно оказывались на грани полного вымирания. Некоторые из них, несомненно, вымирали, но большинство, пройдя стадию упадка, вероятно, восстанавливали свою численность, иногда с помощью мигрантов из других

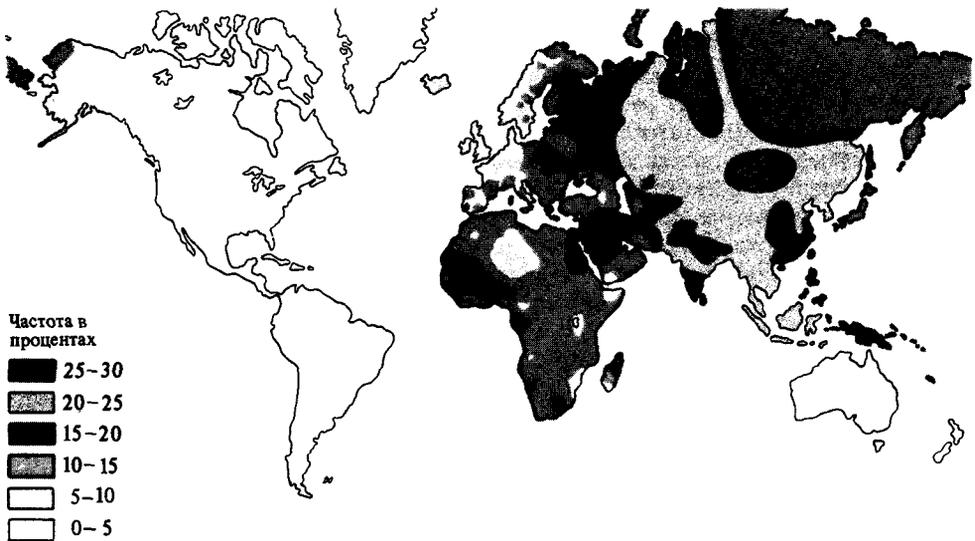


Рис. 23.10. Частота аллеля  $I^B$ , определяющего группу крови коренного населения в различных районах мира. Аллель  $I^B$  полностью или почти полностью отсутствует у американских индейцев и аборигенов Австралии, но распространен у жителей Евразии и Африки. Частота аллеля  $I^B$  максимальна на севере Индии, в Монголии, Центральной Азии и у некоторых малых народностей Сибири.

племен. Различия между популяциями человека в частотах аллелей, определяющих группы крови системы АВО, могли возникнуть, по крайней мере отчасти, в результате эффектов основателя и «бутылочного горлышка» (рис. 23.10).

Сравнительно недавним примером действия эффекта основателя в человеческой популяции может служить секта баптистов в Пенсильвании. Эта секта была основана 27 семьями, эмигрировавшими из Германии в середине XVIII в. С тех пор они жили маленьким замкнутым сообществом, почти не заключая браков с окружающим населением. Эффект дрейфа генов может быть прослежен у них на нескольких локусах. Частота группы крови А (генотипы  $I^A I^A$  и  $I^A i$ ) составляет 40–50% среди населения Германии и у американцев немецкого происхождения; у сектантов же она достигает 60%, причем аллель  $I^B$  близок к полному исчезновению (его частота равна 2,5%). Частота аллеля  $M$  в локусе, определяющем группы крови системы MN у немцев и американцев немецкого происхождения, составляет 54%, а у баптистов – 65%.

## Литература

- Adams J., Ward R. H. (1973). Admixture studies and the detection of selection, *Science*, **180**, 1137–1143.
- Bodmer W. F., Cavalli-Sforza L. L., 1976. *Genetics, Evolution, and Man*, W.H. Freeman, San Francisco.
- Buri P. (1956). Gene frequency in small populations of mutant *Drosophila*, *Evolution*, **10**, 367–402.
- Crow J. F., Kimura M., 1970. *An Introduction to Population Genetics Theory*, Harper and Row, New York.
- Dobzhansky Th., Pavlovsky O. (1953). An Experimental study of interaction between genetic drift and natural selection, *Evolution*, **7**, 198–210.
- Glass H. B., Li C. C. (1953). The dynamics of racial intermixture: an analysis based on the

American Negro, *Amer. J. Human Genet.*, **5**, 1–20.  
 Hardy G. H. (1908). Mendelian populations in a mixed population, *Science*, **28**, 49–50.  
 Hartl D. L., 1981. *A Primer of Population Genetics*, Sinauer, Sunderland, Mass.  
 Hedrick P. W., 1983. *Genetics of Populations*, Van Nostrand, New York.  
 Li C. C., 1955. *Population Genetics*, University of Chicago Press, Chicago.

Mayr E., 1970. *Populations, Species, and Evolution*, Harvard University Press, Cambridge, Mass.  
 Mourant A. E., 1954. *The Distribution of the Human Blood Groups*, Blackwell, Oxford.  
 Spiess E., 1977. *Genes in Populations*, J. Wiley, New York.  
 Stern C. (1962). Wilhelm Weinberg (1862–1937). *Biography, Genetics*, **47**, 1–5.

## Ключевые слова и понятия

Ассортативное скрещивание  
 «Бутылочное горлышко»  
 Закон Харди—Вайнберга  
 Миграция (поток генов)  
 Ошибка выборки

Случайный дрейф генов  
 Случайное скрещивание  
 Эволюция  
 Эффективная численность популяции

## Задачи

**23.1.** Среди 1100 обследованных японцев (жителей Токио) группами крови M, MN и N обладали соответственно 356, 519 и 225 человек. Рассчитайте частоты аллелей и теоретически ожидаемые в соответствии с законом Харди—Вайнберга частоты генотипов. Используя критерий хи-квадрат, определите, достоверно ли различаются теоретически ожидаемые и наблюдаемые частоты.

**23.2.** Используя числа, приведенные в условии предыдущей задачи, предположите, что частоты генотипов у мужчин и женщин одинаковы. Предположите также, что брачные пары формируются по этому признаку случайно, и рассчитайте вероятности всех возможных типов супружеских пар (см. табл. 23.1). Рассчитайте также вероятность потомства с различными генотипами от супружеских пар всех типов. Суммарные теоретически ожидаемые частоты генотипов по всем типам брачных пар должны совпасть с рассчитанными в предыдущей задаче (т.е. с частотами генотипов, удовлетворяющими закону Харди—Вайнберга).

**23.3.** В некой популяции частота дальтонизма (т.е. неспособности разли-

чать зеленый и красный цвета) составляет среди мужчин 0,08. Этот дефект обусловлен сцепленным с полом рецессивным аллелем. Каковы ожидаемые частоты трех генотипов у женщин?

**23.4.** Наиболее распространенную форму гемофилии вызывает сцепленный с полом аллель, частота которого в популяции составляет 0,0001. Каковы теоретически ожидаемые частоты двух возможных генотипов у мужчин и трех у женщин?

**23.5.** Болезнь Тэя—Сакса обусловлена аутосомным рецессивным аллелем. Характерные симптомы этой болезни—умственная отсталость и слепота; смерть наступает в возрасте около четырех лет. Частота заболевания среди новорожденных составляет около 10 на 1 млн. Исходя из равновесия Харди—Вайнберга, рассчитайте частоты аллеля и гетерозигот.

**23.6.** Муковисцидоз (кистозный фиброз поджелудочной железы)—наследственная болезнь, обусловленная рецессивным геном; клиническая картина характеризуется плохим всасыванием пищи в кишечнике, изменениями в легких и других органах. Смерть наступает обычно в возрасте около 20 лет. Среди ново-

рожденных муковисцидоз встречается в среднем у 4 на 10 000. Исходя из равновесия Харди—Вайнберга, рассчитайте частоты всех трех генотипов у новорожденных.

**23.7.** Акаталазия—заболевание, вызываемое рецессивным геном; впервые было обнаружено в Японии. У гетерозигот по этому гену наблюдается пониженное содержание каталазы в крови. Частота гетерозигот составляет 0,09% среди населения Хиросимы и Нагасаки и 1,4% среди остального населения Японии. Исходя из равновесия Харди—Вайнберга, рассчитайте частоту аллеля 1) в Хиросиме и Нагасаки и 2) среди остального населения Японии.

**23.8.** В экспериментальной популяции *Drosophila melanogaster* исходно было 100 самок с генотипом  $bw/bw$  и 100 самцов с генотипом  $bw^+/bw^+$ . Каковы будут частоты генотипов в  $F_1$ ,  $F_2$  и последующих поколениях, если считать, что скрещивания происходят случайно и все генотипы воспроизводятся одинаково эффективно?

**23.9.** В исходный момент популяция обладает следующей генетической структурой по сцепленному с полом локусу:

Самцы: 400  $A$  600  $a$   
 Самки: 640  $AA$  320  $Aa$  40  $aa$   
 Самки: 640  $AA$  320  $Aa$  40  $aa$   
 Самцы: 400  $A$  600  $a$

Считая скрещивания случайными, рассчитайте равновесные частоты всех генотипов.

**23.10.** При малых значениях  $q$  отношение числа рецессивных аллелей ( $a$ ) в гетерозиготах к их числу в гомозиготах приблизительно равно  $1/q$ . Каково отношение числа рецессивных аллелей в гомозиготах к общему их числу во всей популяции? (Учтите, что при расчете не требуется прибегать к приближению, использованному в тексте гл. 23.)

**23.11.** Рассчитайте долю всех рецессивных аллелей, содержащихся в гомозиготах для генов, обуславливающих болезнь Тэя—Сакса и муковисцидоз (см. условие задач 23.5 и 23.6).

**23.12.** Описанный на стр. 115 способ расчета частот аллелей не самый лучший, поскольку при его использовании не учитывается частота группы крови АВ и, следовательно, теряется часть имеющейся информации. Наилучшим для оценки частот аллелей является метод максимального подобия, но он очень сложен. Более надежный метод по сравнению с тем, которым мы воспользовались в тексте для расчета величин  $p$ ,  $q$  и  $r$ , излагается ниже. Пусть  $D = 1 - p - q - r$ . Точные значения частот аллелей задаются формулами  $p^* = p(1 + D/2)$ ,  $q^* = q(1 + D/2)$  и  $r^* = (r + D/2)(1 + D/2)$ . Используйте этот метод для расчета частот аллелей в следующих популяциях:

Число индивидуумов с данной группой крови

Популяция	AB	B	A	0	Всего
Англичане	5782	16279	79341	88774	190177
Китайцы	606	1626	1920	1848	6000
Пигмен	103	300	313	316	1032
Эскимосы	7	17	260	200	484

(Заметьте, что для частот аллелей, приведенных в тексте,  $D = 0$ , так как эти предложенные в качестве примера частоты в точности отвечают равновесию Харди—Вайнберга.)

**23.13.** У *Escherichia coli* частота мутаций, обуславливающих превращение штамма из не нуждающегося в гистидине, в растущий только в присутствии гистидина, и частота обратных мутаций оцениваются следующими величинами:

$$his^+ \rightarrow his^- : 2 \cdot 10^{-6}$$

$$his^- \rightarrow his^+ : 4 \cdot 10^{-8}$$

Предположив, что никаких иных процессов в популяции *E. coli* не происходит, рассчитайте равновесные частоты обоих аллелей.

**23.14.** Предположим, что частоты прямых и обратных мутаций в каком-то локусе *Drosophila melanogaster* равны:

$$A \rightarrow a : 2 \cdot 10^{-5}$$

$$a \rightarrow A : 6 \cdot 10^{-7}$$

Каковы теоретически ожидаемые частоты аллелей, если никаких других процессов в популяции не происходит? Совпадают ли способы вычисления равновесных частот аллелей для диплоидных и гаплоидных организмов?

**23.15.** Предположим, что частота мутации  $A \rightarrow a$  равна  $10^{-6}$ , причем обратные мутации отсутствуют. Какова будет частота аллеля  $A$  через 10, 1000 и 100 000 поколений?

**23.16.** Исходя из того что прошло 10 поколений с тех пор, как предки современных американских негров были вывезены из Африки, подсчитайте среднюю интенсивность потока генов за одно поколение между белым и негритянским населением в Клакстоне (шт. Джорджия), используя частоты аллеля  $Fy^a$ , приведенные в табл. 23.5.

**23.17.** Популяция *Drosophila melanogaster* полиморфна по двум аллелям,  $A_1$  и  $A_2$ . От этой исходной популяции получена 1000 экспериментальных популяций, каждая из которых поддерживается путем отбора: в каждом поколении случайным образом отбирают 10 самцов и 10 самок, потомство которых образует следующее поколение. Процедура повторяется в каждом поколении. По прошествии многих поколений оказалось, что в 220 популяциях фиксирован аллель  $A_1$ , а в 780 – аллель  $A_2$ . Оцените частоты аллелей в исходной популяции, предположив, что изменения частот были обусловлены только дрейфом генов.

**23.18.** Каков был разброс частот аллелей (стандартное отклонение) в первом поколении среди 1000 популяций (см. условие предыдущей задачи)?

**23.19.** Эффективную численность популяции  $N_e$  можно оценить с помощью уравнения

$$N_e = \frac{4N_m N_f}{N_m + N_f},$$

где  $N_m$  и  $N_f$  – число самцов и самок, потомство от которых образует новое поколение. Если  $N_m = N_f$ , то  $N_e = N_m + N_f$ ; таким образом, эффективная численность популяции  $N_e$  обычно меньше суммарной численности самцов и самок. Предположим, что в стаде 100 быков и 400 коров, используемых для получения потомства. Какова эффективная численность популяции? На соседней ферме 500 коров, и все они искусственно осеменяются спермой одного быка. Какова эффективная численность популяции в этом случае?

# Естественный отбор

## Концепция естественного отбора

В гл. 23 мы рассмотрели три из четырех процессов, изменяющих частоту генов в популяции, а именно мутагенез, миграцию и дрейф. Теперь перейдем к рассмотрению четвертого, наиболее важного процесса — естественного отбора. Но сначала давайте вспомним некоторые наиболее существенные особенности трех уже рассмотренных явлений. Мы можем предсказать направление и скорость изменения частот аллелей в результате мутаций или миграции, если известны значения соответствующих параметров (т.е. темпа мутирования, интенсивности миграции и исходных частот аллелей). Что же касается дрейфа генов, то знание значений соответствующих параметров (эффективной численности популяции и частот аллелей) дает возможность рассчитать теоретически ожидаемую величину отклонения частот аллелей от исходной частоты, т.е. теоретически ожидаемую скорость изменения частот аллелей, но не направление этих изменений, поскольку они случайны.

Существует, однако, важная черта, равным образом присущая процессам мутагенеза, миграции и дрейфа: ни один из них не приводит к повышению или понижению приспособленности организмов. Эти процессы изменяют частоты аллелей независимо от того, вызывает ли это повышение или понижение приспособленности организмов к окружающим условиям. Из этого следует, что, поскольку данные процессы случайны с точки зрения приспособленности организмов, они сами по себе должны приводить к разрушению организации и понижению приспособленности живых существ. Естественный отбор — это процесс, способствующий повышению приспособленности и предотвращающий разрушительные последствия всех остальных процессов. В этом смысле естественный отбор представляет собой наиболее важный фактор эво-

люции, поскольку только естественным отбором можно объяснить адаптивную и высокоорганизованную природу живых существ. Естественный отбор объясняет также разнообразие организмов, так как он способствует их адаптации к различным условиям существования.

К идее естественного отбора как основного процесса эволюции пришли независимо друг от друга Чарлз Дарвин и Альфред Рассел Уоллес. В 1858 г. на заседании Линнеевского общества в Лондоне были представлены сообщения об их открытии. Исчерпывающие доказательства того, что эволюция происходит путем естественного отбора, были представлены Дарвином с приведением множества примеров в его работе «Происхождение видов», опубликованной в 1859 г. Дарвин высказал предположение, что у животных и растений носители наследственных изменений, которые можно рассматривать как приспособления к условиям среды, обладают большими шансами выжить и оставляют больше потомков, чем организмы, обладающие менее полезными особенностями. В результате частота приспособительных (адаптивных) изменений будет постепенно увеличиваться в ряду поколений за счет частоты менее адаптивных признаков. Этот процесс дифференциального размножения организмов, несущих наследственные изменения, был назван *естественным отбором*. В ходе естественного отбора организмы приспособляются к условиям среды.

3. Естественный отбор можно определить просто как, *дифференциальное воспроизведение различных генетических вариантов*, а это фактически означает, что носители некоторых наследственных вариантов имеют больше шансов выжить и оставить потомство, чем носители других вариантов. Естественный отбор происходит потому, что одни организмы имеют больше шансов на выживание или оставляют больше потомков, чем другие.

Дарвин подчеркивал, что конкуренция за ограниченные ресурсы, широко распространенная в природе, приводит к тому, что естественный отбор благоприятствует победителям в конкуренции. Он, например, писал: «Так как производится больше особей, чем может выжить, в каждом случае должна происходить борьба за существование – либо между особями одного вида, либо между представителями разных видов». Но Дарвин отмечал также, что естественный отбор может происходить и без конкуренции вследствие ненастной погоды или каких-либо иных неблагоприятных аспектов «физических условий существования». Популяциям любых организмов часто приходится переживать морозы зимой или засухи летом; некоторые организмы оказываются лучше других приспособленными к жизни в суровых погодных условиях. Более того, естественный отбор может происходить и тогда, когда все организмы доживают до окончания репродуктивного периода; в этом случае естественный отбор обусловлен тем, что одни организмы производят больше потомков, чем другие.

## Дарвиновская приспособленность

Количественной мерой интенсивности процессов мутаций, миграции и дрейфа служат соответственно частота возникновения мутаций, интенсивность миграции и варианта частот аллелей. В качестве количествен-

**Таблица 24.1.** Расчет приспособленностей трех генотипов в случае, когда известно число потомков, оставляемых каждым генотипом

	Генотип			Всего
	$A_1A_1$	$A_1A_2$	$A_2A_2$	
Число зигот в первом поколении ( <i>a</i> )	40	50	10	100
Число зигот, производимых каждым генотипом в следующем поколении ( <i>b</i> )	80	90	10	180
Расчет				
1. Среднее число потомков, приходящееся на одну особь в следующем поколении ( <i>b/a</i> )	$80/40 = 2$	$90/50 = 1,8$	$10/10 = 1$	
2. Приспособленность (относительная эффективность размножения)	$2/2 = 1$	$1,8/2 = 0,9$	$1/2 = 0,5$	

ной меры интенсивности естественного отбора обычно используется дарвиновская, или *относительная приспособленность* (называемая иногда также селективным, или адаптивным значением). Приспособленность является мерой эффективности размножения данного генотипа.

Естественный отбор действует благодаря тому, что между организмами существуют различия в эффективности размножения. В соответствии с этим приспособленность часто выражает относительную, а не абсолютную эффективность размножения. Генетики обычно принимают равной единице приспособленность генотипа с наибольшей эффективностью размножения. Предположим, что по некоторому локусу существуют три генотипа и что в среднем гомозиготы  $A_1A_1$  и гетерозиготы  $A_1A_2$  оставляют по одному потомку, а гомозиготы  $A_2A_2$  — по 0,8 потомка. Тогда приспособленности генотипов будут равны соответственно 1, 1 и 0,8.

В табл. 24.1 показано, как рассчитываются приспособленности различных генотипов, когда известно среднее число потомков, оставляемых каждым генотипом. Расчет проводится в два приема. Сначала вычисляется среднее число потомков, приходящееся на один организм, для каждого генотипа. Затем среднее число потомков для каждого генотипа делится на среднее число потомков наилучшего генотипа.

Если мы знаем приспособленности генотипов, то мы можем предсказать скорости изменения частот генотипов. Обратное также справедливо, и генетики часто определяют приспособленности, исходя из изменения частот генотипов. Приведем простейший пример. Предположим, что в большой популяции какого-то гаплоидного организма, например *Escherichia coli*, в начальный момент времени частоты двух генотипов, *A* и *a*, составляют по 0,5, а в следующем поколении — соответственно 0,667 и 0,333. Из этого мы можем заключить, что приспособленности *A* и *a* равны соответственно 1 и 0,5. Заметим, что когда мы говорим «большая популяция», это означает, что дрейфом можно пренебречь;

мы считаем также, что в этом случае процессы мутаций и миграции отсутствуют или столь слабы, что ими тоже можно пренебречь.

Приспособленность часто обозначают буквой  $w$ . С приспособленностью однозначно связана величина *коэффициента отбора*, который обычно обозначается буквой  $s$  и определяется как  $s = 1 - w$  (соответственно  $w = 1 - s$ ). Коэффициент отбора определяет скорость уменьшения частоты того или иного генотипа. Для данных, представленных в табл. 24.1, коэффициент отбора равен 0 для генотипа  $A_1A_1$ ; 0,1 для  $A_1A_2$  и 0,5 для  $A_2A_2$ .

Значения относительных приспособленностей указывают на направление отбора, т. е. на то, как будут изменяться частоты генов, но ничего не говорят нам о динамике самой популяции. Поскольку приспособленности — это по определению относительные величины, по их значениям нельзя предугадать, будет ли численность популяции увеличиваться или уменьшаться. Предположим, например, что число зигот, производимое каждым из трех генотипов, представленных в табл. 24.1, равно соответственно 40, 45 и 5. Относительные приспособленности в этом случае будут такими же, как и представленные в табл. 24.1, хотя общее число зигот в популяции уменьшится за одно поколение от 100 до 90, а не увеличится от 100 до 180.

Особенности существования организма на различных стадиях жизненного цикла могут оказывать влияние на его репродуктивный успех, определяющий направление естественного отбора и, следовательно, на приспособленности генотипов. Эти особенности сказываются на выживаемости, скорости развития, успешности спаривания, плодовитости и т. п., т. е. на величинах, называемых *компонентами*, или *составляющими приспособленности*. Важнейшими компонентами являются выживаемость (иногда называемая жизнеспособностью) и плодовитость. Другие компоненты могут рассматриваться самостоятельно или включаться в эти две основные. Например, скорость развития, успешность спаривания и продолжительность репродуктивного периода включаются в плодовитость, если последняя рассматривается в качестве функции возраста.

Различия в приспособленности обусловлены различиями в одной или нескольких компонентах приспособленности. Естественный отбор оценивает лишь суммарную или общую приспособленность, но не отдельные ее компоненты (хотя изучение отдельных компонент может представлять самостоятельный интерес в некоторых отношениях). В табл. 24.2 и 24.3 приведены два случая, когда суммарные приспособо-

**Таблица 24.2.** Различия в приспособленности, обусловленные разной выживаемостью особей

Компонента приспособленности	Генотип		
	$A_1A_1$	$A_1A_2$	$A_2A_2$
Выживаемость	1	0,9	0,5
Плодовитость	1	1	1
Суммарная приспособленность	$1 \cdot 1 = 1$	$0,9 \cdot 1 = 0,9$	$0,5 \cdot 1 = 0,5$

**Таблица 24.3.** Различия в приспособленности, обусловленные разной плодовитостью особей

Компонента приспособленности	Генотип		
	$A_1A_1$	$A_1A_2$	$A_2A_2$
Выживаемость	1	1	1
Плодовитость	1	0,9	0,5
Суммарная приспособленность	$1 \cdot 1 = 1$	$1 \cdot 0,9 = 0,9$	$1 \cdot 0,5 = 0,5$

бленности всех трех генотипов одинаковы, хотя компоненты приспособленностей различны. Болезнь Тэя—Сакса, вызываемая накоплением в тканях центральной нервной системы человека сложных липидов, так называемых ганглиозидов, приводит к умственной отсталости, слепоте и ранней смерти. Ахондропластические карлики оставляют в среднем в 5 раз меньше потомков, чем здоровые люди. Приспособленность индивидуумов с болезнью Тэя—Сакса равна нулю, поскольку они умирают в раннем возрасте; приспособленность хондродистрофических карликов равна 0,20 в соответствии с их пониженной плодовитостью.

Окончательным результатом действия естественного отбора может быть либо полная элиминация того или иного аллеля (хотя, как будет показано ниже, мутации могут в этом случае поддерживать частоту вредных аллелей при низкой, но все же не нулевой частоте), либо возникновение устойчивого полиморфизма, когда в популяции одновременно присутствуют два или более аллелей одного локуса. Действие естественного отбора несложно понять, если в одном локусе имеются только два аллеля и, следовательно, в популяции существует три генотипа. В последующих разделах мы рассмотрим пять случаев: 1) отбор против рецессивного аллеля; 2) отбор против доминантного аллеля; 3) отбор против аллеля при отсутствии доминирования; 4) отбор в пользу гетерозигот и 5) отбор против гетерозигот. Первые три случая ведут к элиминации аллеля, против которого направлен отбор. Четвертый случай приводит к устойчивому полиморфизму, когда в популяции присутствуют оба аллеля, а их частоты определяются коэффициентами отбора против гомозигот. В пятом случае в популяции также существует точка полиморфного равновесия частот аллелей, однако это равновесие неустойчиво, так что отбор ведет к фиксации одного или другого аллеля в зависимости от начальных частот. Во всех рассматриваемых моделях приспособленности генотипов считаются постоянными, т.е. независимыми от частот аллелей, плотности популяции и каких-либо иных факторов. Частотно-зависимый отбор, т.е. ситуация, когда приспособленности являются функциями частот аллелей, будет рассмотрен позднее. Частотно-зависимый отбор, так же как и отбор в пользу гетерозигот, может приводить к устойчивому полиморфному равновесию.

## Дополнение 24.1. Типы равновесий

Система находится в равновесии, если ее состояние не изменяется без вмешательства внешних сил. Равновесие может быть устойчивым, неустойчивым и безразличным (нейтральным) в зависимости от того, как ведет себя система, выведенная из состояния равновесия. *Устойчивым равновесие* называется в том случае, когда система, выведенная из равновесия, возвращается в исходное состояние. *Равновесие неустойчиво*, если после устранения возмущающего воздействия система продолжает удаляться от равновесия в направлении возмущения (до тех пор, пока не достигнет естественных границ). *Равновесие безразлично (нейтрально)*, когда состояние системы, после устранения возмущающего воздействия не изменяется (т.е. система никак не реагирует на возмущение).

Механические модели, иллюстрирующие равновесие этих трех типов, изображены на рис. 24.1: шарик в нижней точке гладкой вогнутой поверхности находится в состоянии устойчивого равновесия, шарик на вершине выпуклой поверхности — в состоянии неустойчивого равновесия, а шарик на абсолютно горизонтальной поверхности — в состоянии безразличного равновесия.

Равновесие всех этих трех типов может реализовываться в отношении частот аллелей. В равновесном состоянии в популяции может присутствовать лишь один аллель данного локуса (*моморфное равновесие*) или более одного аллеля (*полиморфное равновесие*).

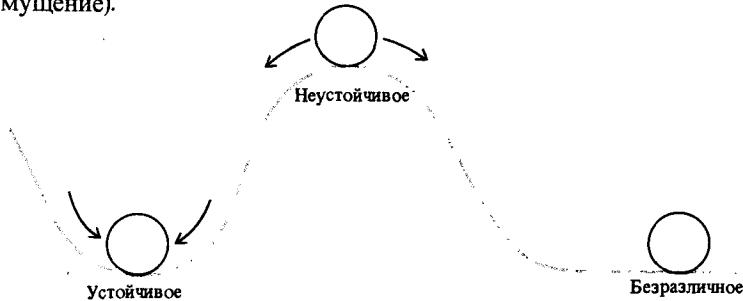


Рис. 24.1. Равновесие трех типов. Шарик, выведенный из состояния устойчивого (слева) и неустойчивого (посредине) равновесия и предоставленный самому себе, движется в направлениях, указанных стрелками. В случае безразличного равновесия (справа) шарик остается там, где он оказался после воздействия на него внешней силы.

## Дополнение 24.2. Отбор против рецессивных ГОМОЗИГОТ

Модель отбора против рецессивных гомозигот рассмотрена в основном тексте. Главные этапы расчета изменения частоты аллеля на протяжении одного поколения действия отбора представлены в табл. 24.4. Сначала (на стадии зигот) частоты двух аллелей,  $A$  и  $a$ , равны соответственно  $p$  и  $q$ . Предполагается, что частоты генотипов отвечают закону Хар-

ди—Вайнберга; они выписаны в первой строке таблицы. Поскольку присутствуют лишь два аллеля данного локуса, то  $p + q = 1$  и, следовательно,  $p^2 + 2pq + q^2 = (p + q)^2 = 1$ . Основной этап расчета представлен в третьей строке таблицы: исходные частоты зигот (первая строка) умножаются на их приспособленности (вторая строка). В результате мы

**Таблица 24.4.** Изменение частот аллелей за одно поколение при отборе против рецессивных гомозигот

	Генотип			Всего	Частота аллеля $a$
	$AA$	$Aa$	$aa$		
1. Начальная частота зиготы	$p^2$	$2pq$	$q^2$	1	$q$
2. Приспособленность ( $w$ )	1	1	$1 - s$		
3. Вклад каждого генотипа в следующее поколение	$p^2$	$2pq$	$q^2(1 - s)$	$1 - sq^2$	
4. Нормализованная частота	$\frac{p^2}{1 - sq^2}$	$\frac{2pq}{1 - sq^2}$	$\frac{q^2(1 - s)}{1 - sq^2}$	1	$q_1 = \frac{q - sq^2}{1 - sq^2}$
5. Изменение частоты аллеля					$\Delta q = \frac{-spq^2}{1 - sq^2}$

получаем относительные эффективности размножения всех генотипов.

Суммируя значения, выписанные в третьей строке таблицы, мы видим, что сумма не равна единице:

$$p^2 + 2pq + q^2(1 - s) = 1 - sq^2 \neq 1.$$

Для того чтобы значения, выписанные в третьей строке таблицы, стали частотами, мы разделим каждое из них на их сумму, как это сделано в четвертой строке таблицы. Сумма новых значений (частот) равна единице:

$$\begin{aligned} \frac{p^2}{1 - sq^2} + \frac{2pq}{1 - sq^2} + \frac{q^2(1 - s)}{1 - sq^2} &= \\ &= \frac{1 - sq^2}{1 - sq^2} = 1. \end{aligned}$$

Частоту аллеля  $a$  после одного поколения отбора  $q_1$  можно подсчитать, складывая частоту гомозигот  $aa$  с половиной частоты гетерозигот  $Aa$ :

$$\begin{aligned} q_1 &= \frac{q^2(1 - s)}{1 - sq^2} + \frac{pq}{1 - sq^2} = \\ &= \frac{pq + q^2 - sq^2}{1 - sq^2} = \frac{q(p + q) - sq^2}{1 - sq^2} = \\ &= \frac{q - sq^2}{1 - sq^2}. \end{aligned}$$

Частоту аллеля  $A$  после одного поколения отбора можно подсчитать либо аналогично, складывая частоту гомозигот

$AA$  с половиной частоты гетерозигот  $Aa$ , либо вычитая из единицы частоту аллеля  $a$  после отбора. Используя первый прием, получаем

$$p_1 = \frac{p^2}{1 - sq^2} + \frac{pq}{1 - sq^2} = \frac{p}{1 - sq^2}.$$

Изменение частоты аллелей показано в пятой строке таблицы. Начальная частота аллеля  $a$  равна  $q$ , частота после одного поколения отбора  $q_1 = (q - sq^2)/(1 - sq^2)$ . Следовательно, изменение частоты за одно поколение составляет

$$\begin{aligned} \Delta q &= q_1 - q = \frac{q - sq^2}{1 - sq^2} - q = \\ &= \frac{-sq^2(1 - q)}{1 - sq^2}. \end{aligned}$$

И так как  $1 - q = p$ , окончательно получаем

$$\Delta q = \frac{-spq^2}{1 - sq^2}.$$

Поскольку значения  $s$ ,  $p$  и  $q$  всегда положительны (и меньше единицы) или равны нулю, числитель этой дроби либо отрицателен, либо равен нулю. А так как знаменатель — число всегда положительное. Следовательно,  $\Delta q$  — величина отрицательная (или равная нулю), т. е. значение  $q$  уменьшается в результате отбора.

## Отбор против рецессивных ГОМОЗИГОТ

Рецессивные аллели — например, те, которые определяют бесцветность семян у кукурузы ( $c$ ), зачаточные крылья у дрозофилы ( $vg$ ) и фенилкетонурию у людей, — в гетерозиготном состоянии вызывают формирование фенотипа, тождественного в отношении приспособленности с фенотипом гомозигот по доминантному аллелю. Однако гомозиготы по рецессивному аллелю могут обладать существенно пониженной приспособленностью. В этом случае отбор будет действовать против рецессивных гомозигот. Мы исследуем действие отбора с помощью следующей общей модели:

Генотип	$AA$	$Aa$	$aa$
Приспособленность ( $w$ )	$1$	$1$	$1 - s$

Процедура, посредством которой рассчитываются изменения частот аллелей из поколения в поколение, представлена в табл. 24.4. Более подробно она описана в дополнении 24.2. Исходные частоты зигот в соответствии с законом Харди—Вайнберга задаются случайной комбинацией гамет предыдущего поколения. Основной этап расчета представлен в третьей строке табл. 24.4: это умножение исходных частот зигот (первая строка) на их относительные приспособленности (вторая строка). Соответствующие произведения определяют вклад каждого генотипа в генофонд следующего поколения. Однако сумма приведенных в третьей строке значений не равна единице. Для того чтобы перейти к частотам, сумма которых равна единице, мы должны разделить каждое из этих значений на их сумму. Эта операция, называемая *нормализацией*, проделана в четвертой строке таблицы. Теперь по полученным частотам генотипов потомков мы можем рассчитать частоту аллелей после отбора в соответствии с процедурой, описанной в гл. 22. Изменение частоты аллеля в результате отбора получается вычитанием исходной частоты аллеля из его частоты после отбора. В первой, четвертой и пятой строках табл. 24.4 представлены исходная частота  $q$  аллеля  $a$ , его частота  $q_1$  после одного поколения отбора и изменение частот в результате отбора  $\Delta q = q_1 - q$ .

Под действием отбора против рецессивных гомозигот частота рецессивного аллеля понижается. Этого и следовало ожидать, поскольку у гомозигот по рецессивному аллелю эффективность размножения ниже, чем у генотипов с доминантным аллелем.

Каков будет окончательный исход отбора? По определению частоты аллелей больше не изменяются, когда

$$\Delta q = \frac{-spq}{1 - sq^2} = 0.$$

Это равенство выполняется, если один из сомножителей в числителе равен нулю. Такое состояние наступает при  $q = 0$ . (Варианты  $s = 0$  и  $p = 0$  отвечают соответственно отсутствию отбора или отсутствию в популяции доминантного аллеля.) Следовательно, в процессе отбора значение  $q$  будет постепенно уменьшаться (проходя значения  $q_1$ ,  $q_2$ ,  $q_3$  и т. д.), стремясь к нулю. Окончательным результатом отбора против рецессивных гомозигот является элиминация рецессивного аллеля.

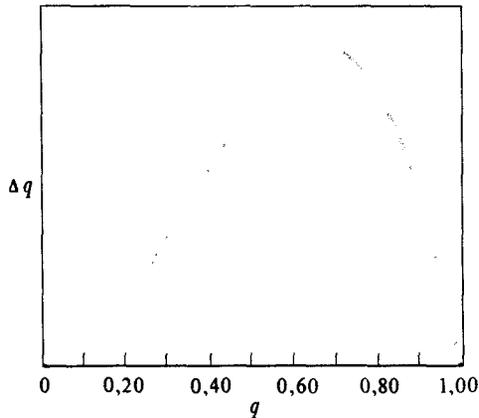


Рис. 24.2. Изменение частоты аллеля за одно поколение ( $\Delta q$ ) как функция частоты аллеля ( $q$ ) в случае отбора против рецессивных гомозигот.

Другой интересный вопрос относится к величине  $\Delta q$ , т.е. к изменению частоты аллеля за одно поколение. При фиксированном значении коэффициента отбора  $s$  произведение  $pq^2$  достигает максимума при  $p = 0,33$  и  $q = 0,67$ . После того как значение  $q$ , уменьшаясь, становится меньше 0,67, изменение частоты аллеля за одно поколение также уменьшается. Это объясняется тем, что, хотя  $p$  увеличивается по мере уменьшения  $q$ , уменьшение  $q^2$  превосходит увеличение  $p$  (квадрат числа, меньшего единицы, меньше самого этого числа). Кроме того, по мере уменьшения  $q^2$  возрастает значение знаменателя дроби. Следовательно, по мере того как значение  $q$  приближается к нулю, скорость изменения частоты аллелей за счет отбора (или скорость отбора) становится крайне малой (рис. 24.2 и табл. 24.5).

Явление *индустриального меланизма* лучше всего изучено в Англии на бабочках *Biston betularia*. До середины XIX в. эти бабочки имели светло-серую окраску. Затем в промышленных районах, там, где стволы деревьев постепенно чернели от копоти и сажи, стали появляться темные бабочки. В некоторых местностях темная разновидность почти полностью вытеснила светлую. Светло-серые бабочки гомозиготны по

Таблица 24.5. Число поколений, необходимое для определенного снижения частоты аллеля ( $q$ ) при различных значениях коэффициента отбора ( $s$ ) против рецессивных гомозигот

Снижение частоты $q$	Число поколений				
	$s = 1$	$s = 0,50$	$s = 0,10$	$s = 0,01$	$s = 0,001$
От 0,99 до 0,50	1	11	56	559	5 585
От 0,50 до 0,10	8	20	102	1 020	10 198
От 0,10 до 0,01	90	185	924	9 240	92 398
От 0,01 до 0,001	900	1 805	9 023	90 231	902 314
От 0,001 до 0,0001	9000	18 005	90 023	900 230	9 002 304

**Таблица 24.6.** Относительные приспособленности светлой и темной форм бабочки *Biston betularia* в окрестностях Бирмингема (Англия)

	Темная	Светлая
Генотип	<i>DD</i> и <i>Dd</i>	<i>dd</i>
Число выпущенных бабочек ( <i>a</i> )	154	64
Число повторно отловленных бабочек ( <i>b</i> )	82	16
Выживаемость ( <i>b/a</i> )	0,53	0,25
Относительная приспособленность ( <i>w</i> )	$0,53/0,53 = 1$	$0,25/0,53 = 0,47$

рецессивному аллелю (*dd*), а темные бабочки – либо гетерозиготны (*Dd*), либо гомозиготны по доминантному аллелю (*DD*).

Вытеснение в промышленных районах светлой разновидности *B. betularia* темной происходило благодаря избирательному истреблению бабочек птицами: на почерневшей от копоти коре деревьев светлые бабочки становятся хорошо заметными, тогда как темные оказываются хорошо замаскированными. Кэттлуэлл метил бабочек светлой и темной разновидностей, а затем повторно отлавливал их неподалеку от Бирмингема, в районе с очень развитой промышленностью. Доля повторно отловленных бабочек темной разновидности составляла 53%, а светлой – 25%. Поскольку плодовитости обеих форм примерно одинаковы, можно предположить, что их относительные приспособленности определяются исключительно различиями в выживаемости, обусловленными их неодинаковой уязвимостью для насекомоядных птиц (табл. 24.6). Приспособленности можно оценить с помощью метода, в основном совпадающего с представленным в табл. 24.1, за исключением того, что доминантные гомозиготы и гетерозиготы рассматриваются совместно, так как они фенотипически неразличимы.

Предположим теперь, что в какой-то момент частота аллеля *d* равна  $q = 0,50$  (т. е. частота гомозигот *dd* составляет 0,25). Используя значения приспособленности, полученные в табл. 24.6, мы можем рассчитать коэффициент отбора против рецессивных гомозигот (т. е. светлой разновидности):  $s = 1 - w = 1 - 0,47 = 0,53$ . Воспользовавшись формулами, приведенными в табл. 24.4, мы можем определить изменение частоты аллелей, происходящее за одно поколение в результате отбора. Частота аллеля *d* равна

$$q_1 \frac{q - sq^2}{1 - sq^2} = \frac{0,50 - (0,53 \cdot 0,50^2)}{1 - (0,53 \cdot 0,50^2)} = \frac{0,3675}{0,8675} = 0,424.$$

Изменение частот аллелей составляет

$$\begin{aligned} \Delta q &= \frac{-spq^2}{1 - sq^2} = \frac{-0,53 \cdot 0,50 \cdot 0,50^2}{0,8675} = \\ &= \frac{-0,06625}{0,8675} = -0,076. \end{aligned}$$

Мы можем проверить правильность произведенных расчетов, сложив полученные величины:  $0,424 + 0,076 = 0,50$ , исходная частота аллеля *d*. Заметим, что частота рецессивных гомозигот *dd* в следующем поколении равна  $q^2 = 0,424^2 = 0,180$ . Эта величина не совпадает с частотой зи-

**Таблица 24.7.** Относительные приспособленности светлой и темной форм бабочек *Biston betularia* в Дорсете (Англия)

	Темная	Светлая
Генотип	<i>DD</i> и <i>Dd</i>	<i>dd</i>
Число выпущенных бабочек ( <i>a</i> )	406	393
Число повторно отловленных бабочек ( <i>b</i> )	19	54
Выживаемость ( <i>b/a</i> )	0,047	0,137
Относительная приспособленность ( <i>w</i> )	0,047/0,137 = 0,343	0,137/0,137 = 1

гот, производимых особями с генотипом *dd*. Частота этих зигот определяется по формуле, приведенной в четвертой строке табл. 24.4:  $q^2(1 - s)/(1 - sq^2)$ , и в данном случае равна 0,135. Рецессивные гомозиготы появляются не только в потомстве от скрещивания рецессивных гомозигот, но и в потомстве от скрещивания гетерозигот между собой и с рецессивными гомозиготами. С другой стороны, не все потомство рецессивных гомозигот представляет собой рецессивные гомозиготы: в результате скрещиваний с доминантными гомозиготами или гетерозиготами в потомстве возникают гетерозиготы.

Пример бабочки *Biston betularia* служит иллюстрацией важного положения, относящегося к действию естественного отбора: приспособленность генотипа может быть различна в зависимости от окружающих условий. В районах, не затронутых промышленным загрязнением, светло-серые бабочки обладают преимуществом перед темными, поскольку на коре деревьев, покрытой лишайниками, они совершенно незаметны для птиц. Когда светлых и темных бабочек выпускали на волю, а затем повторно отлавливали в чистой сельской местности в Дорсете, среди этих вторично отловленных бабочек доля светлых была выше, чем темных. Соответствующие данные и расчет приспособленностей по этим данным приведены в табл. 24.7. Различия в относительных приспособленностях этих двух форм в загрязненном и незагрязненном районах производят сильное впечатление. Отношение приспособленности светлых бабочек к приспособленности темных составляет 0,47:1 в Бирмингеме и 1:0,34 в Дорсете.

## Рецессивные летали

Предельный случай отбора против рецессивных аллелей представляет ситуация, когда рецессивные гомозиготы обладают нулевой приспособленностью, т.е. когда они погибают до достижения половозрелости или являются стерильными. Известным примером такой ситуации может служить фенилкетонурия. Приспособленность гомозигот *aa*, если они не подвергаются лечению, равна нулю, следовательно,  $s = 1$ . Формулы, приведенные в табл. 24.4, сильно упрощаются для этого случая. Например, частота аллеля *a* после одного поколения отбора принимает значение:

$$q_1 = \frac{q - sq^2}{1 - sq^2} = \frac{q - q^2}{1 - q^2} = \frac{q(1 - q)}{(1 + q)(1 - q)} = \frac{q}{1 + q},$$

а изменение частоты аллеля составляет

$$\Delta q = \frac{-spq^2}{1-sq^2} = \frac{-pq^2}{1-q^2} = \frac{-(1-q)q^2}{(1+q)(1-q)} = \frac{-q^2}{1+q}.$$

Теперь можно легко подсчитать изменение частоты аллеля через данное число поколений отбора. Обозначая частоту аллеля  $q$  в исходном и последующих поколениях как  $q_0, q_1, q_2, \dots, q_t$ , получаем:

$$q_1 = \frac{q_0}{1+q_0}, \quad q_2 = \frac{q_1}{1+q_1}.$$

Подставляя значение  $q_1$  в уравнение для  $q_2$ , имеем

$$q_2 = \frac{q_0/(1+q_0)}{1+q_0/(1+q_0)} = \frac{q_0}{1+2q_0}.$$

Аналогично через  $t$  поколений отбора

$$q_t = \frac{q_0}{1+tq_0}.$$

Число поколений  $t$ , необходимое для того, чтобы частота аллеля изменилась от значения  $q_0$  до значения  $q_t$ , может быть рассчитано по следующей формуле:

$$q_t(1+tq_0) = q_0,$$

$$t = \frac{q_0 - q_t}{q_0 q_t} = \frac{1}{q_t} - \frac{1}{q_0}.$$

Эта формула использовалась при расчете величин  $s$ , представленных в первом столбце табл. 24.5. Для частного случая, когда  $q_t$  вдвое меньше  $q_0$ , формула дает

$$t = \frac{1}{q_0/2} - \frac{1}{q_0} = \frac{1}{q_0}.$$

Это означает, что число поколений, необходимое для того, чтобы вдвое уменьшить исходную частоту аллеля, равно единице, деленной на эту частоту. Так, требуется 10 поколений, чтобы уменьшить значение  $q$  от 0,1 до 0,05; 100 поколений, чтобы снизить частоту от 0,01 до 0,005, и 1000 поколений, чтобы снизить ее от 0,001 до 0,0005.

Частота рецессивного аллеля альбинизма в Норвегии составляет около 0,01. Представим себе, что поставлена цель элиминировать аллель из популяции посредством стерилизации всех альбиносов. Потребуется 100 поколений только для того, чтобы снизить частоту аллеля альбинизма вдвое, и 9900 поколений (см. табл. 24.5 и рис. 23.3), чтобы снизить ее до 0,0001. Евгенические мероприятия против рецессивных аллелей неэффективны.

## Отбор против доминантных аллелей и отбор при отсутствии доминантности

Отбор против доминантных аллелей идет более эффективно, чем отбор против рецессивных, поскольку доминантные аллели проявляются не только в гомозиготном состоянии, но и в гетерозиготном. Предположим, что в отношении приспособленности доминирование полное, т.е. гетерозиготы и доминантные гомозиготы обладают одинаковой приспособленностью. Тогда

Генотип	$AA$	$Aa$	$aa$
Приспособленность ( $w$ )	$1 - s$	$1 - s$	$1$

Действие отбора на протяжении одного поколения представлено в табл. 24.8. Изменение частоты аллеля в результате отбора составляет

$$\Delta p = \frac{-spq^2}{1 - s + sq^2}.$$

Пока в популяции присутствуют оба аллеля (т.е.  $p$  и  $q$  положительны) и действует отбор (т.е.  $s$  положителен), значения  $spq^2$  и  $1 - s + sq^2$  также положительны. Следовательно, значение  $\Delta p$  отрицательно и частота аллеля  $A$  постепенно убывает, стремясь к нулю. Если доминантный аллель вызывает стерильность или гибель ( $s = 1$ ) его носителей, то изменение частоты аллеля за поколение равно

$$\Delta p = \frac{-pq^2}{1 - 1 + q^2} = \frac{-pq^2}{q^2} = -p.$$

При этом частота доминантного аллеля становится равной нулю после одного поколения отбора — результат, который совершенно очевиден,

**Таблица 24.8.** Изменение частот аллелей за одно поколение отбора против генотипов, несущих доминантный аллель

	Генотип			Всего	Частота $A$
	$AA$	$Aa$	$aa$		
1. Исходная частота зигот	$p^2$	$2pq$	$q^2$	1	$p$
2. Приспособленность ( $w$ )	$1 - s$	$1 - s$	1		
3. Вклад каждого генотипа в следующее поколение	$p^2(1 - s)$	$2pq(1 - s)$	$q^2$	$1 - s + sq^2$	
4. Нормализованная частота	$\frac{p^2(1 - s)}{1 - s + sq^2}$	$\frac{2pq(1 - s)}{1 - s + sq^2}$	$\frac{q^2}{1 - s + sq^2}$	1	$p_1 = \frac{p(1 - s)}{1 - s + sq^2}$
5. Изменение частоты аллеля					$\Delta p = \frac{-spq^2}{1 - s + sq^2}$

поскольку как гетерозиготы, так и гомозиготы по доминантному аллелю не оставляют потомства.

Частота аллеля, против которого действует отбор, обозначается  $p$  в случае отбора против доминантного аллеля (табл. 24.8) и  $q$  в случае отбора против рецессивного аллеля (табл. 24.4). При любой начальной частоте аллелей и фиксированном значении  $s$  изменение частоты аллеля при отборе против доминантного аллеля будет больше, чем при отборе против рецессивного. Этого и следовало ожидать, так как отбор против доминантного аллеля действует не только на гомозиготы, но и на гетерозиготы, тогда как отбор против рецессивного аллеля на гетерозиготы не действует.

Иногда приспособленность гетерозигот бывает промежуточной между приспособленностями двух гомозигот. Мы рассмотрим лишь частный случай, когда коэффициент отбора против гетерозигот равен в точности половине коэффициента отбора против гомозигот, подвергающихся отрицательному отбору, т. е. когда нет никакого доминирования:

Генотип	$A_1A_1$	$A_1A_2$	$A_2A_2$
Приспособленность ( $w$ )	1	$1 - s/2$	$1 - s$

Действие отбора на протяжении одного поколения представлено в табл. 24.9. Изменение частоты аллеля за поколение равно

$$\Delta q = \frac{-spq/2}{1 - sq}$$

Эта величина остается отрицательной, пока в популяции присутствуют оба аллеля и действует отбор. Равновесие достигается лишь тогда, когда  $q = 0$ , т. е. когда аллель, против которого действует отбор, полностью элиминирован.

**Таблица 24.9.** Изменение частот аллелей за одно поколение отбора при отсутствии доминирования

	Генотип			Всего	Частота $A_2$
	$A_1A_1$	$A_1A_2$	$A_2A_2$		
1. Исходная частота зигот	$p^2$	$2pq$	$q^2$	1	$q$
2. Приспособленность ( $w$ )	1	$1 - s/2$	$1 - s$		
3. Вклад каждого генотипа в следующее поколение	$p^2$	$2pq(1 - s/2)$	$q^2(1 - s)$	$1 - sq$	
4. Нормализованная частота	$\frac{p^2}{1 - sq}$	$\frac{2pq(1 - s/2)}{1 - sq}$	$\frac{q^2(1 - s)}{1 - sq}$	1	$q_1 = \frac{q - sq(1 + q)/2}{1 - sq}$
5. Изменение частоты аллеля					$\Delta q = \frac{-spq/2}{1 - sq}$

## Отбор и мутации

Во всех трех рассмотренных выше случаях (отбор против рецессивных гомозигот, отбор против доминантного аллеля и отбор при отсутствии доминантности) окончательный результат отбора был одним и тем же — вредный аллель полностью элиминировался из популяции. Присутствие вредных аллелей в популяции поддерживается мутациями. Эффекты этих двух процессов уравнивают друг друга, когда число вредных аллелей, элиминируемых отбором, совпадает с числом вредных аллелей, возникающих в результате мутаций.

Рассмотрим сначала случай рецессивных аллелей. Частота рецессивного аллеля  $a$  убывает за одно поколение вследствие отбора на величину (табл. 24.4):

$$\Delta q = \frac{-spq^2}{1 - sq^2}.$$

Поскольку частота аллеля  $a$  мала, знаменатель дроби близок к единице, и приближительная величина изменения частоты аллеля за поколение составляет  $\Delta q \approx -spq^2$ . Частота аллеля  $a$ , однако, повышается в каждом поколении на величину  $u$  в результате мутации  $A$  в  $a$ . (Обратными мутациями от  $a$  к  $A$  мы можем пренебречь, так как частота аллеля  $a$  мала.) Равновесие между процессами отбора и мутаций устанавливается, когда  $spq^2 \approx u$ . Сокращая члены уравнения на  $p$ , получаем

$$q = \sqrt{u/s}.$$

При  $s = 1$  уравнение переходит в  $q \approx \sqrt{u}$ . Таким образом, в случае гибели или стерильности гомозигот равновесная частота аллеля примерно равна квадратному корню из частоты возникновения мутаций. Если  $u = 10^{-5}$ , то приближительная равновесная частота летального рецессивного аллеля будет равна  $q \approx \sqrt{10^{-5}} \approx 0,003$ . С другой стороны, если по-прежнему  $u = 10^{-5}$ , но коэффициент отбора  $s = 0,1$ , то равновесная частота вредного рецессивного аллеля будет  $q \approx \sqrt{10^{-5}/0,1} = \sqrt{10^{-4}} = 0,01$ , т.е. втрое больше, чем частота летального аллеля.

В случае отбора против доминантного аллеля  $A$  его частота  $p$  убывает за одно поколение на величину (табл. 24.8)

$$\Delta p = \frac{-spq^2}{1 - s + sq^2}.$$

Однако одновременно его частота повышается на величину  $uq$  вследствие давления мутаций. Используя то же приближение, что и выше (т.е. пренебрегая обратными мутациями и отличием знаменателя в выражении для  $\Delta p$  от единицы), получаем приближенное условие равновесия

$$spq^2 \approx uq$$

$$spq \approx u.$$

Поскольку величина  $p$  мала,  $q$  близко к единице. Заменяя  $q$  единицей, получаем  $p \approx u/s$ . Если  $s = 1$  (т.е. аллель летален), то  $p \approx u$ . Это означает, что равновесная частота летального доминантного аллеля просто приближенно равна частоте возникновения мутаций. Этого и следовало ожидать. Особи, несущие летальный доминантный аллель, не способны

к размножению, и, следовательно, эти аллели будут присутствовать в генотипе лишь тех организмов, у которых они возникли в результате мутации в данном поколении.

Если частоты возникновения мутаций и коэффициенты отбора одинаковы, то равновесная частота рецессивных аллелей намного выше, чем доминантных. (Напомним, что квадратный корень из положительного числа, меньшего единицы, больше самого числа.) Этому результата можно было ожидать заранее, так как рецессивные аллели в гетерозиготном состоянии ускользают от действия направленного против них отбора.

Если  $u = 10^{-5}$ , то равновесная частота летального доминантного аллеля также примерно равна  $10^{-5}$ , что в 300 раз меньше равновесной частоты рецессивного летального аллеля ( $q = 0,003$ ) при том же значении  $u$ . Если  $u = 10^{-5}$  и  $s = 0,1$ , то равновесная частота вредного доминантного аллеля составляет примерно  $10^{-5}/10^{-1} = 10^{-4}$ , т.е. в сто раз меньше соответствующей равновесной частоты для рецессивного аллеля. Однако число особей, в фенотипе которых будет проявляться вредный признак, при наличии доминантного аллеля будет примерно вдвое больше, чем при наличии вредного рецессивного аллеля. В первом случае частота носителей вредного признака будет равна  $2pq$  (при малых значениях  $p$  частота гомозигот  $p^2$  пренебрежимо мала). Поскольку  $q$  близко к единице,  $2pq \approx 2p$ , что примерно равно  $2u/s$ . В случае рецессивного аллеля вредный признак фенотипически проявляется только у гомозигот, частота которых равна  $q^2 = (1/u/s)^2 = u/s$ .

Равновесные частоты аллелей как в случае рецессивности, так и в случае доминантности увеличиваются с ростом  $u$  и убывают с ростом  $s$ . Таким образом, равновесная частота аллеля тем выше, чем больше  $u$  и чем меньше  $s$ .

Ахондроплазия — это тяжелое заболевание, обусловленное доминантным аллелем, встречающимся в популяциях человека с низкой частотой. Из-за нарушения роста длинных костей для таких больных (хондродистрофические карлики) характерны короткие, часто искривленные конечности и деформированный череп (рис. 24.3). Частота мутаций, вызывающих ахондроплазию, составляет  $5 \cdot 10^{-5}$ . Число детей у больных ахондроплазией в среднем впятеро меньше по сравнению со здоровыми людьми, следовательно,  $s = 0,8$ . Равновесная частота аллеля может быть рассчитана по формуле:

$$p = \frac{u}{s} = \frac{5 \cdot 10^{-5}}{0,8} = 6,25 \cdot 10^{-5}.$$

Поскольку  $q$  близко к единице, частота гетерозигот  $2pq$  в популяции приблизительно равна  $2p = 2 \cdot 6,25 \cdot 10^{-5} = 1,25 \cdot 10^{-4}$ , т.е. 125 больных на 1 млн. новорожденных, что совпадает с реально наблюдаемой частотой. Теоретически частота гомозигот в популяции должна составлять  $(6,25 \cdot 10^{-5})^2 = 39 \cdot 10^{-10}$ , т.е. примерно 4 на 1 млрд. Гомозиготы по этому аллелю совершенно нежизнеспособны, и в нескольких известных случаях организмы с гомозиготным генотипом погибали на эмбриональной стадии развития.

В качестве доминантных мутаций можно рассматривать и некоторые хромосомные перестройки. Так как больные с синдромом Дауна не оставляют потомства, коэффициент отбора, направленного против соответствующей хромосомной перестройки, будет равен единице, и, сле-



Рис. 24.3. Больная с ахондроплазией. Деталь картины испанского художника Диего Веласкеса (музей Прадо, Мадрид).

довательно,  $p \approx u/s \approx u$ . Таким образом, частота трисомии, лежащей в основе синдрома Дауна, просто равна частоте, с которой в популяции человека происходит соответствующее нерасхождение хромосом при мейозе. Однако, как и в случае доминантных мутаций, частота больных с синдромом Дауна примерно вдвое больше темпа мутирования, поскольку частота гетерозигот равна  $2pq \approx 2p \approx 2u$ . Синдром Дауна возникает с частотой примерно 1 на 700 новорожденных, и, значит, «мутабильность» для трисомии (синдрома Дауна) равна примерно 1 на 1400 гамет.

## Оценка темпа мутирования

Темп мутирования от рецессивного к доминантному аллелю можно оценить, просто подсчитав число доминантных потомков, родившихся у рецессивных родителей. У людей, например, частота новорожденных с ахондроплазией в потомстве здоровых родителей составляет примерно 1 : 10 000. Следовательно, частота мутационного возникновения гена ахондроплазии (мутабильность) равна 1 на 20 000 гамет, т. е.  $5 \cdot 10^{-5}$  за одно поколение.

В случае рецессивных аллелей этот простой метод оценки темпа мутирования неприменим, так как в гетерозиготном состоянии мутации не сказываются на фенотипе. Для оценки частоты возникновения рецессивных мутаций можно использовать уравнения, определяющие равновесную частоту аллеля в результате процессов мутации и отбора. Те же уравнения, безусловно, применимы и для оценки частоты доминантных мутаций. Если известны коэффициенты отбора и равновесные частоты аллелей, то можно рассчитать темп мутирования. Для доминантных аллелей  $p = u/s$ , или  $u = sp$ . Для рецессивных аллелей  $q = \sqrt{u/s}$ , или  $u = sq^2$ .

Как уже отмечалось в предыдущем разделе, эти уравнения справедливы лишь с точностью до некоторых приближений. Кроме того, могут изменяться и значения коэффициентов отбора, а реально наблюдаемые частоты аллелей не всегда совпадают с равновесными. Несмотря на эти и другие возможные трудности, использование уравнений, определяющих равновесные частоты аллелей при действии отбора и мутаций, представляет собой наилучший метод оценки частоты возникновения рецессивных мутаций в популяциях человека, для которых применение других методов (например, инбридинга) невозможно.

Частота новорожденных с фенилкетонурией (ФКУ), обусловленной рецессивным аллелем, составляет приблизительно 4 на 100 000; таким образом,  $q^2 = 4 \cdot 10^{-5}$ . В случаях нелеченной ФКУ больные не оставляют потомства, и, следовательно, коэффициент отбора против этого аллеля равен единице. Поэтому  $u = sq^2 = 4 \cdot 10^{-5}$ . Значит, частота этого аллеля в популяции человека равна

$$q = \sqrt{4 \cdot 10^{-5}} = 6,3 \cdot 10^{-3},$$

а частота гетерозигот равна

$$2pq \approx 2q \approx 2 \cdot 6,3 \cdot 10^{-3} = 1,26 \cdot 10^{-2}.$$

Иными словами, в среднем примерно 13 человек из каждой тысячи являются носителями этого аллеля, хотя частота индивидуумов, страдающих ФКУ, составляет всего 4 на 100 000. Частота аллеля ФКУ, присутствующего в гетерозиготах, составляет половину от  $1,26 \cdot 10^{-2}$ , т. е.  $6,3 \cdot 10^{-3}$ ; частота этого аллеля в гомозиготном состоянии равна  $4 \cdot 10^{-5}$ . Следовательно, в гетерозиготах заключено в  $(6,3 \cdot 10^{-3}) / (4 \cdot 10^{-5}) = 158$  раз больше аллелей ФКУ, чем в гомозиготах. Как уже отмечалось выше, редкие аллели в основном присутствуют в популяции в гетерозиготном состоянии.

## Преимущество гетерозигот

Отбор в пользу гетерозигот, когда обе гомозиготы имеют пониженную по сравнению с гетерозиготами приспособленность, называется также *сверхдоминированием*, или *гетерозисом*. Приспособленности трех генотипов в этом случае можно записать следующим образом:

Генотип	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>
Приспособленность ( <i>w</i> )	$1 - s$	1	$1 - t$

Действие отбора на протяжении одного поколения представлено в табл. 24.10.

Отбор в пользу гетерозигот существенно отличается от всех других типов отбора, рассмотренных нами до сих пор: сверхдоминирование приводит к созданию устойчивого полиморфного равновесия. Частоты аллелей при этом определяются коэффициентами отбора против обеих гомозигот. Изменение частоты аллеля за одно поколение в результате отбора равно

$$\Delta q = \frac{pq(sp - tq)}{1 - sp^2 - tq^2}.$$

Условие равновесия  $\Delta q = 0$  выполняется, когда числитель дроби равен нулю. Если в популяции присутствуют оба аллеля, т. е. *p* и *q* отличны от нуля, то это условие выполняется при

$$sp = tq,$$

$$s(1 - q) = tq,$$

$$s = q(s + t),$$

$$q = \frac{s}{s + t}.$$

**Таблица 24.10.** Изменение частот аллелей за одно поколение отбора при сверхдоминировании

	Генотип			Всего	Частота <i>a</i>
	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>		
1. Исходная частота зигот	$p^2$	$2pq$	$q^2$	1	<i>q</i>
2. Приспособленность ( <i>w</i> )	$1 - s$	1	$1 - t$		
3. Вклад каждого генотипа в следующее поколение	$p^2(1 - s)$	$2pq$	$q^2(1 - t)$	$1 - sp^2 - tq^2$	
4. Нормализованная частота	$\frac{p^2(1 - s)}{1 - sp^2 - tq^2}$	$\frac{2pq}{1 - sp^2 - tq^2}$	$\frac{q^2(1 - t)}{1 - sp^2 - tq^2}$	1	$q_1 = \frac{q - tq^2}{1 - sp^2 - tq^2}$
5. Изменение частоты аллеля					$\Delta q = \frac{pq(sp - tq)}{1 - sp^2 - tq^2}$

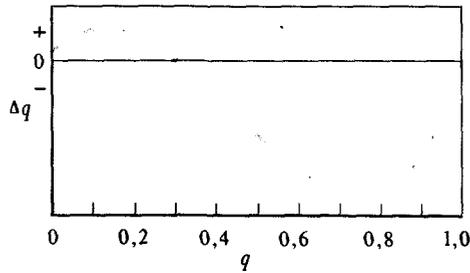


Рис. 24.4. Изменение частот аллелей при отборе в пользу гетерозигот. Кривая представляет собой график уравнения  $\Delta q = pq(sp - tq)/(1 - sp^2 - tq^2)$  с равновесной частотой  $q = s/(s + t) = 0,3$ . Изменения  $q$  положительны при  $q < 0,3$  и отрицательны при  $q > 0,3$ .

Соответственно равновесная частота аллеля  $A$  равна

$$p = \frac{t}{s + t}.$$

Эти равновесные частоты отвечают устойчивому равновесию, потому что отбор изменяет частоты аллелей до тех пор, пока не будет достигнуто равновесие. Если  $p$  больше своего равновесного значения, т.е.  $p > t/(s + t)$ , то и величина  $\Delta q$  положительна. Следовательно, значение  $q$  будет увеличиваться (а  $p$  — уменьшаться), пока не установится равенство  $sp = tq$ . С другой стороны, если  $p < t/(s + t)$ , то  $sp < tq$  и величина  $\Delta q$  отрицательна, вследствие чего значение  $q$  будет уменьшаться, пока не будут достигнуты равновесные частоты аллелей (рис. 24.4).

Равновесные частоты при сверхдоминировании определяются относительными значениями двух коэффициентов отбора. Абсолютные значения коэффициентов отбора не играют роли. Например, равновесная частота  $q = 0,25$  достигается как при коэффициентах отбора  $s = 0,1$  и  $t = 0,3$ , так и при значениях  $s = 0,02$  и  $t = 0,06$ . Из этого следует, что, зная равновесные частоты аллелей, мы можем рассчитать лишь отношение коэффициентов отбора, но не абсолютные их значения.

Предельным случаем гетерозиса можно считать системы сбалансированных леталей, например систему *Curly—Plum* ( $Cy—Pm$ ) у *Drosophila melanogaster* (дополнение 21.1) и *velans-gaudens* у *Oenothera lamarckiana* (рис. 21.20). В этих случаях  $s = t = 1$  и  $p = q = 0,5$ .

Хорошо известным примером сверхдоминирования в популяции человека служит серповидноклеточная анемия — болезнь, широко распространенная в некоторых странах Африки и Азии. Анемия возникает в результате того, что в организмах, гомозиготных по аллелю  $Hb^S$ , вырабатывается гемоглобин, отличный от нормального, обусловленного присутствием в генотипе аллеля  $Hb^A$ . Большая часть людей с генотипом  $Hb^S Hb^S$  погибает до достижения половозрелости, так что приспособленность этого генотипа лишь немногим отличается от нуля. Несмотря на это, частота аллеля  $Hb^S$  достигает в ряде районов земного шара довольно высоких значений, причем именно в тех районах, в которых распространена определенная форма малярии, вызываемая паразитом *Plasmodium falciparum* (рис. 24.5 и 24.6).

Причина, по которой частота аллеля  $Hb^S$  поддерживается на довольно высоком уровне в тех районах, где распространена малярия, состоит



Рис. 24.5. Распространение злокачественной малярии, вызываемой паразитом *Plasmodium falciparum*, в Старом Свете.

в том, что гетерозиготы  $Hb^A Hb^S$  более устойчивы к малярии, чем нормальные гомозиготы  $Hb^A Hb^A$ . В районах распространения малярии указанной формы гетерозиготы обладают селективным преимуществом по сравнению с обеими гомозиготами, у которых смертность от анемии (гомозиготы  $Hb^S Hb^S$ ), или от малярии (гомозиготы  $Hb^A Hb^A$ ), выше, чем у гетерозигот.

Из 12 387 обследованных в Нигерии взрослых людей 29 обладали генотипом  $Hb^S Hb^S$ , 2993 — генотипом  $Hb^A Hb^S$  и 9365 — генотипом  $Hb^A Hb^A$ . Приспособленности всех трех генотипов, приведенные в табл. 24.11, рассчитаны почти по той же методике, которая была использована в табл. 24.1. Сначала, исходя из наблюдаемых частот генотипов, оценивают частоты аллелей: частота аллеля  $Hb^S$  равна  $q = 0,1232$ . Если предположить, что частоты аллелей этого локуса равновесны, то частоты зигот вычисляют в соответствии с законом Харди—Вайнберга по формулам  $p^2$ ,  $2pq$  и  $q^2$ . В том случае, когда отбор действует только на половозрелые организмы, отношение реально наблюдаемых частот генотипов к теоретически ожидаемым позволяет оценить относительные жизнеспособности генотипов (четвертая строка таблицы). Эти значения следует поделить на жизнеспособность наиболее приспособленного генотипа (в данном случае она равна 1,12), чтобы получить относительные приспособленности генотипов (пятая строка таблицы).

С помощью полученных ранее формул мы можем оценить равновесные частоты аллелей. Коэффициент отбора против гомозигот  $Hb^A Hb^A$  равен  $s = 1 - 0,88 = 0,12$ , а против гомозигот  $Hb^S Hb^S$   $t = 1 - 0,13 = 0,87$ . Теоретически ожидаемая частота аллеля  $Hb^S$  равна

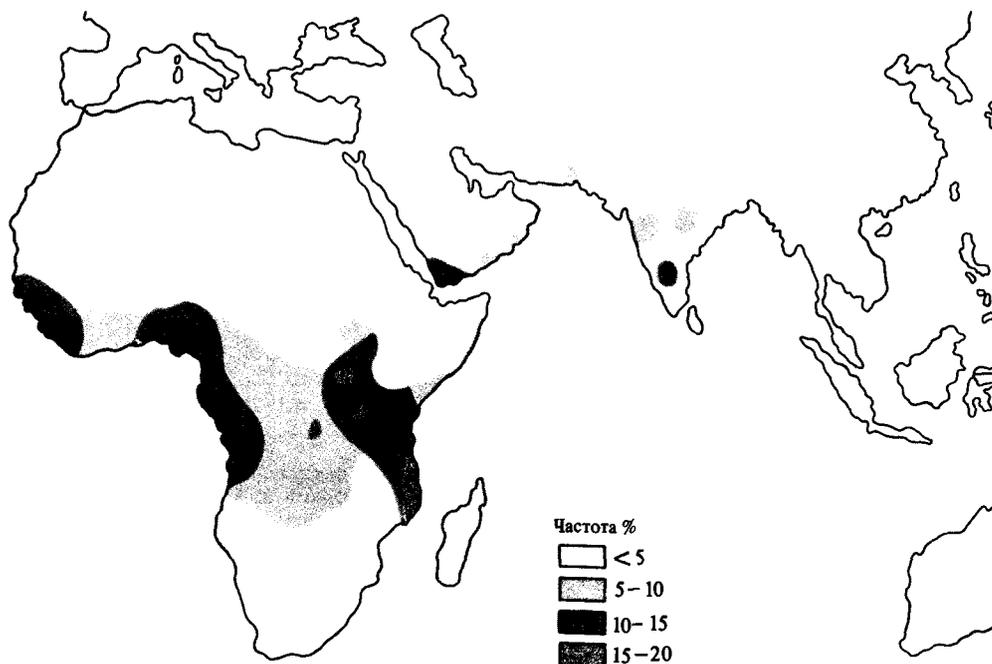


Рис. 24.6. Географическое распределение аллеля  $Hb^S$ , который в гомозиготном состоянии вызывает серповидноклеточную анемию. Частота аллеля  $Hb^S$  высока в тех районах, где малярия, вызываемая *Plasmodium falciparum*, является эндемическим заболеванием. Это обусловлено тем, что люди с генотипом  $Hb^A Hb^S$ , гетерозиготные по «нормальному» аллелю и аллелю  $Hb^S$ , обладают высокой устойчивостью к малярии.

$0,12 / (0,12 + 0,87) = 0,121$  (частота аллеля  $Hb^S$ , рассчитанная по наблюдаемым частотам генотипов, равна 0,123). Данные по интенсивности отбора в результате анемии представлены в табл. 24.11; выживаемость гомозигот по аллелю серповидноклеточности составляет всего 13% от выживаемости гетерозигот. С другой стороны, вследствие смертности от малярии выживаемость гомозигот по нормальному аллелю составляет лишь 88% от выживаемости гетерозигот.

Серповидноклеточная анемия представляет собой еще один пример того, что приспособленность генотипов зависит от окружающих условий. В тех местах, где малярию искоренили или где ее никогда не было, гомозиготы  $Hb^A Hb^A$  обладают одинаковой приспособленностью с гетерозиготами  $Hb^A Hb^S$ . При этом направление отбора изменяется, он уже не благоприятствует гетерозиготам, а направлен против рецессивных гомозигот и приводит к элиминации рецессивного аллеля. Постепенное понижение частоты аллеля  $Hb^S$  происходит среди негритянского населения США, и в настоящее время частота этого аллеля, вызывающего серповидноклеточную анемию, у негров США намного ниже, чем у их африканских предков (даже если сделать поправку на смешение с белыми). Можно привести еще очень много примеров того, как приспособленность генотипов меняется при изменении внешних условий. Один из таких примеров — уже обсуждавшийся выше индустриальный меланизм бабочек в Англии. В табл. 24.12 представлены значения относительных приспособленностей самцов *D. pseudoobscura*, гомозиготных по

Таблица 24.11. Приспособленность трех генотипов по локусу серповидноклеточной анемии у населения Нигерии

	Генотип			Всего	Частота $Hb^S$ (q)
	$Hb^A Hb^A$	$Hb^A Hb^S$	$Hb^S Hb^S$		
1. Наблюдавшееся число	9365	2993	29	12 387	
2. Наблюдавшаяся частота	0,7560	0,2416	0,0023	1	0,1232
3. Теоретически ожидаемая частота	0,7688	0,2160	0,0152	1	0,1232
4. Выживаемость (отношение наблюдавшейся частоты к теоретически ожидаемой)	0,98	1,12	0,15		
5. Относительная приспособленность (выживаемость/1,12)	0,88	1	0,13		

Таблица 24.12. Относительные жизнеспособности мух *D. pseudoobscura*, гомозиготных по одной из хромосом

Хромосома	Относительная жизнеспособность при температуре, %		
	25,5°C	21,0°C	16,5°C
1	99	98	100
2	95	89	87
3	92	109	109
4	0	43	89
5	28	73	106
6	3	39	0

одной из своих хромосом. Жизнеспособность измеряли в процентах от жизнеспособности особей, произвольно выбранных в качестве нормальных (мухи, гомозиготные по хромосоме 1 при температуре 16,5°C). Относительные жизнеспособности гомозиготных мух изменяются с изменением температуры.

## Отбор против гетерозигот

Возможны ситуации, в которых гетерозиготы обладают более низкой приспособленностью, чем обе гомозиготы. Примером такого рода могут служить транслокации: гетерозиготы обычно менее приспособлены по сравнению с гомозиготами вследствие более низкой плодовитости. Рассмотрим простейший случай, когда приспособленности гомозигот одинаковы:

Генотип	AA	Aa	aa
Приспособленность(w)	1	1 - s	1

Действие отбора на протяжении одного поколения представлено в табл. 24.13.

Таблица 24.13. Изменение частот аллелей за одно поколение отбора против гетерозигот

	Генотип			Всего	Частота $a$
	$AA$	$Aa$	$aa$		
1. Исходная частота зигот	$p^2$	$2pq$	$q^2$	1	$q$
2. Приспособленность ( $w$ )	1	$1 - s$	1		
3. Вклад каждого генотипа в следующее поколение	$p^2$	$2pq(1 - s)$	$q^2$	$1 - 2spq$	
4. Нормализованная частота	$\frac{p^2}{1 - 2spq}$	$\frac{2pq(1 - s)}{1 - 2spq}$	$\frac{q^2}{1 - 2spq}$	1	$q_1 = \frac{q - spq}{1 - 2spq}$
5. Изменение частоты аллеля					$\Delta q = \frac{spq(q - p)}{1 - 2spq}$

Изменение частот аллелей равно нулю, когда  $\Delta q = 0$ . Это условие выполняется при  $p = q$ . (Последнее справедливо лишь при одинаковой приспособленности обеих гомозигот. Если же их приспособленности различны, то различны и равновесные частоты аллелей.) Однако равновесие при этом неустойчиво. В том случае, когда  $q > p$ , значение  $\Delta q$  положительно и  $q$  возрастает до тех пор, пока аллель  $A$  не будет элиминирован из популяции. Если же  $q < p$ , то значение  $\Delta q$  отрицательно и частота аллеля  $a$  будет продолжать уменьшаться, стремясь к нулю. Таким образом, если популяция вначале не находится точно в состоянии равновесия, она будет все больше удаляться от него до тех пор, пока аллель, частота которого исходно была ниже равновесной, не будет вытеснен из популяции. Если же популяция вначале находится в состоянии неустойчивого равновесия, то случайные отклонения от равновесия в результате дрейфа генов или каких-то других причин приведут к тому, что тот или иной аллель окажется вытесненным из популяции (рис. 24.7).

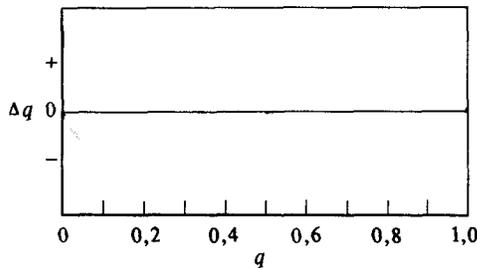


Рис. 24.7. Изменение частот аллелей при отборе против гетерозигот в случае, когда обе гомозиготы обладают равными приспособленностями. Равновесие ( $\Delta q = 0$ ), достигаемое при  $q = 0,5$ , неустойчиво: если популяция изначально не находится

в состоянии равновесия, то она в дальнейшем удаляется от него и аллель, частота которого в начальный момент была меньше равновесной, элиминирована из популяции.

Характерные особенности отбора против гетерозигот можно использовать в практических целях при борьбе с вредными насекомыми. Предположим, что некая природная популяция обладает нежелательным для нас свойством; такой популяцией могут быть, например, комары, являющиеся переносчиками возбудителей малярии. Допустим, что в лабораторных условиях мы получили мутантную линию комаров, в которых малярийный плазмодий размножаться не может. Затем в такой линии можно индуцировать транслокацию. Если комаров, гомозиготных по такой транслокации и несущих полезный аллель, выпустить в природную популяцию в достаточно большом числе (с тем, чтобы их частота оказалась выше равновесного значения), то генотип с транслокацией будет автоматически фиксирован, а генотип с вредным аллелем окажется вытесненным в результате действия отбора.

### Дополнение 24.3. Общая модель отбора по одному локусу

В основном тексте главы рассмотрены различные типы отбора (против рецессивных аллелей, против доминантных аллелей, при отсутствии доминирования, в пользу гетерозигот и против гетерозигот). Все это — частные случаи более общей модели действия отбора по одному локусу. Для нее приспособленности генотипов записываются в следующем виде:

Генотип	$A_1A_1$	$A_1A_2$	$A_2A_2$
Приспособленность	$w_1$	$w_2$	$w_3$

Действие отбора на протяжении одного поколения представлено в табл. 24.14. Частота аллеля  $A_2$  после отбора составляет

$$q_1 = \frac{pqw_2 + q^2w_3}{\bar{w}} = \frac{q(pw_2 + qw_3)}{\bar{w}}.$$

Изменение частоты аллеля  $A_2$  равно

$$\begin{aligned} \Delta q &= \frac{q(pw_2 + qw_3)}{p^2w_1 + 2pqw_2 + q^2w_3} - q \\ &= \frac{pqw_2 + q^2w_3 - p^2qw_1 - 2pq^2w_2 - q^3w_3}{\bar{w}} \\ &= \frac{pqw_2(1 - 2q) + q^2w_3(1 - q) - p^2qw_1}{\bar{w}} \\ &= \frac{pqw_2(p - q) + pq^2w_3 - p^2qw_1}{\bar{w}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &= \frac{pq(w_2p - w_2q + qw_3 - pw_1)}{\bar{w}} \\ &= pq \frac{p(w_2 - w_1) + q(w_3 - w_2)}{\bar{w}}. \end{aligned}$$

Частоты аллелей после отбора и изменения частот аллелей за одно поколение отбора для различных частных случаев, представленные в табл. 24.4, 24.8, 24.9, 24.10 и 24.13, могут быть получены из этих формул для общего случая подстановкой соответствующих значений приспособленностей ( $w$ ).

Анализируя изменения частоты аллеля  $\Delta q$ , следует принимать во внимание значения трех величин: двух в числителе дроби и одной в знаменателе. Первый множитель в числителе — это величина  $pq$ , которая всегда положительна (или равна нулю). Она мала, когда малы  $p$  или  $q$ , и сравнительно велика, когда  $p$  и  $q$  принимают промежуточные значения. Поэтому эффективность отбора максимальна при промежуточных значениях частот аллелей.

Вторым множителем в числителе  $\Delta q$  служит выражение

$$p(w_2 - w_1) + q(w_3 - w_2),$$

свидетельствующее о том, что знак и величина  $\Delta q$  являются функцией различий

Таблица 24.14. Общая модель отбора по данному локусу

	Генотип			Всего	Частота $A_2$
	$A_1A_1$	$A_1A_2$	$A_2A_2$		
1. Исходная частота зигот	$p^2$	$2pq$	$q^2$	1	$q$
2. Приспособленность	$w_1$	$w_2$	$w_3$		
3. Вклад каждого генотипа в следующее поколение	$p^2w_1$	$2pqw_2$	$q^2w_3$	$\bar{w} = p^2w_1 + 2pqw_2 + q^2w_3$	
4. Нормализованная частота	$\frac{p^2w_1}{\bar{w}}$	$\frac{2pqw_2}{\bar{w}}$	$\frac{q^2w_3}{\bar{w}}$	1	$q_1 = \frac{q(pw_2 + qw_3)}{\bar{w}}$
5. Изменение частоты аллеля					$\Delta q = pq \frac{p(w_2 - w_1) + q(w_3 - w_2)}{\bar{w}}$

между приспособленностями генотипов, а частоты аллелей при этом играют роль «удельных весов» этих различий.

Знаменатель дроби

$$p^2w_1 + 2pqw_2 + q^2w_3$$

часто называют *средней приспособленностью* популяции и обозначают символом  $\bar{w}$ . Знаменатель всегда положителен; следовательно, знак  $\Delta q$  всегда совпадает

со знаком второго множителя числителя. Величина  $\Delta q$ , разумеется, обратно пропорциональна значению знаменателя, и можно показать, что естественный отбор ведет к возрастанию  $\bar{w}$ . Следовательно, по мере приближения частот аллелей к равновесным, значение  $\Delta q$  будет постепенно уменьшаться и приближение к равновесию — замедляться.

## Частотно-зависимый отбор

К устойчивому генетическому полиморфизму может приводить не только преимущество гетерозигот, но и некоторые другие формы отбора. Одна из них — это частотно-зависимый отбор, который, вероятно, довольно широко распространен в природе. Отбор является частотно-зависимым, когда приспособленности генотипов изменяются в зависимости от их частот. Во всех обсуждавшихся выше примерах действия отбора предполагалось, что приспособленности постоянны и не зависят от частот генотипов. Это упрощает математическое исследование результатов отбора, однако часто такое предположение не отвечает действительности. Предположим, что приспособленности двух генотипов,  $AA$  и  $aa$ , связаны с их частотами обратной зависимостью: приспособленность велика, когда генотип редок, и мала, когда генотип широко распространен в популяции. Если в данный момент генотип редок, то отбор будет способствовать повышению его частоты; но по мере того, как частота этого генотипа растет, его приспособленность уменьшается, тогда как приспособленность альтернативного генотипа возрастает. Если существует частота, при которой приспособленности генотипов одинаковы, то будет достигнуто устойчивое полиморфное равновесие даже при отсутствии гетерозиса.

Таблица 24.15. Число спариваний между мухами двух линий *Drosophila pseudoobscura* при различном соотношении их численностей. В каждой строке приведены усредненные результаты нескольких повторностей эксперимента, проводившегося в специальной камере, позволяющей регистрировать спаривания мух. (По С. Petit, L. Ehrman, 1969, *Evol. Biol.*, 3, 177.)

Число мух в камере <sup>1)</sup>	Спарившиеся самцы			Спарившиеся самки		
	К	Т	К:Т	К	Т	К:Т
23 К, 2 Т	77	24	3,2:1	93	8	11,6:1
20 К, 5 Т	70	39	1,8:1	84	25	3,4:1
12 К, 12 Т	55	49	1,1:1	50	54	1:1,1
5 К, 20 Т	39	65	1:1,7	30	74	1:2,5
2 К, 23 Т	30	70	1:2,3	12	88	1:7,3

<sup>1)</sup> К – Калифорния, Т – Техас

В изменчивой внешней среде редким генотипам может быть свойственна высокая приспособленность, поскольку сочетания условий, при которых отбор благоприятствует таким генотипам, могут встречаться относительно часто. Когда же какой-то генотип широко распространен в популяции, он может обладать низкой приспособленностью, так как благоприятствующие ему сочетания внешних условий будут встречаться значительно реже. Действие частотно-зависимого отбора будет наглядно продемонстрировано на лабораторных популяциях дрозофилы и популяциях культурных растений. Например, у растений фасоли *Phaseolus lunatus* приспособленность трех генотипов, SS, Ss и ss, изменяется от поколения к поколению с изменением частоты генотипов. Приспособленность гетерозигот равна приспособленности гомозигот, когда частота гетерозигот составляет около 17%, но почти втрое выше, когда гетерозиготы составляют лишь 2% популяции.

Частотно-зависимый половой отбор возникает, когда вероятности скрещиваний зависят от частоты соответствующих генотипов. Нередко при выборе брачных партнеров предпочтение отдается носителям редких генотипов; ничего особенно удивительного в этом нет: известно, что в Средиземноморье у мужчин большим успехом пользуются блондинки, а в Скандинавии – брюнетки. Это явление, известное под названием *предпочтение брачных партнеров редкого типа*, было тщательно изучено на дрозофилах, у которых оно в основном относится к выбору самцов самками. Результаты одного из таких экспериментов представлены в табл. 24.15. Самок и самцов *Drosophila pseudoobscura* из Калифорнии (К) и Техаса (Т) помещали вместе при различных соотношениях тех и других. Если мух К и Т было поровну (12К:12Т), то спаривания между ними происходили примерно с одинаковой частотой (55:49 для самцов и 50:54 для самок). Но когда обе местности были представлены в лабораторной популяции неодинаково, самцы, оказавшиеся в меньшинстве, участвовали в спариваниях непропорционально чаще самок, составляющих большинство. Например, если мухи К и Т были представлены в отношении 23:2 (т.е. 11,5:1), то отношение числа спариваний у них оказалось равным 77:24 (т.е. 3,2:1). Иными словами, самцы Т спаривались почти вчетверо чаще самцов К (11,5/3,2 = 3,6). Когда соотношение было изменено на обратное (2К:23Т), оказалось, что редкие

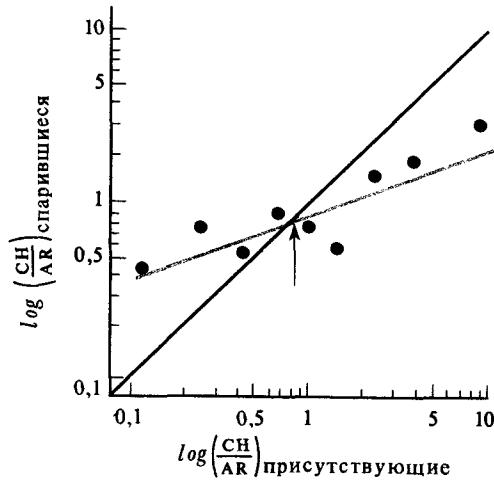


Рис. 24.8. Частотно-зависимый отбор, возникающий в результате полового предпочтения при спаривании. (По F. Ayala, 1972, Behav. Genet., 2, 85.) Представителей двух линий *Drosophila pseudoobscura* (CH и AR) помещали вместе при разных соотношениях их численностей и подсчитывали число спариваний всех типов (аналогично тому, как это показано в табл. 24.15). На графике по оси абсцисс отложены значения логарифма отношения (CH/AR) числа всех присутствовавших самцов двух типов в отдельных экспериментах, а по оси ординат — логарифм отношения числа спарившихся самцов. Точки, расположенные выше диагонали,

отвечают ситуациям, в которых самцы линии CH спаривались относительно чаще самцов линии AR; точки ниже диагонали отвечают противоположной ситуации. На графике видно, что успех самцов линии CH в размножении уменьшается по мере того, как повышается их частота в лабораторной популяции. Если различия в успешности спариваний являются единственным фактором, определяющим различия в приспособленностях, то устойчивое равновесие между линиями CH и AR возникает при частотах, соответствующих пересечению графиком диагонали (отмечено стрелкой).

самцы на этот раз уже типа К спариваются в пять раз чаще составляющих большинство самцов Т ( $11,5/2,3 = 5,0$ ).

Частотно-зависимый отбор в пользу редких генотипов представляет собой один из механизмов поддержания генетического полиморфизма в популяциях, поскольку приспособленность генотипа повышается по мере того, как он становится все более редким (рис. 24.8). Частотно-зависимый половой отбор может быть особенно важен при наличии миграции. Иммигранты, будучи редкими, обладают преимуществом при спариваниях; в результате увеличивается вероятность того, что гены, привнесенные ими в популяцию, сохраняются.

## Литература

- Allison A. C. (1964). Polymorphism and natural selection in human populations, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **29**, 139–149.
- Anderson W. W. (1971). Genetic equilibrium and population growth under density-regulated selection, Amer. Nat., **105**, 489–498.
- Ayala F. J. (1972). Frequency-dependent mating advantage in *Drosophila*, Bahav. Genet., **2**, 85–91.
- Ayala F. J., Campbell C. A. (1974). Frequency-dependent selection, Annu. Rev. Ecol. Syst., **5**, 115–138.
- Bajema C. J. ed., 1971. Natural Selection in Human Populations, J. Wiley, New York.
- Battaglia B. (1958). Balanced polymorphism in *Tisbe reticulata*, a marine copepod, Evolution, **12**, 358–364.
- Boag P. T., Grant P. R. (1981). Intense natural selection in a population of Darwin's finches (Geospizinae) in the Galápagos, Science, **214**, 82–85.
- Charlesworth B. (1971). Selection in density-regulated populations, Ecology, **52**, 469–474.
- Kettlewell H. B. D. (1961). The phenomenon of industrial melanism in the Lepidoptera, Annu. Rev. Entom., **6**, 245–262.
- Kojima K., Yarbrough K. M. (1967). Frequency-dependent selection at the esterase-6 locus in *Drosophila melanogaster*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **57**, 645–649.
- Lewontin R. C., Moore J. A., Provine W. B., Wallace B., 1981. Dobzhansky's Genetics of Natural Populations I–XLIII, Columbia University Press, New York.
- Matessi C., Jayakar S. D. Models of density-frequency dependent selection for the exploitation of resources. I. Intraspecific competition. In: Population Genetics and Ecology, ed. by S. Karlin and E. Nevo, Academic Press, New York, 1976, pp. 707–721.
- Petit C., Ehrman L. (1969). Sexual selection in *Drosophila*, Evol. Biol., **3**, 177–223.
- Roughgarden J., 1979; Theory of Population Genetics and Evolutionary Ecology: An Introduction, Macmillan, New York.
- Schull W. J., ed., 1963. Genetic Selection in Man, University of Michigan Press, Ann Arbor.
- Spiess E. B. (1968). Low frequency advantage in mating of *Drosophila pseudoobscura* karyotypes, Amer. Nat., **102**, 363–379.
- Sved J. A. Relationship between genotype and fitness for heterotic models. In: Population Genetics and Ecology, ed. by S. Karlin and E. Nevo, Academic Press, New York, 1976, pp. 441–463.
- Tosic M., Ayala F. J. (1981). Density- and frequency-dependent selection at the *Mdh-2* locus in *Drosophila pseudoobscura*, Genetics, **97**, 679–701.
- Wallace B., 1981. Basic Population Genetics, Columbia University Press, New York.

## Ключевые слова и понятия

- |   |                                |
|---|--------------------------------|
| Дарвиновская приспособленность<br>(относительная приспособленность) | Коэффициент отбора             |
| Естественный отбор  | Нормализация                   |
| Компоненты приспособленности  | Сверхдоминирование (гетерозис) |
|   | Частотно-зависимый отбор       |

## Задачи

24.1. Используя обобщенное выражение для  $\Delta q$ , приведенное в табл. 24.14, и значения относительных приспособленностей из табл. 24.4, 24.8, 24.9, 24.10

и 24.13, выведите выражения для  $\Delta q$  в соответствующих частных случаях.

24.2. В одном из промышленных районов приспособленность бабочек *Biston*

*betularia* составляет единицу для темной формы ( $DD$  и  $Dd$ ) и 0,47 для светлой формы ( $dd$ ). В какой-то момент частоты аллелей равны  $p = 0,40$  (аллель  $D$ ) и  $q = 0,60$  (аллель  $d$ ). Подставьте соответствующие значения в первую и вторую строки табл. 24.4 и получите численные значения для всех выражений в третьей, четвертой и пятой строках таблицы. Пусть теперь частоты аллелей равны 1)  $p = 0,10$ ,  $q = 0,90$  и 2)  $p = 0,90$ ,  $q = 0,10$ . Рассчитайте соответствующие значения  $\Delta q$  и сравните их между собой и со значениями, полученными в первой части этой задачи.

**24.3.** В индустриальном районе, где установлен строгий контроль над промышленным загрязнением атмосферы, приспособленности бабочек *Biston betularia* составляют единицу для светлой формы и 0,47 для темной. Рассчитайте изменение частоты аллеля за одно поколение  $\Delta p$ , если исходная частота аллеля равна 1)  $p = 0,40$ ; 2)  $p = 0,10$  и 3)  $p = 0,90$ .

**24.4.** Предположим, что в данном локусе гетерозиготы обладают приспособленностью, промежуточной между приспособленностями гомозигот, но не равной (как в табл. 24.9) их среднеарифметическому. Другими словами, приспособленность гетерозигот равна  $1 - hs$ , где  $h$  — некоторое положительное число между нулем и единицей. Выведите выражение для  $\Delta q$  — изменения частоты аллелей за одно поколение отбора.

**24.5.** Люди с аллелем серповидноклеточности могут быть идентифицированы с помощью соответствующей методики, поскольку их эритроциты при понижении содержания кислорода в крови принимают характерную серповидную форму. Это относится как к гомозиготам  $Hb^S Hb^S$ , так и к гетерозиготам  $Hb^A Hb^S$ , хотя у последних признак серповидноклеточности выражен в меньшей степени. Можно ли считать аллель  $Hb^S$  доминантным в отношении серповидноклеточности? В районах, где малярия, вызываемая *Plasmodium falciparum*, отсутствует, гетерозиготы обладают такой же приспособленностью, как и нормальные

гомозиготы  $Hb^A Hb^A$ , а гомозиготы по аллелю  $Hb^S$  характеризуются низкой приспособленностью. Можно ли считать аллель  $Hb^S$  доминантным в отношении приспособленности в районах, где малярия отсутствует? Как обстоит дело в районах, где распространена малярия, вызываемая *P. falciparum*?

**24.6.** Ретинобластомой называется обусловленное доминантным аллелем наследственное заболевание, приводящее при отсутствии лечения к смерти в раннем возрасте. Предположим, что частота мутационного возникновения аллеля ретинобластомы равна  $10^{-5}$ . Какова равновесная частота аллеля в популяции при отсутствии лечения?

**24.7.** Предположим, что частота возникновения рецессивного летального аллеля, например обуславливающего болезнь Тэя—Сакса, равна  $10^{-5}$ . Какова равновесная частота аллеля? Сравните ответы к этой и предыдущей задачам.

**24.8.** Некоторый аллель в гомозиготном состоянии вызывает стерильность как самцов, так и самок, а в гетерозиготном состоянии не проявляется. Частота гомозигот в природной популяции составляет 1 на 1000. Исходя из того, что в популяции существует равновесие Харди—Вайнберга, определите частоту гетерозигот. Каковы будут равновесные частоты стерильных особей и гетерозигот, если темп мутирования удвоится?

**24.9.** Равновесная частота данного летального рецессивного аллеля в случайно скрещивающейся популяции мышей равна 0,333. Каковы приспособленности всех трех генотипов?

**24.10.** Морские веслоногие рачки *Tisbe reticulata* хорошо разводятся в морской воде в лабораторных условиях, хотя смертность личинок довольно высока, особенно при высокой плотности популяции. Производилось скрещивание гетерозигот  $V^V V^M$  по двум кодоминантным аллелям, ответственным за различия в окраске рачков, при высокой и низкой плотностях популяции. Число достигших половозрелости потомков в поколении  $F_1$  было следующим:

Плотность	$V^V V^V$	$V^V V^M$	$V^M V^M$	Всего
Низкая	904	2023	912	3839
Высокая	353	1069	329	1751

Каковы относительные приспособленности (выживаемости) генотипов при низкой и высокой плотностях популяции?

**24.11.** В лабораторной популяции дрозофил в локусе *Est-6*, кодирующем фермент эстеразу, присутствуют два аллеля, *Est-6<sup>F</sup>* и *Est-6<sup>S</sup>*. В культуру помещали личинок первого возраста с тремя генотипами и подсчитывали число вылетевших взрослых мух. В двух опытах были получены следующие результаты:

Опыт	Число личинок			Число мух		
	<i>FF</i>	<i>FS</i>	<i>SS</i>	<i>FF</i>	<i>FS</i>	<i>SS</i>
1	160	480	360	80	240	90
2	360	480	160	90	240	80

Каковы приспособленности каждого генотипа в обоих опытах, если считать, что они полностью определяются выживаемостью личинок? Может ли, по вашему мнению, в популяции существовать устойчивое полиморфное равновесие; если да, то каковы будут равновесные частоты?

# Инбридинг, коадаптация и географическая дифференциация

## Коэффициент инбридинга

Закон Харди—Вайнберга действует только тогда, когда скрещивание случайно, т. е. когда вероятность скрещивания между двумя генотипами равна произведению их частот. О случайном скрещивании речь шла в двух предыдущих главах. В тех случаях, когда скрещивание неслучайно, т. е. особи с определенными генотипами (сходными или различными) спариваются между собой чаще, чем этого следует ожидать на основе случайности, говорят об *ассортативном скрещивании*. Ассортативное скрещивание само по себе не изменяет частот генов, но изменяет частоты генотипов. Если вероятность скрещивания между сходными генотипами больше случайной, то частота гомозигот будет повышаться; если эта вероятность меньше случайной, то частота гомозигот будет понижаться. Вообще если известна *система скрещивания*, т. е. мы знаем вероятности различных типов скрещивания, то по частотам генотипов в данном поколении можно рассчитать их частоты в следующем поколении.

Особенно интересную форму ассортативного скрещивания представляет собой *инбридинг*, при котором скрещивания между родственными особями происходят чаще, чем можно было бы ожидать на основе случайности. Поскольку родственные особи в генетическом отношении более сходны между собой, чем не состоящие в родстве организмы, инбридинг ведет к повышению частоты гомозигот и снижению частоты гетерозигот по сравнению с теоретически ожидаемой при случайном скрещивании, хотя и не изменяет частот аллелей. Самым крайним случаем инбридинга является *самооплодотворение*, или самоопыление, — форма размножения, широко распространенная в некоторых группах растений. Инбридинг часто применяется в садоводстве и в животновод-

**Таблица 25.1.** Результаты самоопыления в популяции, исходно состоящей из одних гетерозигот  $Aa$

Поколение	Частоты генотипов				Частота $a$
	$AA$	$Aa$	$aa$	$F$	
0	0	1	0	0	0,5
1	1/4	1/2	1/4	1/4	0,5
2	3/8	1/4	3/8	3/4	0,5
3	7/16	1/8	7/16	7/8	0,5
.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.
$n$	$1 - (1/2)^n/2$	$(1/2)^n$	$1 - (1/2)^n/2$	$1 - (1/2)^n$	0,5
$\infty$	1/2	0	1/2	1	0,5

стве. В человеческой популяции (так же, как и в популяциях любых других организмов) инбридинг повышает частоту проявления вредных рецессивных аллелей.

Мерой генетических последствий инбридинга служит *коэффициент инбридинга*, представляющий собой вероятность того, что у какой-либо особи в данном локусе окажутся два аллеля, идентичные по происхождению, т. е. точные копии аллеля, находившегося в генотипе одного из прародителей этой особи в каком-то из предшествовавших поколений. Два аллеля с одинаковой нуклеотидной последовательностью ДНК идентичны по структуре (или по состоянию), но не обязательно идентичны по происхождению, поскольку они могли быть унаследованы от предков, не состоящих между собой в родстве. Коэффициент инбридинга обычно обозначается буквой  $F$ .

Результаты инбридинга в случае самоопыления были проанализированы еще Менделем, который рассчитал, что потомство гетерозиготы  $Aa$  после  $n$  поколений самоопыления состоит из гомозигот и гетерозигот в отношении  $(2^n - 1) : 1$  (табл. 25.1). В первом поколении после самоопыления гетерозиготы появляется равное число гетерозигот ( $Aa$ ) и гомозигот ( $AA$  или  $aa$ ). Два аллеля, присутствующие в генотипе гетерозигот, явно не идентичны по происхождению. Однако у гомозигот оба аллеля идентичны по происхождению, поскольку представляют собой копии одного и того же гена ( $A$  или  $a$ ) в генотипе родителя, размножающегося путем самоопыления. Таким образом, доля особей, несущих в первом поколении самоопыления по два идентичных по происхождению аллеля, равна общей частоте гомозигот в популяции, т. е.  $1/2$ , и, следовательно, коэффициент инбридинга  $F = 1/2$ .

В следующем поколении потомство самоопыляющихся гомозигот состоит из одних гомозигот, у которых аллели идентичны по происхождению. Следовательно, в потомстве гомозигот доля идентичных по происхождению аллелей, равная  $1/2$ , сохраняется во всех последующих поколениях самоопыления, а по популяции в целом с каждым новым поколением увеличивается за счет самоопыления гетерозигот. Во втором поколении самоопыления половину потомства гетерозигот опять составляют гомозиготы с аллелями, идентичными по происхождению.

Таким образом, коэффициент инбридинга потомства гетерозигот снова равен  $1/2$ , и, так как гетерозиготы составляют половину популяции, увеличение коэффициента инбридинга за их счет равно  $1/2 \cdot 1/2 = 1/4$ ; следовательно, суммарный коэффициент инбридинга во втором поколении самоопыления равен  $1/2 + 1/4 = 3/4$ . В каждом последующем поколении инбридинга значение  $F$  возрастает на половину частоты гетерозигот в предыдущем поколении.

## Вычисление коэффициента инбридинга

Определим значение коэффициента инбридинга  $F$  в потомстве сибсов, т.е. особей, имеющих одного и того же отца и одну и ту же мать, другими словами, родных братьев и сестер. На рис. 25.1 изображена схема скрещивания, или родословная, для этого случая; каждая стрелка соответствует передаче следующему поколению одной гамететы. Пусть  $A$  и  $B$  — не состоящие в родстве родители, из гамет которых образуются зиготы  $C$  и  $D$ . Зигота  $E$  возникает при слиянии гамет от  $C$  и  $D$ , т.е. от сибсов. Поскольку  $A$  и  $B$  не состояли в родстве, можно считать, что их аллели в определенном локусе не идентичны по происхождению. Эти аллели у особи  $A$  можно обозначить  $a_1a_2$ , а у особи  $B$  —  $a_3a_4$  (различные индексы указывают лишь, что аллели не являются идентичными по происхождению, хотя и могут быть идентичными по структуре). Вероятности появления четырех типов потомков от скрещивания  $A \times B$  составляют  $1/4 (a_1a_3)$ ,  $1/4 (a_1a_4)$ ,  $1/4 (a_2a_3)$  и  $1/4 (a_2a_4)$ . Нам нужно определить вероятность того, что в потомстве от скрещивания сибсов появятся особи, гомозиготные по какому-нибудь одному аллелю, т.е.  $a_1a_1$  или  $a_2a_2$ , или  $a_3a_3$ , или  $a_4a_4$ . Эта вероятность равна  $1/4$ .

Родитель  $A$  производит гаметы двух типов  $a_1$  и  $a_2$ , причем каждую с вероятностью  $1/2$ . Следовательно, вероятность того, что  $C$  получит от  $A$   $a_1$ , равна  $1/2$  и вероятность того, что  $C$  передаст этот аллель (если он имеет его) своему потомку  $E$ , также равна  $1/2$ . Таким образом, вероятность того, что  $E$  получит аллель  $a_1$  от  $A$  через  $C$ , равна  $1/2 \cdot 1/2 = 1/4$ . Вероятность того, что от  $A$  аллель  $a_1$  перейдет к  $D$ , а от  $D$  к  $E$ , также равна  $1/2 \cdot 1/2 = 1/4$ . В результате  $E$  получит аллель  $a_1$  с вероятностью

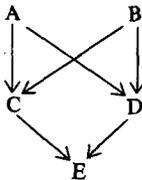


Рис. 25.1. Родословная потомства от скрещивания между братом и сестрой.

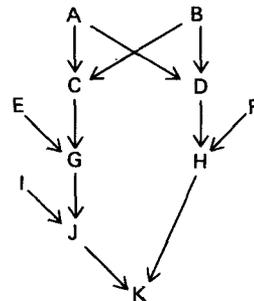


Рис. 25.2. Родословная потомства от скрещивания между двоюродными дядей (теткой) и племянницей (племянником).

$1/4$  от С и с вероятностью  $1/4$  от D. Вероятность того, что E получит аллель  $a_1$  от обоих родителей С и D, равна  $1/4 \cdot 1/4 = 1/16$ .

Это рассуждение можно повторить и относительно любого другого аллеля. Вероятность того, что E окажется гомозиготой типа  $a_2a_2$ , также равна  $1/16$ ; то же самое справедливо и в отношении генотипов  $a_3a_3$  и  $a_4a_4$ . Таким образом, вероятность того, что особь E гомозиготна по какому-либо одному из четырех аллелей, входивших в состав генотипов ее деда и бабушки, составляет  $1/16 + 1/16 + 1/16 = 1/4$ .

Существует простой метод, так называемый *анализ путей*, или *путевой анализ*, позволяющий определять коэффициент инбридинга для любого организма с известной родословной подобно тому, как мы сделали это выше для потомства от скрещивания между сибсами. Этот метод основан на подсчете числа стрелок в родословной, образующих замкнутые циклы, включающие анализируемую особь и всех предков, общих для обоих родителей. На рис. 25.2 изображена родословная особи K, мать которой приходится двоюродной племянницей ее отцу (или, наоборот, отец – двоюродным племянником матери). A и B – два предка, общие для обоих родителей H и J. В этом случае имеются два пути: K–J–G–C–A–D–H–K и K–J–G–C–B–D–H–K, состоящие из семи этапов. Поскольку K появляется дважды в каждом пути, число этапов и в этом и в другом пути сокращается на единицу. Коэффициент инбридинга равен сумме слагаемых, каждое из которых определяется числом этапов в соответствующем пути и равно  $(1/2)^n$ , где число этапов минус единица (или просто число этапов, если рассматриваемая особь появляется в каждом пути только один раз). Для родословной, представленной на рис. 25.2, вклад каждого из двух путей составляет  $(1/2)^6 = 1/64$ , и, значит, коэффициент инбридинга равен  $F = 1/64 + 1/64 = 1/32$ .

Коэффициенты инбридинга для потомства от скрещивания особей, состоящих в различных степенях родства, представлены в табл. 25.2. Для достижения определенной степени гомозиготности в селекции растений и животных иногда практикуется регулярный инбридинг из поколения в поколение. Если в каждом поколении используется один и тот же тип инбредного скрещивания, то коэффициент инбридинга с каждым поколением увеличивается (рис. 25.3).

**Таблица 25.2.** Коэффициент инбридинга ( $F$ ) в потомстве от родственных скрещиваний

Тип скрещивания	$F$
Самоопыление	$1/2$
Сибсы (братья и сестры)	$1/4$
Дядя × племянница, тетка × племянник или «двойные» двоюродные братья и сестры	$1/8$
Двоюродные братья и сестры	$1/16$
Двоюродные дядя × племянницы или тетки × племянники	$1/32$
Троюродные братья и сестры	$1/64$
Троюродные дядя × племянницы или тетки × племянники	$1/128$
Четвероюродные братья и сестры	$1/256$

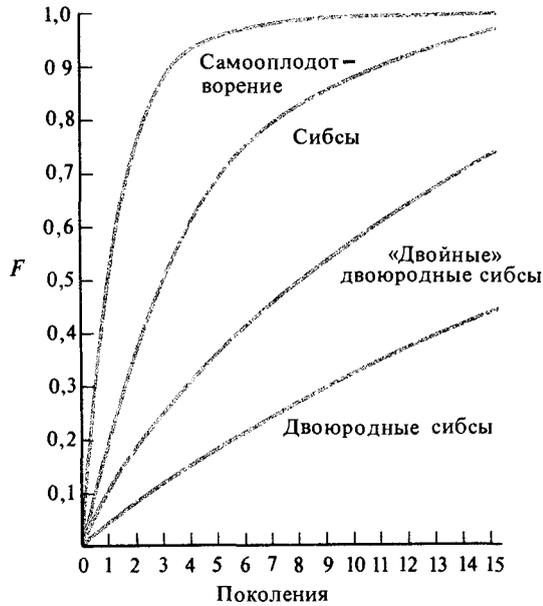


Рис. 25.3. Увеличение коэффициента инбридинга в ряду поколений при различных типах родственных скрещиваний.

В результате инбридинга частота гомозигот в популяции возрастает за счет гетерозигот. В случайно скрещивающейся популяции, имеющей аллели  $A$  и  $a$  с частотами  $p$  и  $q$ , частота гетерозигот  $Aa$  будет равна  $2pq$ . В популяции с коэффициентом инбридинга  $F$  частота гетерозигот будет составлять  $(1 - F)$  от их частоты в случайно скрещивающейся популяции. Частоты генотипов в инбредной популяции можно представить следующим образом:

Генотип	$AA$	$Aa$	$aa$
Частота	$p^2 + pqF$	$2pq - 2pqF$	$q^2 + pqF$

При отсутствии инбридинга ( $F = 0$ ) частоты генотипов удовлетворяют закону Харди—Вайнберга.

Коэффициент инбридинга  $F$  отражает избыток в популяции особей, гомозиготных по какому-либо локусу; он отражает также увеличение доли гомозиготных локусов в генотипах отдельных особей.

## Инбредная депрессия и гетерозис

Селекционеры стремятся вывести сорта растений и породы животных, отличающихся максимальными показателями хозяйственно полезных признаков (урожайность, яйценоскость и т. п.). При этом в качестве родителей в каждом поколении используют «наилучшие» организмы, т. е. проводят искусственный отбор. Селекционеры пытаются также получить как можно более однородные сорта и породы. Для этого применяют систематический инбридинг, повышающий гомозиготность. Однако селекционеры уже давно знают о том, что инбридинг обычно приводит к понижению приспособленности потомства вследствие ухуд-



Рис. 25.4. Инбредная депрессия и гетерозис у кукурузы. При скрещивании двух инбредных линий ( $P_1$  и  $P_2$ ) в поколении  $F_1$  возникает гетерозис. В последующих поколениях (от  $F_2$  до  $F_8$ ) самоопыление приводит к тому, что инбредная депрессия постепенно усиливается. (По D.F. Jones, 1924, Genetics, 9, 405.)

шения таких важных характеристик организма, как плодовитость, жизнеспособность и устойчивость к болезням. Это явление принято называть *инбредной депрессией*.

Инбредная депрессия обусловлена повышением степени гомозиготности по вредным рецессивным аллелям. Рассмотрим рецессивный летальный аллель, темп мутирования которого равен  $u = 10^{-5}$ . Равновесную частоту этого аллеля можно представить как  $q = \sqrt{u} = 0,0032$ . В случайно скрещивающейся популяции частота гомозигот составляет  $q^2 = 10^{-5}$ . Предположим теперь, что в какой-то линии поддерживается коэффициент инбридинга, равный  $F = 1/16$ , т.е. такой, который достигается за одно поколение при скрещивании между двоюродными сибсами. Тогда частота гомозигот по рассматриваемому аллелю будет равна  $q^2 + pqF = 10^{-5} + (0,9968 \cdot 0,0032 \cdot 0,0625) \approx 10^{-5} + (2 \cdot 10^{-4}) \approx 2 \cdot 10^{-4}$ .

Таким образом, частота гомозигот при такой степени инбридинга примерно в 20 раз больше, чем в случайно скрещивающейся популяции. Аналогичное повышение частоты гомозигот происходит и по другим вредным рецессивным аллелям.

Заметим, что увеличение доли гомозигот в любом локусе прямо пропорционально значению  $F$ , поскольку определяется величиной  $pqF$ ; так, если  $F = 1/4$ , то в предыдущем примере частота гомозигот составит  $10^{-5} + (8 \cdot 10^{-4})$ , т.е. возрастет примерно в 80 раз по сравнению со случайно скрещивающейся популяцией.

Инбредной депрессии можно противопоставить скрещивания между представителями разных независимых инбредных линий. Такие гибриды обычно обнаруживают заметно возросшую приспособленность — в отношении плодовитости, жизнеспособности, размеров и т.п. (рис. 25.4). Это явление называется *гибридной мощностью*, или *гетерозисом*. Независимые инбредные линии обычно становятся гомозиготными по раз-

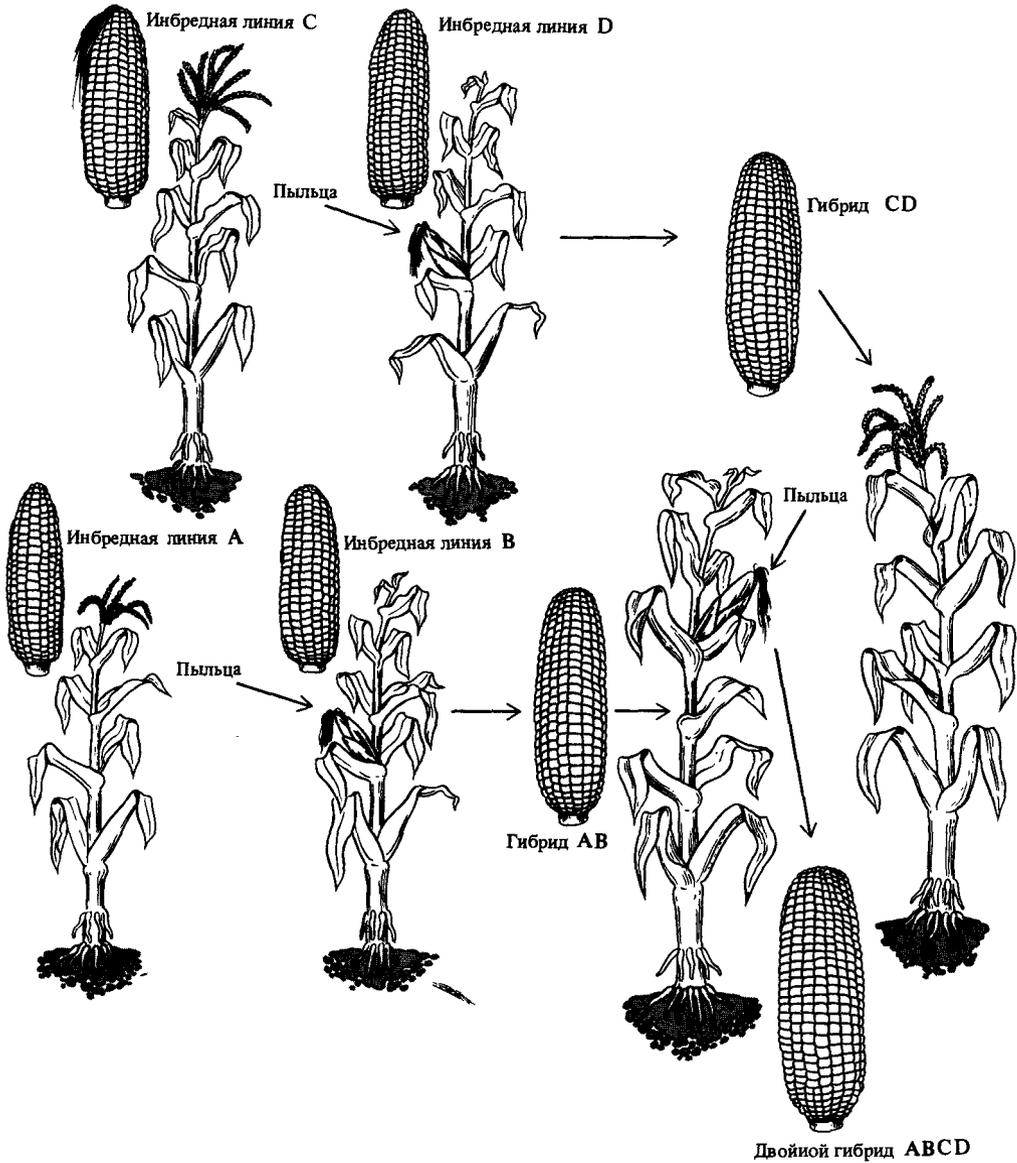


Рис. 25.5. Получение гибридной кукурузы от четырех инбредных линий А, В, С, и D. Парные скрещивания между исходными инбредными линиями дают два мощных гибридных растения, АВ и CD, при перекрестном скрещивании которых получается двойной гибрид ABCD.

личным вредным рецессивным аллелям. При скрещивании между двумя инбредными линиями можно сохранить в потомстве гомозиготность по искусственно отобранному признаку, тогда как вредные аллели переводятся в гетерозиготное состояние.

Гетерозис как метод получения высоких урожаев был впервые с большим успехом испытан на кукурузе. Повышение урожайности, по-

лученное у гибридной кукурузы, было очень значительным. Впоследствии данный метод был применен и к другим сельскохозяйственным растениям и животным. Для успешного использования этого метода необходимо получать новые гибридные семена, скрещивая на специальных селекционных станциях соответствующие инбредные линии растений (рис. 25.5).

В природе многие растения размножаются путем самоопыления. У таких растений инбредная депрессия не возникает благодаря тому, что естественный отбор поддерживает в популяциях этих растений значительно более низкую частоту вредных рецессивных аллелей, чем в случайной скрещивающихся популяциях. В популяциях самоопылителей гомозиготность очень высока. В результате рецессивные вредные аллели элиминируются под действием естественного отбора по мере того, как они переходят в гомозиготное состояние. Однако у животных и перекрестноопыляющихся растений инбридинг приводит к возникновению инбредной депрессии, поскольку вредные рецессивные аллели, обычно находящиеся в гетерозиготном состоянии, переходят в гомозиготное.

## Инбридинг в популяциях человека

У человека супружеские отношения между родителями и детьми или между братьями и сестрами называются *кровосмешением*. В большинстве человеческих культур существует запрет на подобные браки, хотя в династиях египетских фараонов они встречались часто. Браки между менее близкими родственниками, такими, как двоюродные братья и сестры, тоже часто бывают запрещены законом или религиозными обычаями. В США, например, приблизительно в половине штатов существуют законы, запрещающие браки между дядей и племянницей, теткой и племянником, а также между двоюродными сибсами; в остальных же штатах такие браки узаконены.

В большинстве случаев законы и религиозные обычаи запрещают браки между близкими родственниками, однако иногда возможны исключения. В римской католической церкви браки между дядей и племянницей, теткой и племянником, двоюродными и троюродными братьями и сестрами, двоюродными дядей и племянницей, двоюродными теткой и племянником требуют специального разрешения церковных властей. Церковноприходские записи о таких разрешениях представляют собой один из наилучших источников существующей информации о браках между родственниками в популяциях человека.

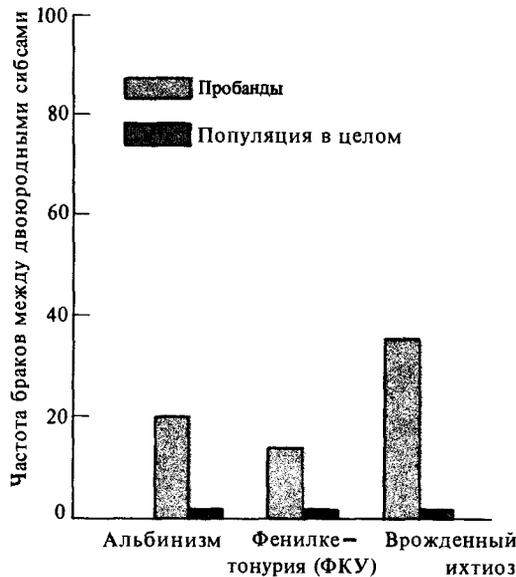
В некоторых обществах браки между близкими родственниками не только разрешены, но даже считаются желательными. В Японии, например, браки между двоюродными братьями и сестрами поощряются и в ряде местностей и социальных групп составляют до 10% общего числа браков. В штате Андхра-Прадеш (Индия) есть касты, которые одобрительно относятся к бракам между дядей и племянницей, составляющим здесь более 10% всех браков.

Результаты инбридинга в популяциях человека показаны в табл. 25.3 и на рис. 25.6. В предыдущем разделе мы рассчитали, что частота гомозигот по рецессивному летальному аллелю при темпе мутирования  $u = 10^{-5}$  в потомстве от браков между двоюродными братьями и се-

**Таблица 25.3.** Инбредная депрессия в популяциях человека. Частота различных заболеваний, а также физических и умственных дефектов у детей, родители которых не состоят в родстве, и у детей от браков между двоюродными братьями и сестрами. (По С. Stern, 1973, Principles of Human Genetics, 3rd ed., W. H. Freeman, San-Francisco.)

Популяции	Родители, не состоящие в родстве		Двоюродные братья и сестры	
	Величина выборки	Частота, %	Величина выборки	Частота, %
США (1920–1956)	163	9,8	192	16,2
Франция (1919–1925)	833	3,5	144	12,8
Швеция (1947)	165	4	218	16
Япония (1948–1954)	3570	8,5	1817	11,7
В среднем		6,5		14,2

страми примерно в 20 раз выше, чем при случайном скрещивании. В случае вредных, но не летальных рецессивных аллелей при коэффициенте отбора  $s = 0,1$  равновесная частота аллеля равна  $q = \sqrt{10^{-5}/10^{-1}} = \sqrt{10^{-4}} = 0,01$ . В потомстве от браков между двоюродными братьями и сестрами частота гомозигот будет  $q^2 + pqF = 10^{-4} + (0,99 \cdot 0,01 \cdot 0,0625) \approx 10^{-4} + (6 \cdot 10^{-4}) = 7 \cdot 10^{-4}$ , т.е. примерно в семь раз выше, чем при случайном скрещивании. Если же



**Рис. 25.6.** Кровное родство родителей рецессивных гомозигот. Высота столбиков означает частоту браков между двоюродными братьями и сестрами среди европейского населения в целом и среди родителей, дети которых страдают указанными заболе-

ваниями. Врожденный ихтиоз – это тяжелое наследственное заболевание кожи. (По W. T. Bodmer, L. L. Cavalli-Sforza, Genetics, Evolution and Man, W. H. Freeman, San Francisco, 1976.)

коэффициент отбора  $s = 0,01$ , то теоретически ожидаемая частота гомозигот в потомстве от браков между двоюродными братьями и сестрами будет примерно втрое выше, чем при случайном скрещивании.

В табл. 25.3 показано, что в среднем частота появления новорожденных с различными дефектами в потомстве от браков между двоюродными братьями и сестрами примерно вдвое выше, чем в потомстве не состоящих в родстве супругов. Это повышение частоты дефектов значительно меньше того, которое можно было бы ожидать, исходя из приведенных выше расчетов. Однако эти расчеты относились лишь к рецессивно наследуемым дефектам. Что же касается дефектов, определяемых доминантными аллелями, то вероятность их появления в потомстве от родственных браков в среднем не выше, чем в потомстве от браков между не состоящими в родстве лицами. Кроме того, приведенные в табл. 25.3 данные включают и ненаследственные дефекты. На рис. 25.6 показано, что в потомстве от брака между двоюродными братьями и сестрами частота рецессивно наследуемых дефектов гораздо выше, чем в потомстве от неродственных браков.

Особенности социальных отношений часто приводят к определенным генетическим последствиям. На рис. 25.7 представлены частоты родственных браков в некоторых европейских популяциях. До 1700 г. римская католическая церковь лишь в редких случаях разрешала браки между родственниками. Число таких браков среди католиков Европы постепенно увеличивалось в течение XVIII – первой половины XIX в., а затем начало убывать. Высокая частота родственных браков в первой половине XIX в., вероятно, отчасти объясняется отменой Наполеоном права первородства, что привело к дроблению земельной собственности. Браки между близкими родственниками могли в той или иной мере противодействовать этой тенденции. Промышленная революция, благодаря которой сильно возросла географическая мобильность населения, возможно, в какой-то степени ответственна и за снижение частоты родственных браков в XIX в. Каковы бы ни были причины этих изменений, они имели важные генетические и медицинские последствия, поскольку сказывались на частоте проявления в популяции вредных рецессивно наследуемых признаков.

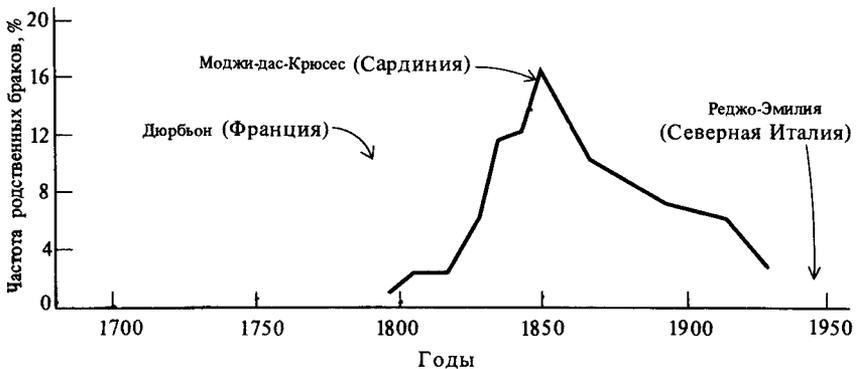


Рис. 25.7. Частота родственных браков в трех европейских популяциях. (По А. Moroni. *Historical Demography, Human Ecology, and Consanguinity*, International Union for the Scientific Study of Population, Liege, 1969.)

## Генетическая коадаптация

До сих пор мы рассматривали механизмы эволюционных изменений — мутации, миграцию, дрейф и отбор, а также инбридинг в основном применительно к их действию на отдельные локусы. Однако гены существуют и воспроизводятся в целостных организмах: нормально функционирующий аллель может не попасть в следующее поколение, если окажется в организме, не способном к размножению. Проявление генов зависит не только от внешней среды, но и от других генов, входящих в состав генома данного организма. В каждом локусе естественный отбор благоприятствует аллелям, хорошо взаимодействующим с аллелями, находящимися в других локусах. Термин генетическая коадаптация означает адаптивное взаимодействие между генами, образующими геном организма.

Представим себе зиготу, содержащую полные наборы генов человека, кита и кукурузы: такое химерное образование не сможет развиваться в какой-либо функционирующий организм. Большинство живых существ не способны скрещиваться с представителями других видов; межвидовые скрещивания лишь иногда происходят между близкородственными видами, но и в этом случае они, как правило, дают либо нежизнеспособные зиготы, либо зиготы, из которых развиваются стерильные организмы вроде мула. Нежизнеспособность или стерильность межвидовых гибридов ярко свидетельствует о существовании генетической коадаптации. Генотипы лошади и осла не являются взаимно коадаптированными.

Когда возникает новая генная или хромосомная мутация, плохо взаимодействующая с остальным геномом, под влиянием естественного отбора она либо элиминируется, либо поддерживается при очень низкой частоте, хотя в другом генетическом окружении та же мутация может иметь высокую частоту. Роль коадаптации между аллелями различных локусов можно пояснить при помощи следующей аналогии. В симфоническом оркестре каждый музыкант должен не только владеть своим инструментом (ген должен быть способен функционировать), но и исполнять свою партию в данном произведении (ген должен взаимодействовать с другими генами). Если бы виолончелист стал исполнять свою партию из Шестой симфонии Бетховена в то время, как весь остальной оркестр играл «Болеро» Раверля, то получилось бы звучащая какофония.

Вследствие существования генетической коадаптации определенный аллель или набор аллелей может подвергаться положительному отбору у одного вида и отрицательному отбору — у другого. Например, *Drosophila equinoxialis* содержит в локусе *Mdh-2*, ответственном за кодирование цитоплазматического фермента малатдегидрогеназы, аллель 94 с частотой 0,99, тогда как у *D. tropicalis* в этом локусе присутствует аллель 86 с той же частотой. В табл. 25.4 представлены частоты этих аллелей в популяциях обоих видов в одном из районов Южной Америки.

Полипептиды, кодируемые аллелями 86 и 94, различаются по крайней мере одной аминокислотой, однако в функциональном отношении они очень близки, и мухи обоих видов, обладающие любой формой малатдегидрогеназы, вполне жизнеспособны. Можно было бы думать, что эти аллели эквивалентны и что различие в их частотах объясняется слу-

**Таблица 25.4.** Частоты аллелей локуса *Mdh-2* у двух видов дрозофилы в Таме (Колумбия)

Вид	Частота аллелей		
	86	94	Остальные <sup>1)</sup>
<i>D. equinoxialis</i>	0,005	0,992	0,003
<i>D. tropicalis</i>	0,995	0,004	0,001

<sup>1)</sup> Несколько аллелей, очень редко встречающихся у обоих видов.

чайным дрейфом генов. Однако на рис. 25.8 представлены результаты эксперимента, который показывает, что за различие частот аллелей у этих двух видов ответственна генетическая коадаптация. Были созданы лабораторные популяции мух обоих видов с искусственно повышенными частотами редких аллелей. Естественный отбор в этих лабораторных популяциях действовал в сторону восстановления частот, наблюдающихся в природных популяциях, хотя условия культивирования всех четырех лабораторных популяций были одинаковыми. У *D. tropicalis* частота аллеля 94, редко встречающегося в природе, в лабораторных популяциях снижалась, тогда как частота того же аллеля в популяциях *D. equinoxialis* повышалась в соответствии с тем, что данный аллель чаще присутствует в природных популяциях этого вида. В популяциях одного вида отбор действовал в пользу аллеля, кодирующего полипептид с определенным электрическим зарядом, тогда как в популяциях другого вида — против этого аллеля. Различия в направлении естественного отбора у двух видов дрозофилы, вероятно, обусловлены

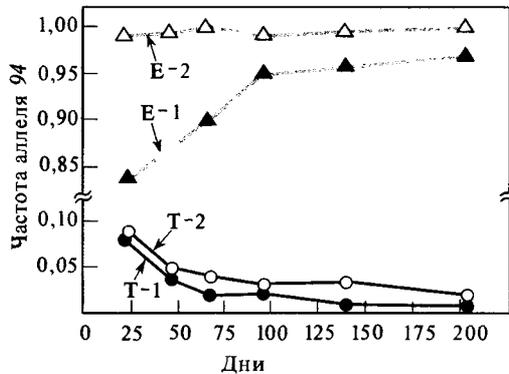
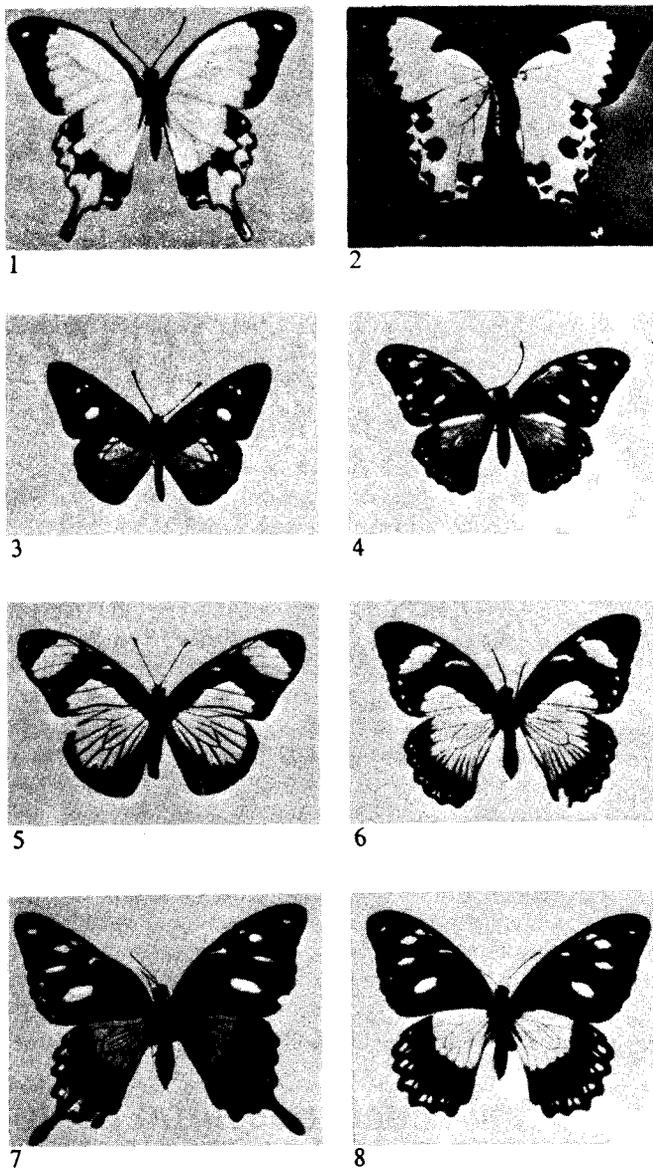


рис. 25.8. Естественный отбор в лабораторных популяциях *Drosophila equinoxialis* (E-1 и E-2) и *D. tropicalis* (T-1 и T-2). Во всех четырех популяциях имеется по два аллеля, 86 и 94, локуса *Mdh-2*. Естественный отбор действует в сторону восстановления частот аллелей, присутствовавших в природных популяциях: частота

аллеля 94 повышается в лабораторной популяции E-1, в которой его исходная частота была ниже, чем в природной популяции. С другой стороны, в популяциях T-1 и T-2 начальная частота этого аллеля была выше, чем в природных популяциях, и под действием естественного отбора она снижается.

Рис. 25.9. Мимикрия и коадаптация у бабочек *Papilio dardanus* (С. А. Clarke, P. M. Sheppard, 1959, J. Genet., 56, 236; Heredity, 14, 73, 163, 1960). (1) Самец *P. dardanus*. (2) Немиметическая самка *P. dardanus*. (3) и (4) *Amauris albimaculata* и подражающая ей самка *P. dardanus*. (5) и (6) *Amauris niavius dominicanus* и подражающая ей самка *P. dardanus*. (7) и (8) Гибридное потомство в поколении  $F_1$  между бабочками с фенотипами (4) и (6), взятыми из различных районов Африки. Когда родители происходят из одного района, аллель, ответственный за фенотип (4), доминирует над аллелем, ответственным за фенотип (6), так что в поколении  $F_1$  бабочки имеют тот же фенотип, а в поколении  $F_2$  происходит расщепление. Однако если скрещиваются бабочки из разных районов, то в потомстве получается промежуточный фенотип с немиметической окраской, подобный фенотипам (7) и (8).



разным генетическим окружением этих аллелей (т. е. различным распределением аллелей в других локусах), поскольку условия культивирования были одинаковыми для всех четырех лабораторных популяций.

Генетическая коадаптация — это свойство как вида в целом, так и отдельных локальных популяций. Одни и те же аллели могут подвергаться положительному отбору в одних частях ареала вида и отрицательному — в других, если они хорошо взаимодействуют с аллелями первой локальной популяции и плохо — с аллелями второй. Примером может служить африканская бабочка-парусник *Papilio dardanus* (рис. 25.9). Сам-

ки этих бабочек имеют несколько фенотипов, имитирующих фенотипы бабочек различных видов, ядовитых для насекомоядных птиц. Самцы же всегда окрашены одинаково, и их окраска не является покровительственной. Птицы охотно употребляют бабочек *P. dardanus* в пищу, избегая особей с покровительственной окраской, которых они принимают за представителей ядовитых видов. В одних районах обитает по несколько миметических форм, в других – только по одной в зависимости от того, какие ядовитые бабочки встречаются в той или иной местности. Можно провести скрещивания между двумя миметическими линиями, скажем А и В. Наиболее интересно то, что такие скрещивания дают разные результаты в зависимости от того, из одной или разных местностей происходят скрещиваемые линии. Если оба родителя происходят из одного района, то самки в поколениях  $F_1$  и  $F_2$ , а также в потомстве от возвратных скрещиваний всегда обладают хорошо выраженной покровительственной окраской. Если же, однако, родители происходят из разных районов, то уже в первом поколении самки обладают окраской, промежуточной между окраской самок в той и другой линиях. Промежуточный фенотип имеют самки и в поколении  $F_2$ , и в потомстве от возвратных скрещиваний.

Подражательная окраска определяется в основном двумя локусами. В одном локусе находятся два аллеля, один из которых контролирует присутствие, а другой – отсутствие так называемых «хвостов», характерных для окраски этих бабочек. В другом локусе содержится несколько аллелей, и каждый из них определяет основной цветовой узор соответствующей миметической формы. Кроме того, существует множество генов-модификаторов, влияющих на проявление главных генов. В локусах, содержащих гены-модификаторы, отбор благоприятствовал аллелям, максимизирующим покровительственную окраску бабочек. Это, однако, привело к тому, что в разных локальных популяциях были отобраны различные наборы аллелей. Поскольку в природных условиях бабочки *P. dardanus* из разных районов не скрещиваются между собой, ясно, что под действием естественного отбора не произошло взаимной коадаптации наборов аллелей-модификаторов из этих районов. Когда скрещиваются миметические формы из разных районов, в геноме потомства соединяются наборы аллелей, не коадаптированные по отношению друг к другу, и в результате у потомства возникает несовершенная покровительственная окраска.

## Неравновесность по сцеплению

В одной и той же популяции между одними аллелями существует коадаптация, тогда как между другими она не обнаруживается. В случае полиморфных локусов коадаптированными в отношении определенных аллелей одного локуса иногда могут быть лишь некоторые, но не все аллели другого локуса.

Рассмотрим два локуса, А и В, и предположим, что в одном из них (А) имеются два аллеля  $A_1$  и  $A_2$ , а в другом –  $B_1$  и  $B_2$ . Предположим также, что аллели  $A_1$  и  $B_1$  хорошо взаимодействуют друг с другом и дают высокоприспособленный фенотип; то же самое справедливо в отношении аллелей  $A_2$  и  $B_2$ , сочетания же аллелей  $A_1B_2$  и  $A_2B_1$  дают плохо приспособленные фенотипы. Приспособленность популяции бу-

дет повышаться, если аллели всегда (или чаще всего) будут передаваться из поколения в поколение в комбинациях  $A_1B_1$  и  $A_2B_2$  и никогда (или редко) — в комбинациях  $A_1B_2$  или  $A_2B_1$ .

Когда аллели различных локусов в одних комбинациях встречаются чаще, чем в других, то говорят, что существует *неравновесность по сцеплению*. Когда же аллели различных локусов сочетаются друг с другом случайным образом (т. е. пропорционально частотам самих аллелей), то говорят, что популяция равновесна по сцеплению.

Предположим, что частоты аллелей двух локусов равны:

$$\begin{array}{l} \text{Первый локус} \quad A_1 = p \quad A_2 = q \\ \text{Второй локус} \quad B_1 = r \quad B_2 = s \end{array}$$

Значит,  $p + q = 1$  и  $r + s = 1$ . Если аллели двух локусов встречаются в популяции в случайных комбинациях, то теоретически ожидаемые частоты гамет четырех возможных типов задаются произведениями частот, входящих в эти гаметы аллелей, т. е.

$$\begin{array}{ll} A_1B_1 = pr & A_1B_2 = ps \\ A_2B_2 = qs & A_2B_1 = qr \end{array}$$

Поскольку сочетания этих четырех типов исчерпывают все возможные комбинации аллелей, сумма их частот должна быть равна единице. Действительно,

$$pr + qs + ps + qr = p(r + s) + q(r + s) = p + q = 1.$$

Если сочетания аллелей в гаметах случайны, то произведение частот двух гамет, находящихся в состоянии «притяжения» ( $pr \cdot qs = pqrs$ ), равно произведению частот двух гамет, находящихся в состоянии «отталкивания» ( $ps \cdot qr = pqrs$ ). Однако если сочетания аллелей в гаметах неслучайны, то эти произведения различны. Их разность служит мерой неравновесности по сцеплению:

$$d = (\text{частота } A_1B_1) \cdot (\text{частота } A_2B_2) - (\text{частота } A_1B_2) \cdot (\text{частота } A_2B_1).$$

Условие равновесия по сцеплению записывается, следовательно, как  $d = 0$ .

**Таблица 25.5.** Максимально возможные значения неравновесности по сцеплению  $d$  для трех различных случаев. В первом столбце для каждого случая указана частота наиболее распространенного аллеля, одинаковая в обоих локусах

Случай	Частота гамет				$d$
	$A_1B_1$	$A_2B_2$	$A_1B_2$	$A_2B_1$	
1. Частота 0,5					
Притяжение	0,5	0,5	0	0	$(0,5 \cdot 0,5) - (0 \cdot 0) = 0,25$
Отталкивание	0	0	0,5	0,5	$(0 \cdot 0) - (0,5 \cdot 0,5) = -0,25$
2. Частота 0,6					
Притяжение	0,6	0,4	0	0	$(0,6 \cdot 0,4) - (0 \cdot 0) = 0,24$
Отталкивание	0	0	0,6	0,4	$(0 \cdot 0) - (0,6 \cdot 0,4) = -0,24$
3. Частота 0,9					
Притяжение	0,9	0,1	0	0	$(0,9 \cdot 0,1) - (0 \cdot 0) = 0,09$
Отталкивание	0	0	0,9	0,1	$(0 \cdot 0) - (0,9 \cdot 0,1) = -0,09$

Полная неравновесность по сцеплению достигается, когда в популяции присутствуют лишь две из четырех возможных комбинаций аллелей: либо пара гамет в состоянии притяжения  $A_1B_1$  и  $A_2B_2$ , либо пара гамет в состоянии отталкивания  $A_1B_2$  и  $A_2B_1$ . Максимальное абсолютное значение  $d$  равно 0,25 и достигается при полной неравновесности по сцеплению и частотах аллелей, равных 0,5 (табл. 25.5). Заметим, что если частоты аллелей в двух локусах различаются, то полная неравновесность невозможна. Например, если частота  $A_1$  равна 0,5, а частота  $B_1$  равна 0,6, то не все аллели  $B_1$  будут сочетаться в гаметах либо с  $A_1$ , либо с  $A_2$ ; какая-то их часть будет ассоциирована с каждым из этих двух аллелей.

В соответствии с законом Харди—Вайнберга при случайном скрещивании равновесные частоты генотипов в любом аутосомном локусе достигаются за одно поколение (или за два, если исходные частоты аллелей различны для двух полов). При одновременном рассмотрении двух локусов это утверждение уже неверно (см. дополнение 25.1). Однако неравновесность по сцеплению с каждым поколением случайного скрещивания уменьшается, если только не существует какого-либо процесса, препятствующего достижению равновесности по сцеплению. Постоянная неравновесность по сцеплению может быть результатом естественного отбора, если одни комбинации аллелей в гаметах обеспечивают более высокую приспособленность, чем другие. Предположим, например, что две комбинации аллелей в состоянии «притяжения» дают как в гомозиготном, так и в гетерозиготном сочетании жизнеспособные зиготы, а две комбинации аллелей в состоянии «отталкивания» летальны даже в гетерозиготном сочетании. Результатом будет полная неравновесность по сцеплению, даже если оба локуса несцепленны. Однако столь крайние ситуации вряд ли встречаются в природе. Приближение к равновесности по сцеплению обеспечивается процессом рекомбинации, поэтому чем менее сцеплены два локуса, тем более интенсивным должен быть естественный отбор, необходимый для поддержания неравновесности по сцеплению. Соответственно в природных популяциях неравновесность по сцеплению чаще всего наблюдается между тесно сцепленными локусами.

Интересный пример неравновесности по сцеплению был обнаружен в работе Кана и соавторов по кластеру (группе) генов  $\beta$ -глобина в популяциях человека (рис. 25.11). Несколько сотен клонов, полученных от разных людей, анализировали с помощью рестрикционных эндонуклеаз. Длина каждого клона оказалась равной приблизительно 50 т.п.н.; в состав каждого из них входило по пять функциональных генов и одному псевдогену. Обнаружены и межгенные (фланкирующие) участки. Выявлено 12 полиморфных сайтов: семь во фланкирующих последовательностях, три в интронах, один в псевдогене ( $\psi\beta 1$ ) и один — в кодирующем участке (мутация талассемии). Девять сайтов полиморфны во всех человеческих популяциях, причем каждый вариант представлен с частотой не ниже 5%; остальные три сайта полиморфны лишь в популяциях негров. Относительно шести полиморфных сайтов известно, что различия затрагивают одну пару нуклеотидов; вероятно, также обстоит дело и в отношении остальных шести полиморфных сайтов.

Поскольку каждый из 12 сайтов может быть представлен одной из двух форм, то всего возможно  $2^{12} = 4096$  различных вариантов гаплотипов (нуклеотидных последовательностей); правда, если альтернативные

## Дополнение 25.1. Случайное скрещивание при различии по двум локусам

В гл. 23 было показано, что равновесные частоты генотипов в любом аутосомном локусе достигаются за одно поколение случайного скрещивания. Однако, когда одновременно рассматриваются два локуса, это уже не так. Если частота рекомбинации между двумя локусами равна  $c$ , то значение неравновесности по сцеплению  $d$  убывает на величину  $cd$  в каждом поколении случайного скрещивания (при отсутствии отбора). Таким образом, если в исходном поколении неравновесность по сцеплению равна  $d_0$ , то в следующем поколении

$$d_1 = (1 - c)d_0.$$

При наличии двух несцепленных локусов  $c = 0,5$  и значение неравновесности по сцеплению в каждом поколении случайного скрещивания уменьшается вдвое. Когда  $c < 0,5$ , приближение к равновесию происходит медленнее. Например, если частота рекомбинаций равна 0,1, значение  $d$  в каждом последующем поколении будет составлять 90% его значения в предыдущем поколении. Процесс приближения к состоянию равновесия при случайном скрещивании и различных значениях  $c$  графически изображен на рис. 25.10.

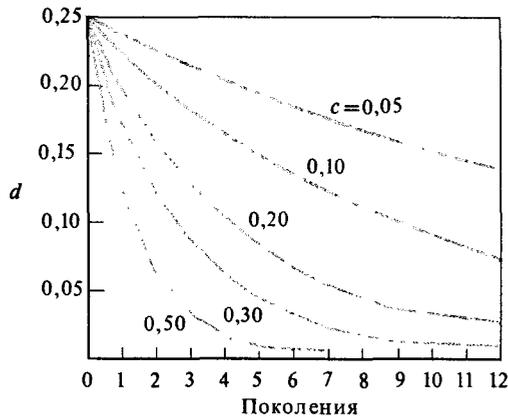


Рис. 25.10. Уменьшение неравновесности по сцеплению ( $d$ ) в ряду поколений для различных уровней сцепления (частота рекомбинаций  $c$  — от 0,05 до 0,50). Значение  $d$  после  $t$  поколений случайного скрещивания задается формулой  $d_t = (1 - c)^t d_0$ .

формы сайтов встречаются не одинаково часто, то и теоретически ожидаемые частоты различных вариантов гаплотипа должны быть различны. Если принять во внимание, что повсеместно полиморфными являются девять сайтов, то число возможных гаплотипов составляет  $2^9 = 512$ . В действительности большинство теоретически возможных гаплотипов никогда не встречалось. Широко распространены лишь девять гаплотипов, причем частота каждого из них много больше, чем того следовало ожидать, исходя из предположения о случайных комбинациях различных вариантов сайтов. Дело обстоит следующим образом. Последовательность в целом можно рассматривать как состоящую из двух частей: 5', включающей гены  $\epsilon$ ,  $\gamma^G$ ,  $\gamma^A$  и  $\psi\beta 1$  с их фланкирующими после-

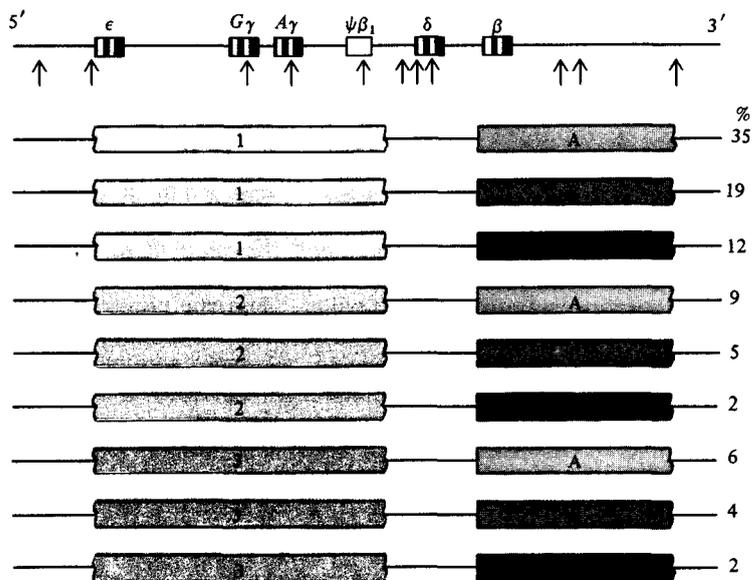


Рис. 25.11. В популяциях человека широко представлены 9 гаплотипов семейства  $\beta$ -глобинов. Можно выделить два больших сегмента в последовательности: 5'-участок включает гены  $\epsilon$ ,  $G\gamma$ ,  $A\gamma$  и  $\psi\beta_1$ ; 3'-участок состоит из гена  $\beta$  и фланкирующей последовательности длиной 18 т.п.н. Три распространенных типа последовательности 5'-участка обозначены цифрами 1, 2 и 3; распространенные

типы последовательности 3'-участка обозначены буквами А, В и С. Сочетание различных «цифр» и «букв» случайно: между двумя участками последовательности расположена «горячая точка» рекомбинаций. (По Н.Н. Kazazian et. al. In: Evolution of Genes and Proteins, ed. by M. Nei and R.K. Koehn, Sinauer, Sunderland, Mass., 1983, p. 141.)

довательностями, и 3', включающей  $\beta$ -ген и фланкирующую последовательность длиной 18 т.п.н. на 3'-конце. Ген  $\delta$  расположен в промежуточном участке, и в нем полиморфных сайтов нет. Каждая из двух описанных частей последовательности представлена всего лишь в трех сравнительно широко распространенных вариантах, хотя теоретически

**Таблица 25.6.** Гены семейства  $\beta$ -глобинов человека. Наблюдаемые и теоретически ожидаемые частоты девяти распространенных гаплотипов. Любой гаплотип включает две составные части: 5' и 3', каждая из которых представлена тремя широко распространенными типами последовательности. Теоретически ожидаемые частоты гаплотипов (в скобках) вычислялись в предположении, что различные 3'- и 5'-последовательности сочетаются случайно

Частота 3'-последовательностей	Частота 5'-последовательностей		
	1 0,66	2 0,16	3 0,12
A 0,50	0,35 (0,33)	0,09 (0,08)	0,06 (0,06)
B 0,28	0,19 (0,18)	0,05 (0,04)	0,02 (0,03)
C 0,16	0,12 (0,11)	0,02 (0,03)	0,02 (0,02)

их может быть много больше. (Например, 3'-участок включает 5 полиморфных сайтов и, следовательно, теоретически возможно  $2^5$ -32 варианта последовательностей.) Каждый из часто встречающихся вариантов последовательностей представлен в популяциях с частотой, много большей теоретически ожидаемой на основе представления о случайных сочетаниях различных вариантов сайтов. Однако варианты 5'- и 3'-частей последовательности комбинируют друг с другом случайно (табл. 25.6). Таким образом, существует сильная неравновесность по сцеплению между различными вариантами сайтов внутри каждого из двух больших участков последовательности, но не между вариантами сайтов в различных частях последовательности.

## Супергены

Рекомбинации уменьшают неравновесность по сцеплению. Вероятность сохранения благоприятных сочетаний аллелей в состоянии, неравновесном по сцеплению, возрастает, следовательно, при снижении частоты рекомбинаций между соответствующими локусами. Это может быть достигнуто в результате транслокаций или инверсий. Предположим, что два локуса, *A* и *B*, расположены в разных хромосомах. В результате транслокации они могут оказаться в одной хромосоме. Предположим теперь, что эти локусы, находящиеся в одной хромосоме, разделены локусами, которые мы обозначим *FG ... MN*, так что последовательность генов в хромосоме можно представить в виде

... *AFG ... MNB* ...

Инверсия, захватывающая участок *FG ... MNB*, приводит к тому, что локусы *A* и *B* оказываются рядом друг с другом. Новая последовательность генов будет иметь вид

... *ABNM ... GF* ...

Если отбор благоприятствует неравновесности по сцеплению, то он будет благоприятствовать также хромосомным перестройкам, усиливающим сцепление между локусами. Для обозначения нескольких тесно сцепленных локусов, влияющих на какой-то один признак или на целую серию взаимосвязанных признаков, используется термин *суперген*.

У первоцвета и других видов рода *Primula* обнаружен суперген, ответственный за определение двух фенотипов цветка, известных под названием «игольчатый» и «бахромчатый» (рис. 25.12). Этот полиморфизм был подробно описан еще Дарвином в 1877 г. и потому хорошо известен. Игольчатый фенотип характеризуется наличием удлиненного столбика над завязью. Рыльце пестика при этом оказывается на одном уровне с зевом венчика. Пыльники доходят лишь до половины длины трубки венчика. Бахромчатый фенотип отличается коротким столбиком с рыльцем, находящимся на половине длины трубки венчика; тычинки же, наоборот, настолько длинные, что пыльники расположены в зеве венчика. Игольчатый и бахромчатый фенотипы различаются также и по некоторым другим признакам, таким, как форма рыльца пестика и размер пыльцевых зерен. Кроме того, между ними существуют и физиологические различия: пыльца короткостолбиковых цветков лучше опыляет длинностолбиковые цветки и, наоборот, опыление оказывается более ус-

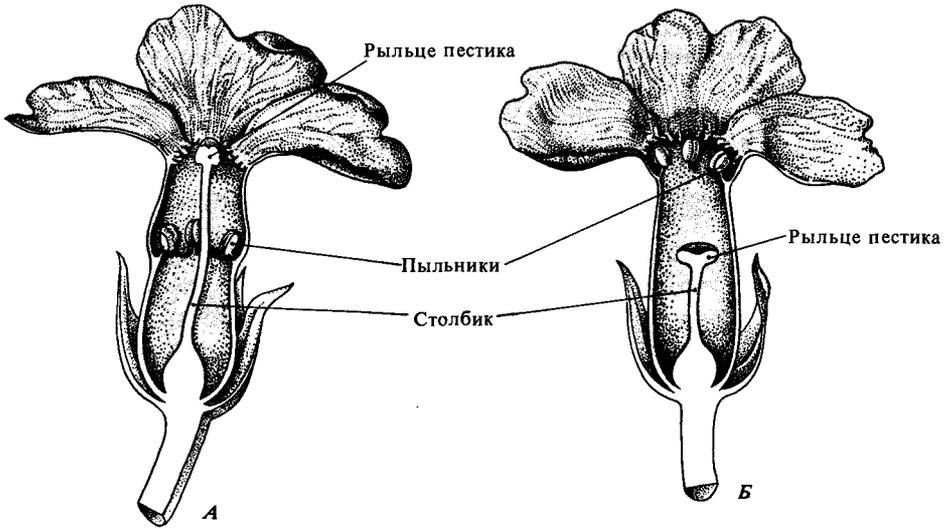


Рис. 25.12. Два фенотипа первоцвета *Primula officinalis*. А. «Игольчатый» фенотип характеризуется длинным столбиком пестика и низко расположенными пыльниками. Б. «Бахромчатый» фенотип соответствует короткому столбику пестика и высоко прикрепленным пыльникам. Такое расположение пестика и тычинок облегчает перекрестное опыление растений, имеющих эти два фенотипа.

пешным, если пыльца длинностолбиковых цветков попадает на рыльца короткостолбиковых.

Такой тип полиморфизма называется *гетеростилией* (что означает «разностолбиковость»). Гетеростилия способствует перекрестному опылению, которое осуществляется насекомыми, посещающими цветки обоих типов. Пыльца цветков одного типа прилипает к тем участкам тела насекомого, которые соприкасаются с рыльцем пестика цветков другого типа. Физиологические различия еще больше повышают вероятность перекрестного опыления.

Игольчатый и бахромчатый фенотипы, как правило, наследуются так, как если бы они контролировались генами одного локуса, содержащего два аллеля: *S*, определяющий бахромчатый тип, доминирует над *s*, определяющим игольчатый тип. Короткостолбиковые растения, однако, обычно гетерозиготны (*Ss*); при самоопылении или скрещивании с такими же растениями они дают потомство длинностолбиковых и короткостолбиковых растений в отношении 3 : 1, т. е. получается типичное менделевское расщепление. Длинностолбиковые растения гомозиготны (*ss*) и при самоопылении или перекрестном опылении растениями того же типа дают пыльцу только «игольчатого» типа. В природе в большинстве случаев происходит перекрестное опыление между растениями разных типов и в потомстве происходит расщепление по данному признаку в отношении 1 : 1. В природных популяциях растения обоих типов обычно встречаются приблизительно с одинаковой частотой.

Однако в действительности набор признаков, характерных для длинностолбиковых и короткостолбиковых растений, определяется не одним геном, а несколькими тесно сцепленными генами, образующими суперген. Существование множественных локусов можно было предположить

заранее, так как растения обоих типов различаются по целому ряду фенотипических и физиологических признаков, и это предположение подтвердилось при анализе больших выборок потомства от экспериментальных скрещиваний между растениями разных типов. В таких выборках иногда обнаруживаются растения со смешанными фенотипами, возникающие в результате рекомбинаций внутри супергена. В природе также иногда встречаются смешанные фенотипы, но они весьма редки, поскольку обладают более низкой приспособленностью, чем растения с игольчатым и бахромчатым фенотипами. Образование супергена у растений рода *Primula* объясняется тем, что он делает возможной совместную передачу из поколения в поколение набора аллелей, определяющих адаптивные фенотипы. Благодаря существованию супергена в популяциях *Primula* плохо приспособленные фенотипы не возникают с большой частотой.

Хорошо известным примером супергена служит набор локусов, контролирующих окраску раковин и наличие или отсутствие полос на них у улиток *Cerata nemoralis*. Генетика этого признака была исследована в работах Артура Кейна и Филипа Шепарда. Постепенный процесс формирования супергенов путем последовательных транслокаций и инверсий был прослежен у нескольких видов кобылок из семейства саранчовых. Роберт Набурс обнаружил, что их окраска определяется аллелями примерно 25 локусов. У одного вида, *Acridium arenosum*, 13 таких генов распределены по всей длине одной из хромосом и довольно свободно рекомбинируют. У другого вида, *Apotettix eurycephalus*, соответствующие гены объединены в две группы (супергены) тесно сцепленных генов, причем частота рекомбинаций между группами составляет всего 7%. Наконец, у третьего вида, *Paratettix texanus*, 24 из 25 генов тесно сцеплены и образуют единый суперген. Процесс формирования супергенов наиболее далеко зашел у этого последнего вида.

У бактерий супергены носят название оперонов. Гены, ответственные за различные этапы одной сложной биохимической функции, например гены, контролирующие синтез триптофана, часто сгруппированы вместе в тесно сцепленные блоки внутри генома (гл. 10, рис. 10.6).

Примерами супергенов у человека могут служить кластеры гемоглобиновых генов.  $\alpha$ -Подобные гены, кодирующие один из двух типов полипептидных цепей, составляющих каждую молекулу гемоглобина, тесно сцеплены в последовательности длиной 30 т.п.н., локализованной в хромосоме 16.  $\beta$ -Подобные гены, кодирующие полипептиды второго типа, сгруппированы в последовательность длиной 60 т.п.н. в первой хромосоме (рис. 16.17). Гены иммуноглобулинов образуют кластеры, или супергены (см. гл. 16). Локализованный в хромосоме 6 суперген HLA включает 4 локуса, кодирующих антигены гистосовместимости, а также некоторые другие гены с близкими функциями, например кодирующие компоненты системы комплемента.

## Полиморфизм по инверсиям

Образование супергенов — это один из путей снижения частоты кроссинговера и, следовательно, поддержания неравновесности по сцеплению. Другим механизмом, также снижающим частоту рекомбинаций и, значит, поддерживающим существование неравновесности по сцеплению,

служит инверсионный полиморфизм, или полиморфизм по инверсиям. Предположим, как это мы уже делали выше, что  $A_1B_1$  и  $A_2B_2$  — благоприятные комбинации аллелей, а  $A_1B_2$  и  $A_2B_1$  — неблагоприятные. Запишем последовательность генов в хромосоме в виде

...DEAF...NBOP...

Допустим, что происходит инверсия участка хромосомы от  $E$  до  $O$  и что в этот участок входят аллели  $A_1$  и  $B_1$ . Тогда мы будем иметь следующую последовательность генов:

...DOB<sub>1</sub>N...FA<sub>1</sub>EP...

(нижние индексы обозначены только у локусов  $A$  и  $B$ , так как мы ничего не говорим об аллелях в остальных локусах).

Предположим теперь, что особь, гетерозиготная по инверсии и исходной последовательности генов, несет аллели  $A_2$  и  $B_2$ , т. е. обладает следующей генетической конституцией:

...DOB<sub>1</sub>N...FA<sub>1</sub>EP... / ...DEA<sub>2</sub>F...NB<sub>2</sub>OP...

Рекомбинации в потомстве гетерозигот по инверсии «запрещены», поскольку в рекомбинантных гаметах некоторые гены либо совсем отсутствуют, либо повторяются в наборе дважды. Таким образом, особь с описанной выше генетической конституцией будет продуцировать лишь два типа функциональных гамет, одни из которых содержат аллели  $A_1$  и  $B_1$ , а другие —  $A_2$  и  $B_2$ . Естественный отбор при этом может благоприятствовать как исходной последовательности генов с аллелями  $A_2$  и  $B_2$ , так и инвертированной с аллелями  $A_1$  и  $B_1$ . В популяции при этом могут присутствовать только особи трех типов: 1) гомозиготы по хромосомной инверсии, и, следовательно, по аллелям  $A_1$  и  $B_2$ , 2) гомозиготы по исходной последовательности генов и, следовательно, по аллелям  $A_2$  и  $B_2$  и 3) гетерозиготы по инвертированной и исходной последовательностям. При этом особи всех трех типов содержат в гено-типе лишь две комбинации гамет,  $A_1B_1$  и  $A_2B_2$ .

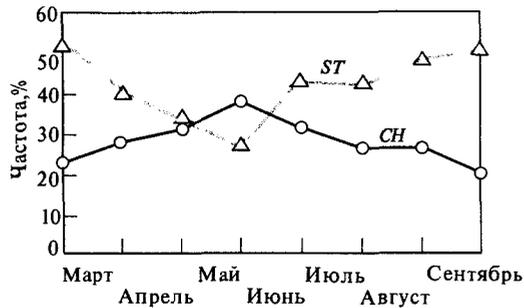
Инверсионный полиморфизм изучен у многих видов *Drosophila*. Некоторые виды полиморфны по всем хромосомам, например европейский вид *D. subobscura* и американский тропический вид *D. willistoni*; у других же видов инвертированные участки входят преимущественно в состав какой-то одной хромосомы набора. Так, у североамериканского вида *D. pseudoobscura* широко распространен полиморфизм по инверсиям, встречающимся лишь в одной из пяти хромосом, а именно в третьей (табл. 25.7).

Как показано в табл. 25.7, частоты различных последовательностей генов у *Drosophila pseudoobscura* варьируют в зависимости от местообитания популяции. Кроме того, эти частоты могут изменяться из месяца в месяц на протяжении года (рис. 25.13). Такие изменения носят сезонный характер и, значит, повторяются из года в год. Отсюда следует, что хромосомы, несущие перестройки, отличаются друг от друга не только последовательностью локусов, но и содержащимися в перестройках наборами аллелей, причем эти различия носят адаптивный характер: отбор может действовать в пользу какой-либо перестройки в течение одного времени года и против нее — в течение другого. Эта ги-

**Таблица 25.7.** Относительные частоты различных последовательностей генов в третьей хромосоме *Drosophila pseudoobscura* в различных популяциях. (По J. R. Powell, H. Levene, Th. Dobzhansky, 1973, Evolution, 26, 553.)

Местность	Частота последовательностей генов, %								
	ST	AR	CH	PP	TL	SC	OL	EP	CU
Метоу, Вашингтон	70,4	27,3	0,3	—	2,0	—	—	—	—
Матер, Калифорния	35,4	35,5	11,3	5,7	10,7	0,9	0,5	0,1	—
Сан-Джасинто, Калифорния	41,5	25,6	29,2	—	3,4	0,3	—	—	—
Форт-Коллинз, Колорадо	4,3	39,9	0,2	32,9	12,3	—	2,1	7,2	—
Меса-Верде, Колорадо	0,8	97,6	—	0,5	—	—	—	0,2	—
Чирикахауа, Аризона	0,7	87,6	7,8	3,1	0,6	—	—	—	—
Центральный Техас	0,1	19,3	—	70,7	7,7	—	2,4	—	—
Чихуахуа, Мексика	—	4,6	68,5	20,4	1,0	3,1	0,7	—	—
Дуранго, Мексика	—	—	74,0	9,2	3,1	13,1	—	—	—
Идальго, Мексика	—	—	—	0,9	31,4	1,7	13,5	1,7	48,3
Теуакан, Мексика	—	—	—	—	20,2	1,1	—	3,2	74,5
Оахака, Мексика	—	—	10,3	—	7,9	—	0,9	1,6	71,4

потеза была проверена на лабораторных популяциях, для которых были известны исходные частоты перестроек, а затем популяции были предоставлены самим себе и свободно размножались в лабораторной культуре. Типичные результаты одного из таких экспериментов изображены на рис. 25.14. В начале опыта частоты аллелей изменяются довольно быстро, а затем — все медленнее, явно стремясь к равновесию, при котором в популяции присутствуют обе участвовавшие в эксперименте последовательности генов. Зная равновесные частоты и скорость изменения частот, можно оценить приспособленности всех трех генотипов. Для гетерозигот (*ST/CH*) приспособленность равна единице, для гомозигот (*ST/ST*)—0,89 и для гомозигот (*CH/CH*)—0,41.



**Рис. 25.13.** Динамика частоты хромосомных последовательностей *ST* и *CH* у *Drosophila pseudoobscura* из Сан-Джасинто (Калифорния). Частота этих двух последовательностей изменяется в течение года. Частота *CH*

достигает максимума в начале лета, когда частота *ST*, напротив, минимальна. Сумма частот этих двух последовательностей не равна 100, так как в популяции присутствуют еще и другие последовательности.

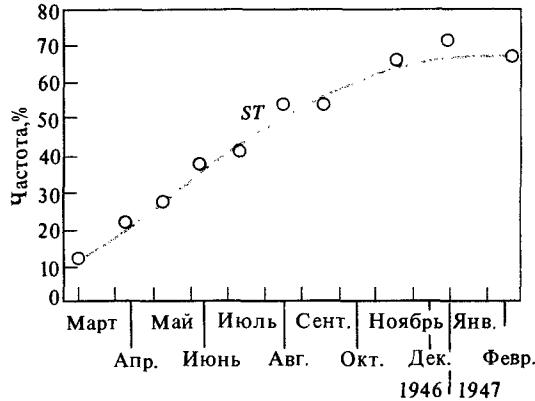


Рис. 25.14. Изменение частоты хромосомной последовательности *ST* в лабораторной популяции *Drosophila pseudoobscura*. В популяции присутствуют две последовательности генов, *ST* и *SH*. Частота *ST* постепен-

но повышается от начального значения 12% до равновесной частоты, равной примерно 70%. Соответственно частота последовательности *SH* снижается от 88% до равновесной частоты около 30%.

Эти результаты свидетельствуют, что превосходство гетерозигот вносит свой вклад в поддержание хромосомного полиморфизма. В других лабораторных экспериментах было показано, что приспособленности обоих гомозиготных генотипов зависят от температуры и плотности популяции; именно этим можно объяснить наблюдаемые в природе колебания частоты перестроек.

Сатайя Пракаш и Ричард Левонтин получили прямые данные в пользу того, что у *D. pseudoobscura* хромосомные инверсии различаются по содержащимся в них аллелям. С помощью гель-электрофореза были исследованы два локуса *Pt-10* и  $\alpha$ -*Amy*, кодирующие два белка. Было обнаружено, что для различных хромосомных перестроек характерны абсолютно разные частоты аллелей (табл. 25.8).

**Таблица 25.8.** Частоты аллелей двух локусов в четырех последовательностях генов *Drosophila pseudoobscura*. Локус *Pt = 10* кодирует личиночный белок, а локус  $\alpha$ -*Amy* – фермент  $\alpha$ -амилазу. Последовательность генов Пайкс-Пик эволюционно тесно связана с последовательностью Стандарт, а последовательность Санта-Крус – с последовательностью Три-Лайн. (По *S. Prakash, R. C. Lewontin, 1968, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 59, 398.*)

Последовательность генов	Частоты аллелей в локусах			
	<i>Pt-10</i>		$\alpha$ - <i>Amy</i>	
	104	106	84	100
Стандарт	1,00	0,00	0,15	0,85
Пайкс-Пик	1,00	0,00	0,00	1,00
Санта-Крус	0,00	1,00	1,00	0,00
Три-Лайн	< 0,01	> 0,99	> 0,90	0,05

Инверсионный полиморфизм наблюдается в природных популяциях комаров, мошек, звонцов и других представителей отряда двукрылых. В настоящее время еще не ясно, насколько широко такой полиморфизм распространен в популяциях других организмов, менее удобных для детальных исследований структуры хромосом; однако существование гетерозигот по инверсиям известно у многих животных, например у кузнечиков и некоторых растений.

## Географическая дифференциация

Окружающая среда бесконечно изменчива. Погодные условия, многие физические и химические факторы, характер пищи, а также особенности конкурентов, паразитов и хищников могут в большей или меньшей степени изменяться во времени и в пространстве. Естественный отбор способствует адаптации к местным условиям, и это приводит к генетической дифференциации между географически разделенными популяциями.

Приспособительный характер локальной дифференциации отчетливо обнаруживается в экспериментах с лапчаткой *Potentilla glandulosa* (см. рис. 22.16). Растения, собранные на разных высотах, генетически различны; в одних и тех же условиях они имеют неодинаковый габитус. Более того, эти генетические различия адаптивны; растения лучше всего растут в условиях, наиболее близких к условиям их естественного произрастания.

В табл. 25.9 представлены результаты экспериментов с двумя популяциями *Drosophila serrata*, одна из которых происходила из умеренного пояса (окрестности Сиднея, Австралии, 34° ю. ш.), а другая — из тропиков (Попондетта, Новая Гвинея, 9° ю. ш.). Популяции культивировали примерно в течение одного года (18 поколений) при двух разных температурах. При температуре 19°C, т. е. при значительно более низкой температуре, чем в тропиках, мухи из Сиднея чувствовали себя лучше и численность их популяции поддерживалась на более высоком уровне по сравнению с популяцией мух из Попондетты. При температуре 25°C, обычной в тропиках, эти различия исчезали (см. также табл. 22.1 и рис. 22.2).

Различия в пигментации кожи, наблюдающиеся в популяциях человека, — это, вероятно, результат возникшего в прошлом приспособления

**Таблица 25.9.** Число мух *Drosophila serrata* в лабораторных популяциях, содержащихся в камерах одинакового размера и при одинаковом количестве пищи, но при разной температуре. Мухи были взяты из двух местностей. Приведены средние значения и стандартные ошибки по результатам эксперимента, продолжавшегося на протяжении 18 поколений. (По F. J. Ayala, 1965, *Genetics*, 51, 527.)

Местность	Численность популяции при температуре	
	19°C	25°C
Сидней, Австралия	1803 ± 87	1782 ± 76
Попондетта, Новая Гвинея	1580 ± 52	1828 ± 90

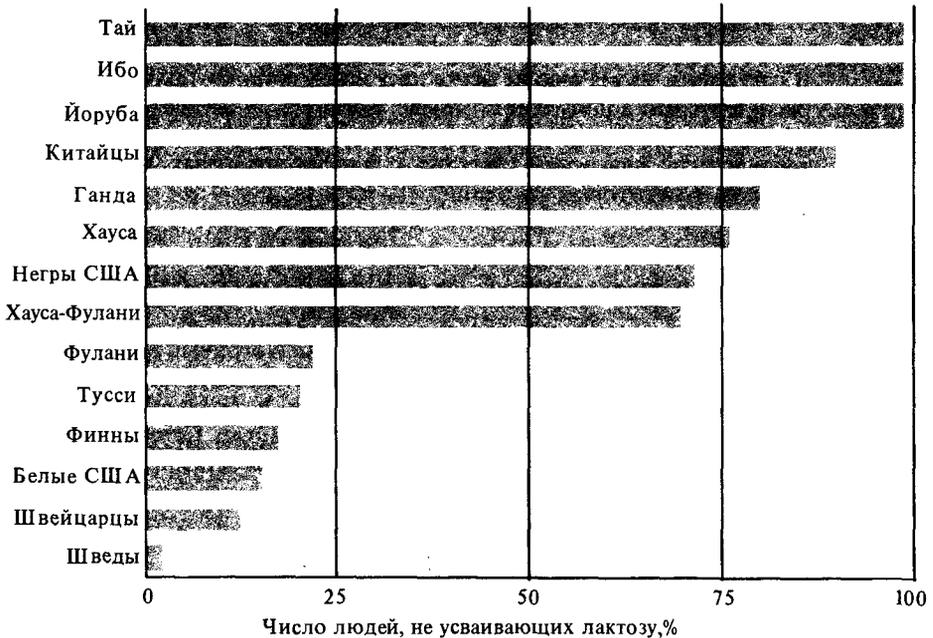


Рис. 25.15. Процент людей, не усваивающих лактозу, в различных популяциях. Доля взрослых людей, усваивающих этот сахар, максимальна в странах, где молоко и молочные продукты традиционно входят в ежедневный рацион населения. Среди попу-

ляций, которые почти не употребляют в пищу молочные продукты, частота взрослых, способных к усвоению лактозы, близка к нулю. (По N. Kretchmer, Scientific American, October, 1972, p. 70.)

к местным условиям. Человеку, так же как и другим млекопитающим, требуется витамин D. Этот витамин способствует всасыванию из кишечника кальция, необходимого для роста костей. Недостаток витамина D влечет за собой заболевание рахитом. Витамин D синтезируется в глубоких слоях кожи под действием ультрафиолетового излучения солнца. Если кожа сильно пигментирована, то интенсивности ультрафиолета в высоких широтах может не хватать для синтеза достаточного количества витамина D, поскольку ультрафиолетовое излучение поглощается пигментом кожи. Поэтому в высоких широтах естественный отбор благоприятствовал слабой пигментации кожи. В тропических районах у людей со слабо пигментированной кожей может синтезироваться слишком много витамина D (кроме того, у них под действием ультрафиолетового облучения возникают солнечные ожоги). Соответственно естественный отбор благоприятствовал более интенсивной пигментации кожи. На рис. 25.15 приведен еще один пример приспособительной географической дифференциации в популяциях человека.

Существование генетических различий между географически разделенными популяциями одного вида может привести к формированию групп, объединяющих популяции, генетически более сходные между собой, чем популяции, входящие в состав других групп. Генетические различия между такими географическими группировками могут фенотипически проявляться или не проявляться. Разная пигментация кожи у человека или неодинаковая окраска жуков (см. рис. 22.5.) служит при-

мером явно выраженных генетических различий. Различные частоты групп крови у человека или хромосомных перестроек у дрозофилы (см. табл. 25.7.)—примеры «скрытых» генетических различий.

## Концепция расы

Географически разделенные группы популяций иногда называют *расами*, которые можно определить как *популяции одного и того же вида, несколько различающиеся в генетическом отношении*. В рассуждении о расах, особенно применительно к популяциям человека, было допущено много неточностей и даже прямых ошибок, и потому это понятие заслуживает более подробного разъяснения.

Разделение вида на расы может быть полезно для распознавания географических популяций, в той или иной степени генетически отличающихся друг от друга вследствие дрейфа или приспособления к местным условиям существования. Иногда расы выделяют по какому-то одному признаку, такому, например, как окраска крыльев у бабочек и пигментация кожи или группы крови у человека; однако на самом деле *расы—это популяции, имеющие несколько различающиеся генофонды*. Различия между расами должны затрагивать генофонд в целом, а следовательно, и частоты аллелей по многим локусам. Различия по одному локусу или признаку могут служить лишь индикаторами общегенетической дифференциации, но сами по себе они не представляют достаточного основания для выделения самостоятельных рас. Действительно, ведь даже дети и родители часто различаются по признаку, определяемому одним полиморфным локусом; например у родителей с группой крови А (и генотипом  $I^A i$ ) ребенок может иметь группу крови О (и генотип  $ii$ ).

*Расы—это популяции одного вида, и потому репродуктивно они не изолированы друг от друга. Процесс формирования новых видов часто идет через промежуточные стадии расовой дифференциации*. Однако расы не обязательно представляют собой новые виды в стадии становления, поскольку процесс расовой дифференциации обратим. Различия между расами могут со временем уменьшаться и даже полностью стираться, и это действительно часто наблюдается. У человека, например, расовая дифференциация на протяжении нескольких последних столетий сглаживалась за счет миграции и межрасовых браков.

Для образования рас и сохранения различий между ними требуется, чтобы поток генов был не слишком интенсивен; в противном случае расы сливаются и формируется единый генофонд. Обычно географическая разделенность служит основным препятствием для потока генов. (Исключением из этого правила, возможно, является человек. Дифференциация человеческих рас сохраняется даже в условиях симпатрии, поскольку люди склонны выбирать себе брачного партнера преимущественно среди представителей своей расы. Другим примером аналогичного исключения могут служить различные породы собак, между которыми не допускаются скрещивания, хотя они и живут в одной и той же местности.) Иногда наличие отчетливых географических границ между регионами способствует формированию рас и облегчает их выделение. Это относится, например, к наземным организмам—обитателям островов или к водным, населяющим озера. Как бы то ни было, интен-

сивность генетического потока между популяциями и степень генетической дифференциации между ними могут быть весьма различными, что дает возможность по-разному, более или менее детально, проводить разделение популяций на расы. Данные, представленные в табл. 25.7, иллюстрируют это положение.

Область обитания популяций, представленных в табл. 25.7, простирается с севера (Вашингтон) на юг (Калифорния), далее на восток (Колорадо, Аризона и Техас) и затем снова на юг (Мексика). На всем протяжении этого ареала существует значительная дифференциация по частоте различных хромосомных перестроек. Частота последовательности генов *ST* высока в Вашингтоне, принимает промежуточные значения в Калифорнии, низка или равна нулю в других местностях. Частота последовательности *AR* имеет промежуточные значения в Вашингтоне, Калифорнии и Форт-Коллинзе, высока в Меса-Верде и Чирикахауа, а затем снижается и доходит до нуля при дальнейшем продвижении на юг. Сходным образом ведут себя частоты других последовательностей генов. Изменения частот хромосомных перестроек были бы более плавными, если бы в таблицу включили данные о популяциях с промежуточными местообитаниями.

Различия в частотах хромосомных перестроек отражают генетические различия, которые можно положить в основе расовой дифференциации *D. pseudoobscura*. Однако сколько рас можно при этом выделить? Одна из возможных классификаций состоит в выделении четырех рас: 1) северо-центральная раса – от Метоу до Форт-Коллинза, для нее характерно присутствие последовательности *AR* с промежуточной частотой; 2) вторая раса – от Меса-Верде до Чирикахауа, ей свойственна высокая частота *AR*; 3) третья раса – от Центрального Техаса до Дуранго, характеризующаяся высокой частотой последовательностей *CH* и *PP*, и 4) четвертая раса – от Идальго до Оахаки, выделяемая по наличию последовательности *CU*. Однако мы можем также разбить третью расу на две, одна из которых отличается высокой частотой *CH*, а другая – высокой частотой *PP*. Или мы можем провести границу, разделяющую первые две расы, не между Форт-Коллинзом и Меса-Верде, а между Сан-Джасинто и Форт-Коллинзом. Тогда у нас будет северо-западная раса, характеризующаяся относительно высокими частотами *ST*, и центральная раса, которой свойственны высокие частоты *AR*. Проведенное рассмотрение служит иллюстрацией очень важного положения: степень генетической дифференциации, необходимой для выделения рас, и соответственно число выделяемых рас и границы между ними в значительной мере зависят от интуиции, вкусов и произвола исследователя. Расовая классификация позволяет описать существующую в пределах вида генетическую дифференциацию, однако часто наблюдаются не четкие различия, а постепенная (клинальная) изменчивость.

## Расы человека

После того как мы ознакомились с понятием расы, у нас уже не вызовет удивления то, что существует множество классификаций рас человека. В одних классификациях выделяют только три расы, в других – более пятидесяти.

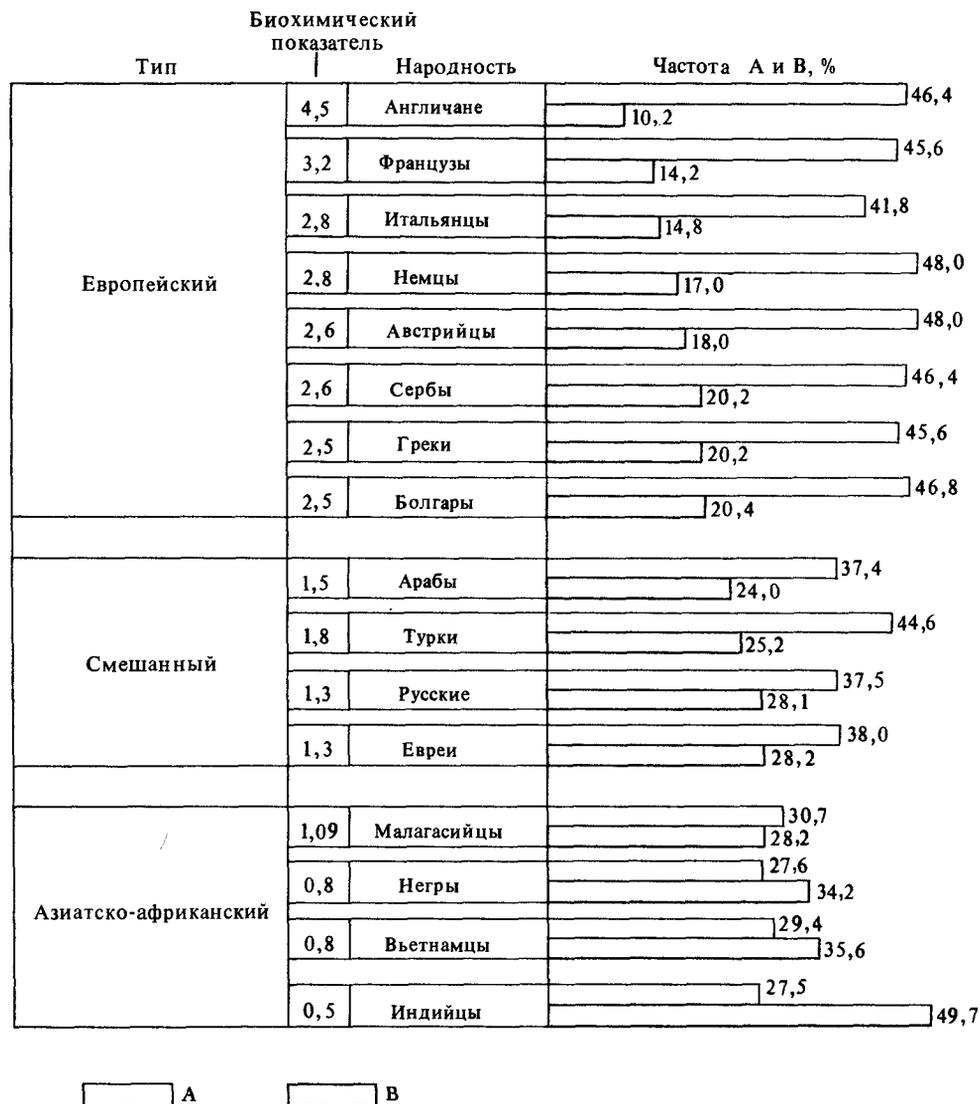


Рис. 25.16. Различия в частоте групп крови системы АВО у разных народов. Этот график представляет собой результат использования генетических маркеров для идентификации расовых различий. Числа на диаграм-

ме означают частоты групп крови А и В. Биохимическим показателем служит отношение частоты А к частоте В. (По *L. Hirsfeld, H. Hirsfeld, 1919, Antropologie, 29, 505.*)

Этническое разнообразие человечества было отмечено еще Карлом Линнеем, различавшим четыре разновидности человека: африканскую, американскую, азиатскую и европейскую. В 1775 г. Иоган Фридрих Блументбах выделил пять наиболее известных «цветных» рас человека: белую, или кавказскую (или европеоидную), желтую, или монгольскую; черную, или эфиопскую; красную, или американскую, и коричневую,

или малайскую. Хотя признаком, по которому выделялись расы, служил только цвет кожи, ясно, что этнические группы различаются и по многим другим признакам, таким, как черты лица, особенности строения волос, телосложение и т.п. Совпадение признаков при этом далеко не полное. Например, в некоторых районах Индии черты лица, свойственные кавказской расе, сочетаются с черным цветом кожи.

В 1918 г. Л. Хиршфельд и Г. Хиршфельд высказали предположение, что система групп крови АВО может быть полезна для анализа этнического происхождения (рис. 25.16). Известные в то время данные говорили о том, что частота встречаемости групп крови В (генотипы  $I^B I^B$  и  $I^B i$ ) постепенно возрастает от 10% в Англии до 50% в Индии; частота группы крови А (генотипы  $I^A I^A$  и  $I^A i$ ) примерно одинакова по всей Европе, несколько ниже в России и на Среднем Востоке и еще ниже в Африке и Индии. Так называемый «биохимический показатель» (отношение частот групп крови А и В) послужил критерием для выделения трех расовых групп: европейской, азиатско-африканской и промежуточной.

Распределение частот гена  $I^B$  на карте мира изображено на рис. 23.10. Классификация рас, основанная на частоте генов, определяющих группы крови, исходит, конечно, не из того, что люди с различными группами крови относятся к разным расам, а скорее из того, что различия в частотах аллелей, определяющих группы крови, отражают дифференциацию генофонда в целом. Следует, однако, напомнить, что изменчивость частот групп крови системы АВО меньше, чем изменчивость других групп крови, таких, как резус ( $R$ ), даффи ( $Fy$ ) и диего ( $Di$ ), и, следовательно, последние более информативны с точки зрения этнического анализа (табл. 25.10).

Географические границы позволяют выделить три основные расовые группы: африканскую, кавказскую (европеоидную) и в высшей степени гетерогенную группу, которая была названа восточной. Восточную группу можно разбить на три подгруппы: индейцы, азиаты и аборигены Австралии и Меланезии. Эти пять групп в значительной степени совпадают с пятью расами, выделенными в соответствии с цветом кожи Блуменбахом. Кавказская раса представляет собой довольно однородную

**Таблица 25.10.** Частоты аллелей, определяющих различные группы крови в пяти расовых группах человека, %. (По С. Stern, 1973, Principles of Human Genetics, 3rd ed., W. H. Freeman, San Francisco.)

Аллель	Европеоиды	Негроиды	Монголоиды	Индейцы Америки	Аборигены Австралии
$I^A$	24–38	15–25	15–25	0–55	20–45
$I^B$	5–20	10–20	15–30	0	0
$r$	30–40	10–20	0–7	0	0
$r'$	0–2	0–6	0	0–17	13
$r''$	0–2	0–1	0–3	0–3	0
$R^0$	1–5	40–70	0–5	0–30	9
$R^1$	30–50	5–15	60–76	30–45	56
$R^2$	10–15	6–20	20–30	30–60	20
$Fy^a$	40	< 10	90	0–90	?
$Di^a$	< 1	0	1–12	0–25	0

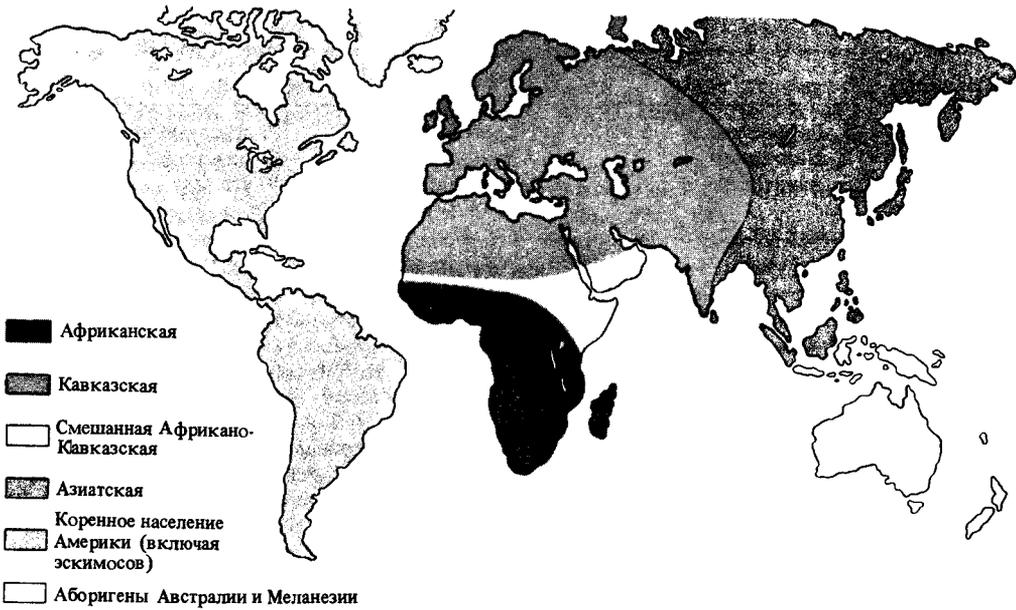


Рис. 25.17. Географическое распространение основных расовых групп. Можно выделить пять таких групп: африканскую, кавказскую (европейскую), азиатскую, группу американских индейцев и группу аборигенов Австралии и Меланезии. Смешение расовых групп

имеет место в различных районах земного шара. Наиболее заметен этот процесс в Африке между представителями африканской и кавказской групп. (По W. F. Bodmer, L. L. Cavalli-Sforza, 1976, *Genetics, Evolution and Man*, W. H. Freeman, San Francisco.)

группу, включающую коренное население Западной и Восточной Европы, в том числе Европейскую часть СССР, а также жителей Среднего Востока и частично Индии, где наблюдается постепенный переход к восточной расовой группе. Северную и Центральную Африку населяют народы, обнаруживающие различные степени смешения кавказской и африканской групп (рис. 25.17).

Классификация рас должна выявлять генетические различия между популяциями. Вопрос состоит в том, сколь велика должна быть степень генетических различий между популяциями, чтобы выделить их в самостоятельные расы. Если ограничиться выделением всего нескольких расовых групп, как это сделано на рис. 25.17, то тогда некоторые группы окажутся весьма гетерогенными. С другой стороны, при более мелком членении популяции различия и границы между расами становятся менее отчетливыми. Стенли Гарн предложил эклектическое решение этой проблемы, выделив 9 «географических рас» и 34 «локальные расы» (табл. 25.11).

Насколько сильны генетические различия между расами человека? В ряде популяций человека было изучено около 25 локусов, по которым по крайней мере в одной из расовых групп существует полиморфизм. Средняя гетерозиготность организма также может служить мерой генетической изменчивости популяции, поскольку она позволяет оценить вероятность того, что два случайно выбранных гена одного локуса, оказавшись в геноме одного организма, будут различны. Для любой

Таблица 25.11. 9 географических рас и 34 локальные расы человека. (По S. M. Garn, 1961, Human Races, C. C. Thomas, Springfield, Ill.)

Географические расы		
1. Европейская	4. Индейская	7. Австралийская
2. Индийская	5. Африканская	8. Микронезийская
3. Азиатская	6. Меланезийско-папуас- ская	9. Полинезийская
Локальные расы		
1. Северо-западная европейская	18. Восточноафриканская	
2. Северо-восточная европейская	19. Суданская	
3. Альпийская	20. Негритянская (тропические леса)	
4. Средиземноморская	21. Банту	
5. Индусская	22. Бушменская и готтентотская	
6. Тюркская	23. Африканские пигмеи	
7. Тибетская	24. Дравидская	
8. Северная китайская	25. Негритосская	
9. Классическая монголоидная	26. Меланезийско-папуасская	
10. Эскимосская	27. Муррейская (аборигены юга Австра- лии)	
11. Юго-восточная азиатская	28. Карпентарийская (аборигены севера Австралии)	
12. Айнская	29. Микронезийская	
13. Лопарская (саамская)	30. Полинезийская	
14. Североамериканские индейцы	31. Новогавайская	
15. Центральноеамериканские индейцы	32. Ладинская	
16. Южноамериканские индейцы	33. Негры Северной Америки	
17. Огнеземельская	34. Негры Южной Америки	

группы людей средняя гетерозиготность по 25 полиморфным локусам на один индивидуум составляет от 28 до 30%. Вероятность того, что два гена, взятые наугад у представителей разных расовых групп, окажутся различными (т.е. вероятность гетерозиготности по данному локусу в потомстве от межрасового брака), составляет примерно 35–40%. Это немногим больше уровня гетерозиготности внутри расовой группы (37% по сравнению с 29%). Отсюда следует, что генетические различия между расами человека относительно малы по сравнению с генетической дифференциацией внутри расовых групп. Как уже отмечалось в предыдущем разделе, знание расовой группы, к которой принадлежит тот или иной индивидуум, дает мало информации о его генетической конституции. Каждый человек является носителем уникального генотипа; он отличается от всех остальных людей независимо от того, принадлежат они к той же или какой-то другой расе.

## Литература

- Ayala F. J. (1965). Relative fitness of populations of *Drosophila serrata* and *Drosophila birchii*, *Genetics*, **51**, 527–544.
- Ayala F. J., Anderson W. W. (1973). Evidence of natural selection in molecular evolution, *Nature New Biology*, **241**, 274–276.
- Bodmer W. F., Cavalli-Sforza L. L. (1976). *Genetics, Evolution, and Man*, W. H. Freeman, San Francisco.
- Clarke C. A., Sheppard P. M. (1960). The evolution of mimicry in the butterfly *Papilio dardanus*, *Heredity*, **14**, 163–173.
- Dausset J. (1981). The major histocompatibility complex in man, *Science*, **213**, 1469–1474.
- Ford E. B. (1971). *Ecological Genetics*, 3rd ed., Chapman and Hall, London.
- Garn S. M., (1961). *Human Races*, C. C. Thomas, Springfield, III.
- Hirszfeld L., Hirszfeld H. (1919). Essai d'application des méthodes sérologiques au problème des races, *Antropologie*, **29**, 505–537.
- Jones D. F. (1924). The attainment of homozygosity in inbred strains of maize, *Genetics*, **9**, 405–418.
- Kan Y. W., et al. (1980). Polymorphism of DNA sequence in the  $\beta$ -globin region, *New England J. Med.*, **302**, 185–188.
- Kazazian H. H., Chakravarti A., Orkin S. H., Antonarakis S. E. DNA polymorphisms in the human  $\beta$ -globin gene cluster. In: *Evolution of Genes and Proteins*, ed. by M. Nei and R. K. Koehn, Sinauer, Sunderland, Mass., 1983, pp. 137–146.
- Klein J. (1979). The major histocompatibility complex of the mouse, *Science*, **203**, 516–521.
- Kretschmer N., (1972). Lactose and lactase, *Scientific American*, October, pp. 70–78.
- Marx J. L. (1982). Cloning the genes of the HMC, *Science*, **216**, 400–402.
- Moroni A., (1969). *Historical Demography, Human Ecology, and Consanguinity*, International Union for the Scientific Study of Population, Liège.
- Nabours R. K., Larson I., Hartwit N. (1933). Inheritance of color patterns in the grouse locust, *Acridium arenosum* Burmeister (Tettigidae), *Genetics*, **18**, 159–171.
- Powell J. R., Levene H., Dobzhansky Th. (1973). Chromosomal polymorphism in *Drosophila pseudoobscura* used for diagnosis of geographic origin, *Evolution*, **26**, 553–559.
- Prakash S., Lewontin R. C. (1968). A molecular approach to the study of genic heterozygosity in natural populations. III. Direct evidence of coadaptation in gene arrangements of *Drosophila*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **59**, 398–405.
- Roberts D. F. (1953). Body weight, race, and climate, *Amer. J. Phys. Anthro.*, **11**, 533–558.
- Stern C., (1973). *Principles of Human Genetics*, 3rd ed., W. H. Freeman, San Francisco.
- Turner J. R. G. Muellierian mimicry: classical “beanbag” evolution and the role of ecological islands in adaptive race formation. In: *Population Genetics and Ecology*, ed. by S. Karlin and E. Nevo, Academic Press, New York, 1976, pp. 185–218.
- Uhr J. W., Capra J. D., Vitetta E. S., Cook R. G. (1979). Organization of the immune response genes, *Science*, **206**, 292–297.
- Weir B. S., Allard R. W., Kahler A. L. (1972). Analysis of complex allozyme polymorphisms in a barley population, *Genetics*, **72**, 505–523.

## Ключевые слова и понятия

Аллели, тождественные по происхождению

Аллели, тождественные по структуре

Анализ путей

Генетическая коадаптация

Географическая дифференциация

Гибридная сила (гетерозис)

Коэффициент инбридинга (F)

Инбредная депрессия

Неравновесность по сцеплению

Полиморфизм по инверсии

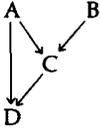
Раса

Самооплодотворение

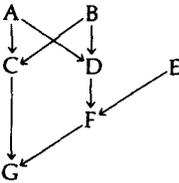
Суперген

## Задачи

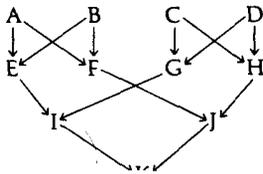
25.1. Скотовод скрещивает быка (А) с его дочерью (С). Каков коэффициент инбридинга потомства (D), если А и В в родстве не состояли?



25.2. Рассчитайте коэффициент инбридинга у детей (G) от брака между дядей и племянницей:



25.3. Рассчитайте коэффициент инбридинга в потомстве (K) от брака между «двойными» двоюродными сибсами:



25.4. Фермер пытается создать однородное стадо посредством последовательных скрещиваний братьев с сестрами на протяжении шести поколений. Рассчитайте коэффициент инбридинга в каждом поколении, полагая, что исходно в нулевом поколении родители не состояли в родственных отношениях.

25.5. Частоты аутомных аллелей А и а в трех популяциях растений равны соответственно 0,80 и 0,20. Коэффициенты инбридинга в трех популяциях равны 0; 0,40 и 0,80. Какова частота гетерозигот в каждой популяции?

25.6. В большой случайно скрещивающейся популяции однодомных расте-

ний частоты аллелей А и а равны 0,60 и 0,40 соответственно. Из популяции взята большая выборка, в которой каждое растение самоопыляется, и затем самоопыление поддерживается в потомстве в течение еще пяти поколений. Рассчитайте коэффициент инбридинга и частоту гетерозигот в последнем поколении.

25.7. Популяция состоит из особей со следующими генотипами: 28 АА, 24 Аа и 48 аа. Рассчитайте коэффициент инбридинга в предположении, что инбридинг — это единственный фактор, ответственный за любое отклонение от равновесия Харди—Вайнберга.

25.8. Предположим, что темп мутирования рецессивного аллеля, вызывающего кистозный фиброз, составляет  $u = 4 \cdot 10^{-4}$ . Предположим также, что популяция равновесна по этому аллелю. Какова теоретически ожидаемая частота этого заболевания в потомстве от браков между двоюродными братьями и сестрами? Предположим теперь, что в какой-то другой популяции темп мутирования вдвое выше, т.е. составляет  $8 \cdot 10^{-4}$ , и что эта популяция также равновесна по данному аллелю. Какова будет теоретически ожидаемая частота заболевания в потомстве от браков между двоюродными братьями и сестрами во второй популяции?

25.9. В Японии частота гетерозигот  $L^M L^N$  по генам, определяющим группы крови системы MN, в больших популяциях, в которых выбор брачных партнеров по этому признаку можно считать случайным, равна 0,4928. Однако в небольшом городке, где широко распространены браки между родственниками, частота того же генотипа равна 0,4435. Рассчитайте коэффициент инбридинга в этом городке, исходя из того, что частоты данных аллелей не отличаются от их частот в большой популяции.

25.10. В некоем районе Африки частота аллеля  $Hb^S$ , ответственного за серповидноклеточную анемию, равна 0,123. Рассчитайте частоту гомозигот  $Hb^S Hb^S$

у новорожденных: 1) в случайно скрещивающейся популяции; 2) в потомстве от браков между двоюродными братьями и сестрами.

**25.11.** В популяции одного из видов рыб в озере фиксированы доминантные аллели в двух несцепленных локусах ( $AA BB$ ). После постройки канала это озеро соединилось с другим, меньшим по размерам, где в популяции рыб того же вида фиксированы соответствующие рецессивные аллели ( $aa bb$ ). Предположим, что скрещивание с момента постройки канала становится случайным, что исходная численность популяций в первом озере была в 10 раз больше, чем во втором, и что естественный отбор по этим локусам отсутствует. Какова неравновесность по сцеплению сразу после того, как популяции двух озер перемешались, и через пять поколений случайного скрещивания?

**25.12.** Сохраняя условия предыдущей задачи, предположим, что локусы расположены в одной хромосоме и частота рекомбинаций между ними равна  $c = 0,10$ . Каково будет значение  $d$  через пять поколений случайного скрещивания? Сколько поколений потребуется для того, чтобы значение  $d$  снизилось до величины, достигаемой через пять поколений случайного скрещивания при наличии несцепленных локусов?

**25.13.** Предположим теперь, что в условиях задачи 25.11 частоты аллелей в популяции большого озера составляют  $p = 0,80$  (аллель  $A$ ),  $q = 0,20$  (аллель  $a$ ),  $r = 0,60$  ( $B$ ) и  $s = 0,40$  ( $b$ ), и что в каждом отдельно взятом локусе установилось равновесие. Будем, как и ранее, считать, что численность популяции малого озера в десять раз меньше, чем большого, и что в ней фиксированы аллели  $a$  и  $b$ . Каково будет начальное значение  $d$  сразу после того, как обе популяции тщательно перемешаны? Каково будет значение  $d$  по прошествии пяти поколений случайного скрещивания, если (1) локусы несце-

плены и (2) локусы сцеплены и частота рекомбинаций  $c = 0,10$ ?

**25.14.** В популяции *Drosophila montana* исследовались два сцепленных локуса, кодирующие фермент эстеразу. В каждом локусе находились по два аллеля, один из которых был активным, а другой — неактивным. В выборке из 474 гамет частоты двухаллельных комбинаций были следующими:

Локус 2	Локус 1	
	Активный	Неактивный
Активный	31	273
Неактивный	97	73

Рассчитайте неравновесность по сцеплению  $d$ .

**25.15.** Экспериментальная популяция ячменя (*Hordeum vulgare*) была получена перекрестным опылением 30 разновидностей ячменя из разных частей света. Затем эта популяция была предоставлена самой себе и размножалась путем естественного самоопыления. Исследовались частоты аллелей в двух локусах, кодирующих эстеразы. В каждом локусе присутствовали по два аллеля (1 и 2). Частоты гамет в трех поколениях оказались следующими (в каждом поколении было проанализировано по несколько тысяч гамет):

Поколение	$A_1B_1$	$A_2B_2$	$A_1B_2$	$A_2B_1$
4	0,453	0,019	0,076	0,452
14	0,407	0,004	0,098	0,491
26	0,354	0,003	0,256	0,387

Рассчитайте значения  $d$  в этих трех поколениях. Какой процесс (или процессы) ответствен за изменение неравновесности по сцеплению в ряду поколений?

# Видообразование и макроэволюция

## Анагенез и кладогенез

Эволюцию можно рассматривать как процесс, имеющий два измерения:

1) *анагенез*, или эволюция организмов в каком-то одном направлении и 2) *кладогенез*, или увеличение разнообразия организмов. Постепенное накопление изменений у организмов одной линии, происходящее на протяжении многих поколений, называется анагенетической эволюцией. Эти изменения часто обусловлены естественным отбором, который способствует приспособлению организмов к физическим и биотическим изменениям окружающей среды. Когда одна эволюционная линия расщепляется на две или большее число линий, говорят о кладогенетической эволюции. Огромное разнообразие живых существ возникает в результате кладогенетической эволюции, обеспечивающей приспособление организмов к многочисленным экологическим нишам, т. е. способам существования. Основной процесс кладогенетической эволюции — это *видообразование* — процесс, приводящий к расщеплению одного вида на два или более.

В предыдущих главах мы рассматривали эволюцию, происходящую в пределах вида; такую эволюцию называют иногда *микрорволюцией*, т. е. «мелкомасштабной» эволюцией. Соответственно эволюция, протекающая на уровне более высоких систематических категорий, носит название *макрорволюции*, т. е. «крупномасштабной» эволюции. Генетическое изучение макроэволюции стало возможным благодаря успехам молекулярной биологии. Классические методы менделевской генетики позволяют установить наличие генов по расщеплению тех или иных признаков в потомстве от скрещивания особей, различающихся по этим признакам. Однако межвидовые скрещивания обычно невозможны, и, даже когда они все-таки происходят, гибридное потомство, как правило,

оказывается нежизнеспособным или стерильным. В настоящее время генетическое сопоставление различных видов можно проводить путем прямого сравнения нуклеотидных последовательностей ДНК изучаемых видов или аминокислотных последовательностей белков, кодируемых этими ДНК.

На первый взгляд может показаться, что генетическое изучение анагенетической эволюции в принципе невозможно, поскольку для этого необходимо исследовать уже давно вымершие организмы. Белки и ДНК ископаемых остатков вымерших организмов, как правило, давно разложились. Однако информацию о процессах анагенеза дает исследование кладогенеза. Рассмотрим два современных вида, С и D, происходящие от общего предкового вида В. Допустим, мы установили, что С и D различаются определенным числом ( $x$ ) аминокислотных замен в каком-то белке, например в миоглобине. Естественно предположить в первом приближении, что за время, прошедшее с момента разделения В на две эволюционные линии (С и D), в каждой из них накопилось по  $x/2$  аминокислотных замен (рис. 26.1).

Предположение о том, что в каждой из этих двух эволюционных линий произошло количественно одинаковые изменения, необязательно. Допустим, что наряду с видами С и D мы рассматриваем третий современный вид E и что молекулы миоглобина этих трех видов различаются определенным числом аминокислотных замен: С и D различаются по 4 аминокислотам, С и E – по 11, а D и E – по 9. Если *филогения* (т.е. эволюционная история) этих трех видов соответствует схеме, представленной на рис. 26.2, то мы можем оценить число аминокислотных замен в каждой из ее ветвей. Обозначим буквами  $x$  и  $y$  число аминокислот, по которым отличаются соответственно В от С и В от D, а буквой  $z$  – общее число аминокислот, по которым отличаются А от В и А от E.

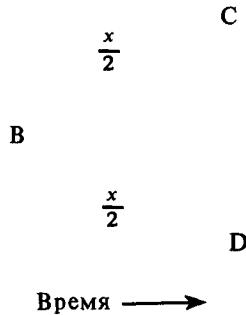


Рис. 26.1. Восстановление анагенетической эволюции на основе кладогенетических данных. С и D – два современных вида, происходящие от общего предкового вида В. Если суммарные генетические различия между С и D составляют  $x$ , то в первом приближении можно предположить, что в каждой из двух эволюционных линий накопилась половина общих различий.

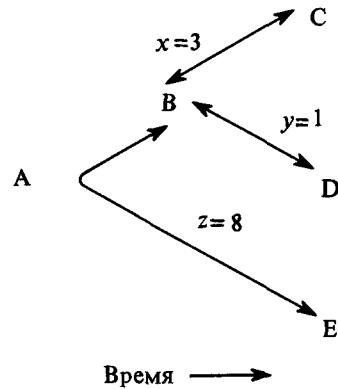


Рис. 26.2. Оценка анагенетических изменений, происходящих в филогенезе трех современных видов.

Тогда мы имеем систему следующих трех уравнений:

$$x + y = 4,$$

$$x + z = 11,$$

$$y + z = 9.$$

Вычитая третье уравнение из второго, получаем

$$x - y = 2.$$

Складывая это уравнение с первым, находим

$$2x = 6 \text{ или } x = 3.$$

Отсюда

$$y = 4 - x = 1, \quad z = 11 - x = 8.$$

Процедура расчетов становится более сложной, когда одновременно рассматривается много современных видов, однако основная идея оценки анагенетических изменений по кладогенетическим остается той же самой. Неизбежная трудность при таком анализе состоит в том, что некоторые аминокислотные замены (скажем, замена лейцина на пролин) маскируются редипрокными, т.е. происходящими в противоположном направлении, заменами (в данном примере заменой пролина на лейцин в том же положении аминокислотной цепи) и потому могут остаться незамеченными. Та же проблема возникает и при анализе нуклеотидных последовательностей ДНК. Здесь мы не будем обсуждать методы, которые применяются для корректировки анализа с внесением поправки на такие «скрытые» замены.

Выше мы предположили, что схема филогенеза нам была заранее известна (рис. 26.2). Однако на самом деле результаты исследований ДНК и белков можно использовать для реконструкции филогений в тех случаях, когда нет других источников информации или когда палеонтологические и иные данные допускают различное толкование. Поскольку между С и D намного меньше различий, чем между любым из этих видов и Е, можно предположить, что виды С и D возникли путем дивергенции позднее, чем вид Е. Таким образом, мы приходим к той же филогении, которая изображена на рис. 26.2. Реконструкция филогений не вполне надежна в тех случаях, когда она основана на результатах анализа аминокислотной последовательности какого-то одного белка или нуклеотидной последовательности ДНК, кодирующей этот белок, так как в одних ветвях эволюции замены могли происходить чаще, чем в других, или в иное время. Однако данные, полученные при исследовании целого ряда белков у многих видов, обычно приводят к филогениям, хорошо соответствующим филогениям, реконструированным на основе морфологических и палеонтологических данных.

## Концепция вида

У организмов, размножающихся половым путем, *вид* — это группа скрещивающихся между собой природных популяций, репродуктивно изолированная от других таких же групп. Вид представляет собой природную систему, определяемую на основе потенциальной способности ее членов

скрещиваться между собой. Эта способность к скрещиванию имеет важное эволюционное значение, так как позволяет выделить вид как дискретную и независимую единицу эволюции. Рассмотрим адаптивную мутацию или какое-либо иное генетическое изменение, возникшее у одной особи. На протяжении многих поколений это изменение путем естественного отбора может распространиться на всех членов данного вида, но не особей других видов. То же самое можно сформулировать иначе: все особи данного вида образуют единый генофонд, существующий отдельно от генофондов других видов. Вследствие репродуктивной изоляции генофонды различных видов эволюционируют независимо друг от друга.

Репродуктивная изоляция видов, размножающихся половым путем, служит критерием видообразования. Предковый вид превращается в два новых вида, когда совокупность скрещивающихся между собой популяций распадается на две репродуктивно изолированные совокупности. Не удивительно, что репродуктивная изоляция используется как основной критерий определения вида — ведь именно она позволяет генофондам видов эволюционировать независимо друг от друга.

Биологические особенности организмов, предотвращающие скрещивания между представителями разных видов, называются *репродуктивными изолирующими механизмами* (РИМ). Классификация РИМ представлена в табл. 26.1. Репродуктивные изолирующие механизмы можно разбить на презиготические и постзиготические. *Презиготические* РИМ препятствуют гибридизации между представителями различных популяций и тем самым предотвращает образование гибридных зигот. *Постзиготические* РИМ понижают жизнеспособность или плодовитость гибридов. Презиготические и постзиготические РИМ служат одной цели: они не допускают обмена генами между популяциями. Однако эти механизмы имеют одно важное различие: непроемкая

Таблица 26.1. Классификация репродуктивных изолирующих механизмов (РИМ)

1. *Презиготические РИМ*, предотвращающие образование гибридных зигот.
  - а. *Экологическая изоляция*: популяции занимают одну и ту же территорию, но различные местообитания и поэтому не контактируют
  - б. *Временная изоляция*: спаривание животных или цветение растений происходят в разное время суток или в разное время года
  - в. *Поведенческая изоляция*: (называемая также этологической, от греческого слова «этос», означающего «поведение»): отсутствует или слабо выражено половое влечение между самцами и самками
  - г. *Механическая изоляция*: копуляции у животных и опылению у растений препятствуют соответственно различия в размерах и форме гениталий у животных и различия в структуре цветка у растений
  - д. *Гаметическая изоляция*: гаметы самцов и самок не взаимодействуют друг с другом или же сперматозоиды утрачивают жизнеспособность в половых путях самки, а пыльца — на рыльце пестика цветка
2. *Постзиготические РИМ*, снижающие жизнеспособность или плодовитость гибридов
  - а. *Нежизнеспособность гибридов*: гибридные зиготы не развиваются или по крайней мере не достигают половой зрелости
  - б. *Стерильность гибридов*: гибриды не способны продуцировать нормально функционирующие гаметы
  - в. *Неполноценность гибридов*: потомство гибридов (в  $F_2$  или при возвратных скрещиваниях) обладает пониженной жизнеспособностью или плодовитостью

траты генетических и иных ресурсов в случае использования постзиготических РИМ больше, чем в случае презиготических. Если гибридная зигота образуется, но оказывается нежизнеспособной (*нежизнеспособность гибридов*; см. табл. 26.1), то растрачиваются две гаметы, которые могли бы дать полноценное негибридное потомство. Если гибриды жизнеспособны, но стерильны (*стерильность гибридов*), то растрачиваются не только гаметы, но и ресурсы, необходимые для развития гибридных особей. Потери еще больше в случае *гибридной недостаточности*, когда ресурсы растрачиваются не только на гибридов первого поколения, но и на их потомство. Один из механизмов презиготической репродуктивной изоляции, а именно *гаметическая изоляция*, также может быть сопряжен с бесполезной тратой гамет, когда из них не образуется жизнеспособных зигот. Другие презиготические РИМ не связаны с растрачиванием гамет, но могут сопровождаться непроизводительными затратами энергии на безуспешное ухаживание (*поведенческая изоляция*) или на попытки спаривания (*механическая изоляция*). Естественный отбор благоприятствует становлению презиготических РИМ между популяциями, уже изолированными с помощью постзиготических РИМ, если эти популяции обитают на одной территории и, значит, есть реальная возможность образования гибридных зигот. Это происходит именно потому, что развитие презиготических РИМ сокращает или полностью предотвращает непроизводительные затраты генетических и других ресурсов.

Для предупреждения скрещивания между двумя видами, как правило, используются не все РИМ, перечисленные в табл. 26.1; однако обычно репродуктивную изоляцию между видами все же обеспечивают не один, а два или несколько механизмов. Одни РИМ более распространены среди растений (например, временная изоляция), тогда как другие – среди животных (например, поведенческая изоляция); но даже в случае близкородственных видов изоляция различных пар видов часто осуществляется с помощью разных механизмов. Это обстоятельство может служить примером того, насколько гибко действует естественный отбор: эволюционная функция РИМ заключается в предотвращении интербридинга, а как эта функция выполняется, зависит от конкретных условий и существующей генетической изменчивости.

## Процесс видообразования

Виды – это репродуктивно изолированные друг от друга группы популяций. Вопрос о том, как образуются новые виды, тождествен, следовательно, вопросу о том, как между группами популяций возникает репродуктивная изоляция. Обычно репродуктивная изоляция возникает сначала как побочный результат генетической дивергенции, завершается же ее становление непосредственно под действием естественного отбора. Видообразование осуществляется с помощью самых различных способов, однако в этом процессе можно выделить две основные стадии (рис. 26.3).

**Стадия I.** Для начала процесса видообразования требуется прежде всего, чтобы поток генов между двумя популяциями одного вида был по каким-то причинам полностью или почти полностью прерван. Отсутствие потока генов приводит к тому, что две популяции генетически

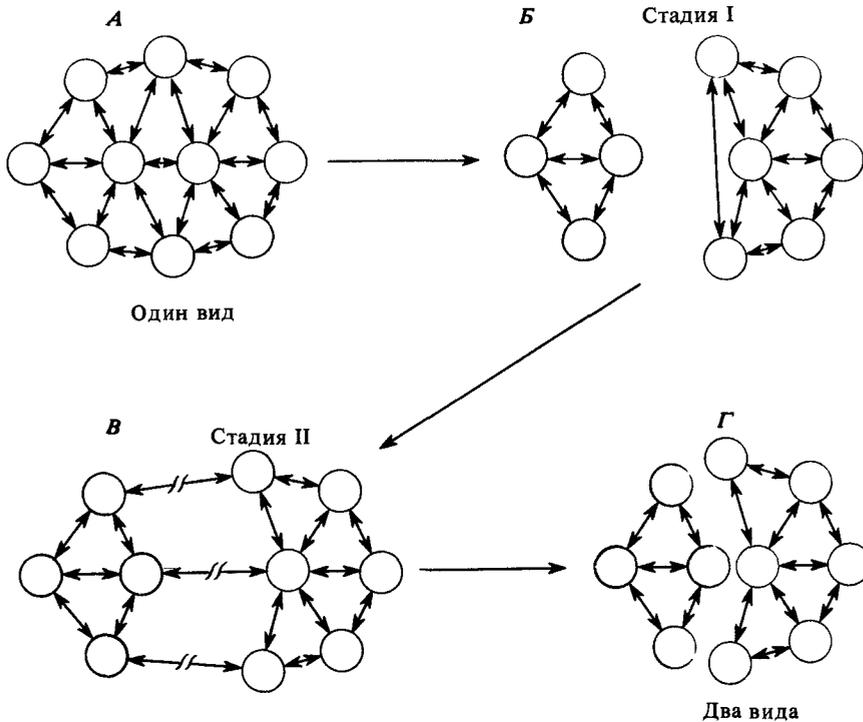


Рис. 26.3. Общая модель видообразования. А. Локальные популяции одного вида изображены кружками, стрелки обозначают потоки генов между популяциями. Б. Популяции распались на две группы, между которыми отсутствует поток генов. Эти группы постепенно все более дифференцируются в генетическом отношении, как показано слева. Вследствие генетической дифференциации возникают репродуктивные изолирующие механизмы. Это первая стадия видообразования. В. Особи из обеих групп популяций способны спариваться друг с другом. Однако, поскольку уже существуют репродуктивные изолирующие механизмы, воз-

никает лишь очень слабый поток генов (если он вообще возникает), что обозначено разорванными стрелками. Естественный отбор благоприятствует развитию новых репродуктивных изолирующих механизмов, особенно презиготических, предотвращающих спаривания между представителями различных групп популяций. Это вторая стадия видообразования. Г. Процесс видообразования завершен, так как обе группы популяций полностью репродуктивно изолированы. Образовались два новых вида, способные сосуществовать при отсутствии потока генов между ними.

дифференцируются вследствие приспособления их к несколько различающимся местным условиям обитания или к различиям в образе жизни (а также в результате дрейфа генов, который в зависимости от обстоятельств может играть большую или меньшую роль в процессе генетической дифференциации). Прекращение потока генов между популяциями необходимо, так как в противном случае обе популяции фактически образуют единый генофонд и не могут генетически дифференцироваться. По мере того как между популяциями накапливаются генетические различия, возникают репродуктивные изолирующие механизмы из-за того, что различные генофонды оказываются неадаптированными: гибридные особи обладают дисгармоничными сочетаниями

генов и соответственно пониженной жизнеспособностью или плодовитостью.

Таким образом, для первой стадии видообразования характерны две особенности: 1) репродуктивная изоляция появляется первоначально в форме постзиготических РИМ, и 2) эти РИМ представляют собой побочный результат генетической дифференциации; на данной стадии естественный отбор непосредственно не участвует в становлении репродуктивной изоляции.

Генетическая дифференциация и сопутствующие ей развитие постзиготических РИМ происходят обычно постепенно. Поэтому в решении вопроса о том, начался ли уже процесс видообразования между двумя данными популяциями, допускается некоторая произвольность. Можно считать, что популяции находятся на первой стадии видообразования, если между ними возникли РИМ. Локальные популяции одного вида часто генетически несколько отличаются друг от друга, однако не следует думать, что они находятся на первой стадии процесса видообразования, если генетическая дифференциация мала и не влечет за собой появления РИМ.

**Стадия II.** На этой стадии завершается становление репродуктивной изоляции. Предположим, что внешние условия, препятствовавшие потоку генов между популяциями на первой стадии видообразования, изменились. Это может произойти, например, когда две ранее географически разобщенные популяции начинают расселяться и осваивать, по крайней мере отчасти, одну и ту же территорию. При этом возможны два исхода: 1) образуется единый генофонд, поскольку приспособленность гибридов понижена не очень сильно и не может предотвратить слияния популяций; 2) возникают два вида, так как естественный отбор благоприятствует закреплению и дальнейшему совершенствованию механизмов репродуктивной изоляции.

Первая стадия процесса видообразования обратима: если процесс не зашел слишком далеко, то две ранее генетически дифференцировавшиеся популяции могут снова слиться и образовать единый генофонд. Однако если в результате скрещивания между особями, принадлежащими к разным популяциям, образуется гибридное потомство с пониженной жизнеспособностью или плодовитостью, то естественный отбор будет благоприятствовать особям, скрещивающимся с представителями своей же популяции. Рассмотрим следующую упрощенную ситуацию. Предположим, что в некотором локусе присутствуют два аллеля,  $A_1$  и  $A_2$ . Аллель  $A_1$  обеспечивает преимущественное скрещивание между особями одной популяции, а аллель  $A_2$  благоприятствует межпопуляционным скрещиваниям. Тогда аллель  $A_1$  будет чаще представлен в потомстве от внутрипопуляционных скрещиваний, т.е. среди особей с высокой жизнеспособностью и плодовитостью, тогда как аллель  $A_2$  будет чаще присутствовать в генотипе межпопуляционных гибридов. Поскольку последние обладают пониженной приспособленностью, частота аллеля  $A_2$  будет убывать из поколения в поколение. Естественный отбор приведет к увеличению доли аллелей, благоприятствующих внутрипопуляционным скрещиваниям, и элиминации аллелей, благоприятствующих межпопуляционным скрещиваниям. Это означает, что естественный отбор будет действовать в пользу становления презиготических РИМ, предотвращающих образование гибридных зигот.

Две характерные особенности второй стадии видообразования со-

стоят в том, что 1) репродуктивная изоляция развивается в основном в форме презиготических РИМ и 2) развитие презиготических РИМ непосредственно обусловлено естественным отбором. Эти две характерные особенности второй стадии видообразования коренным образом отличают ее от первой стадии.

Вообще говоря, видообразование возможно и без второй стадии. При отсутствии потока генов между популяциями может возникнуть полная репродуктивная изоляция, если процесс генетической дифференциации продолжается достаточно долго: например, когда популяции в течение неограниченно длительного времени обитают на изолированных островах. Однако вторая стадия заметно убыстряет процесс видообразования вследствие того, что естественный отбор непосредственно способствует развитию репродуктивной изоляции.

## Географическое видообразование

Описанная выше общая модель видообразования может реализовываться в природных условиях различными способами, которые относятся к двум основным типам, а именно к географическому видообразованию и скачкообразному (квантовому) видообразованию. При *географическом видообразовании* первая стадия процесса осуществляется в результате географической разобщенности популяций. Области обитания наземных животных могут быть разделены водными преградами (реками, озерами и океанами), горами, пустынями и любыми другими типами ландшафтов, не доступных для представителей данного вида. Пресноводные организмы географически изолированы, если они населяют различные речные системы или несвязанные между собой озера. Области обитания морских организмов могут быть разделены сушей, водными пространствами с глубиной больше или меньше той, которая необходима для данного вида, или водами с иной соленостью.

Под действием естественного отбора географически изолированные популяции приспосабливаются к местным условиям и возникает генетическая дифференциация. Определенную роль в становлении генетической дифференциации может играть и дрейф генов, в особенности когда популяции малы или происходят от небольшого числа особей. Если популяции остаются географически разделенными достаточно долго, то могут появиться зачатки репродуктивной изоляции, в частности в форме постзиготических РИМ. Такие популяции находятся на первой стадии процесса видообразования.

Вторая стадия видообразования начинается, когда ранее изолированные популяции вступают в контакт по крайней мере на некоторой части их области обитания. Это может произойти, например, в результате топографических изменений земной поверхности, экологических изменений, приводящих к тому, что какая-то территория становится пригодной для обитания данного вида, или при миграции членов одной популяции в область обитания другой. При этом могут происходить скрещивания между представителями разных популяций. В зависимости от совершенства возникающих ранее механизмов репродуктивной изоляции и степени гибридизации две популяции могут либо слиться, образовав единый генофонд, либо дать начало двум отдельным видам, между которыми появляются новые (презиготические) РИМ.

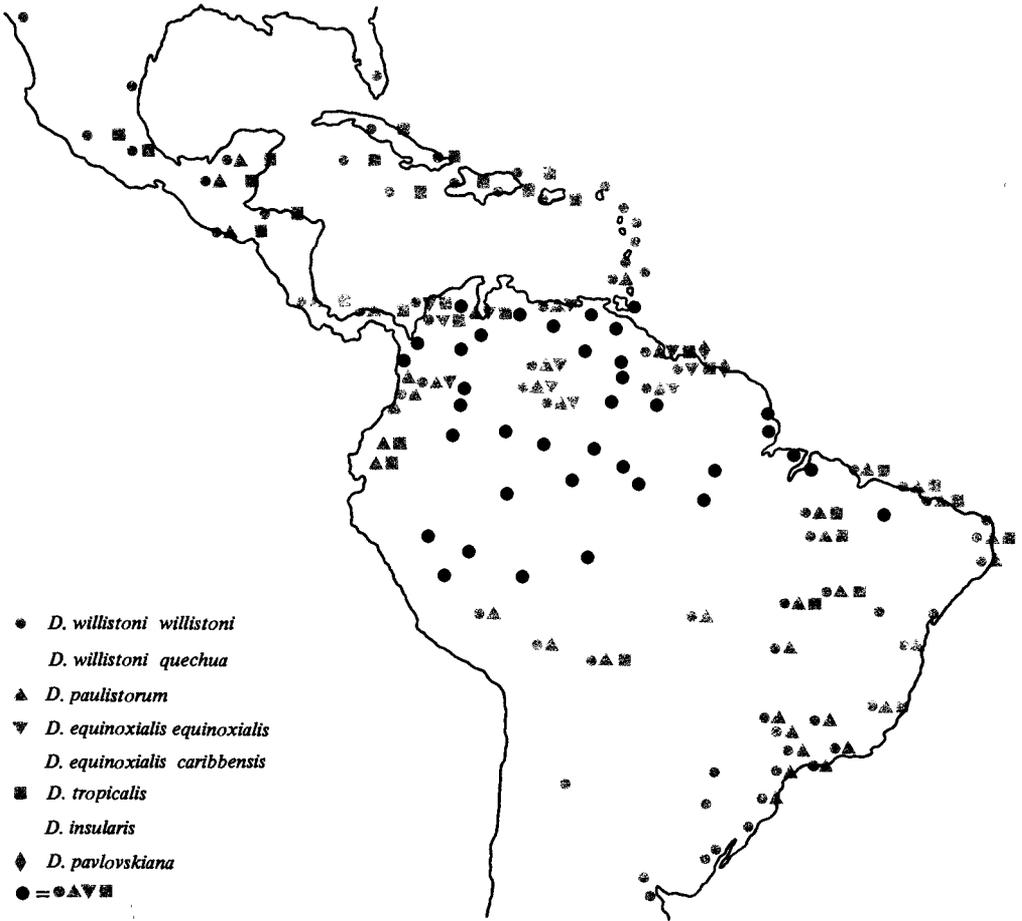


Рис. 26.4. Географическое распространение шести близкородственных видов группы *Drosophila willistoni*. Каждый из видов, *D. willistoni* и *D. equinoxialis*, состоит из двух подвидов. Эти подвиды представляют собой группы популяций, находящихся на первой стадии географического видообразования.

Две стадии процесса географического видообразования можно проиллюстрировать на примере группы близкородственных видов дрозофилы, обитающих в Центральной и Южной Америке (рис. 26.4). Эта группа, имеющая общее название *Drosophila willistoni*, состоит из 15 видов, шесть из которых представляют собой *виды-двойники*, т.е. виды, практически неразличимые по морфологическим признакам. Один из этих видов-двойников, собственно *D. willistoni*, включает два подвида: *D. w. quechua*, который обитает в Южной Америке западнее Анд, и *D. w. willistoni*, обитающий восточнее Анд. Между ними существует некоторая репродуктивная изоляция, проявляющаяся в определенной форме стерильности гибридов: при лабораторных скрещиваниях представителей этих двух подвигов результаты зависят от того, к какому подвиду принадлежат самец и самка. При скрещивании самок *D. w. willistoni* с самцами *D. w. quechua* самки и самцы в потомстве плодовиты. В реци-

прокном скрещивании самки в потомстве плодовиты, а самцы стерильны. Если бы эти два подвида вступили в контакт в природных условиях, то естественный отбор действовал бы в пользу возникновения презиготических РИМ, поскольку все гибридные самцы в потомстве от скрещиваний между самками *D. w. quechua* и самцами *D. w. willistoni* стерильны. Иными словами, эти два подвида представляют собой две группы популяций, находящихся на первой стадии географического видообразования.

На первой стадии видообразования находится и другая совокупность популяций той же группы видов. *D. equinoxialis* включает два географически разделенных подвида: *D. e. equinoxialis*, обитающий в Южной Америке, и *D. e. caribbensis*, населяющий Центральную Америку и Карибские острова. При лабораторных скрещиваниях между представителями этих подвидов независимо от того, к каким подвидам принадлежит самка и самец, гибридные самки всегда плодовиты, а самцы — всегда стерильны. Таким образом, степень репродуктивной изоляции между этими двумя подвидами *D. equinoxialis* несколько больше, чем между подвидами *D. willistoni*, рассмотренными выше. Естественный отбор в пользу презиготических РИМ у *D. equinoxialis* был бы сильнее, чем у *D. willistoni*, поскольку при скрещиваниях между подвидами *D. equinoxialis* все самцы стерильны независимо от направления скрещивания.

Подчеркнем, что в обоих случаях между рассматриваемыми подвидами не существует изоляции, обусловленной презиготическими РИМ. Следовательно, становление репродуктивной изоляции между этими группами популяций еще далеко не завершено, и, значит, они не могут считаться самостоятельными видами.

Вторую стадию процесса видообразования можно проиллюстрировать на примере другого вида группы *D. willistoni*. *Drosophila paulistorum* — это вид, состоящий из шести полувидов, т.е. видов, находящихся в стадии становления, два или три из которых во многих частях ареала существуют симпатрически. При скрещиваниях между представителями этих полувидов обнаруживается гибридная стерильность того же типа, что и в случае *D. equinoxialis*, — гибридные самки плодовиты, а самцы стерильны. Однако два или три полувида вошли в контакт во многих местах ареала, и здесь прошла вторая стадия процесса видообразования, которая и привела к возникновению полной или почти полной этологической изоляции. Когда в лабораторных условиях самок и самцов различных полувидов помещают вместе, результаты эксперимента зависят от того, из какой части ареала взяты мухи. Если представители обоих полувидов происходят из одной местности, то наблюдаются лишь *гомогамные* скрещивания (т.е. скрещивания между представителями одного и того же полувида); когда же мухи происходят из разных частей ареала, то наряду с *гомогамными* скрещиваниями наблюдаются и *гетерогамные* (т.е. скрещивания между представителями разных полувидов). Это означает, что этологическая изоляция еще не вполне завершена. Таким образом, *D. paulistorum* служит замечательным примером действия естественного отбора на второй стадии видообразования: репродуктивная изоляция между полувидами уже полностью осуществлена в тех частях ареала, где эти полувиды являются симпатрическими, но она завершена еще не везде, так как гены, ответственные за изоляцию, пока не распространились по всему ареалу вида.

## Квантовое видообразование

При географическом видообразовании первая стадия сопровождается генетической дивергенцией географически разобнесенных популяций. Возникновение постзиготических РИМ в качестве побочного результата генетической дивергенции требует обычно очень продолжительного времени: тысяч, возможно, даже миллионов поколений. Однако существуют и другие способы видообразования, при которых первая стадия и развитие постзиготических РИМ протекают в течение относительно небольших промежутков времени. Видообразование такого ускоренного (особенно на первой стадии) типа принято называть *квантовым видообразованием* (синонимы: быстрое, скачкообразное или сальтационное видообразование).

Одна из форм квантового видообразования — это полиплодия, т.е. увеличение числа гаплоидных наборов хромосом в кариотипе (см. гл. 21). Полиплоидные особи могут возникать всего лишь за одно или несколько поколений. Полиплоидные популяции репродуктивно изолированы от вида, из которого они произошли, и, таким образом, представляют собой самостоятельный новый вид. При полиплоидии пересечение потока генов, необходимое для первой стадии видообразования, обусловлено не географической разделенностью популяций, а определенными цитологическими нарушениями. Для становления репродуктивной изоляции в форме гибридной стерильности не требуется многих поколений: она возникает сразу же в силу несбалансированности хромосомных наборов гибридных особей. Если диплоидная и образовавшаяся из нее полиплоидная популяция растений произрастают поблизости друг от друга и между ними происходит гибридизация, то естественный отбор будет благоприятствовать формированию презиготических изолирующих механизмов (вторая стадия видообразования), предотвращающих перекрестное опыление и напрасную трату гамет. Примеры полиплоидных видов приведены в гл. 21.

У растений известны некоторые типы квантового видообразования, отличные от полиплоидии. Квантовое видообразование характерно для двух диплоидных видов *Clarkia biloba* и *C. lingulata*, изученных Харланом Льюисом. Оба этих вида произрастают в Калифорнии, но *C. lingulata* обладает узким ареалом и обнаружен лишь в двух районах в центральной Сьерра-Неваде, на южной окраине ареала *C. biloba*. Оба вида — растения перекрестноопыляющиеся, хотя способные и к самоопылению; они очень сходны по морфологии, если не считать некоторых различий в форме лепестков. Однако хромосомные наборы этих видов различаются по одной транслокации, нескольким парацентрическим инверсиям, и, кроме того, в хромосомном наборе *C. lingulata* имеется добавочная хромосома, гомологичная частям двух хромосом *C. biloba*. Вид с узким ареалом *C. lingulata* произошел от *C. biloba* в результате серии быстро следовавших друг за другом событий, которые привели к существенной перестройке хромосомного набора. Особи, гетерозиготные по таким хромосомным перестройкам, как транслокации, слияния и разделения, обладают пониженной плодовитостью. Таким образом, первая стадия видообразования может осуществляться путем хромосомных перестроек без какой-либо значительной дифференциации аллелей. Самоопыление способствует распространению таких пере-

строек в популяции. Как только в результате хромосомных перестроек часть популяции становится в какой-то мере репродуктивно изолированной от остальной популяции, естественный отбор начинает благоприятствовать развитию дополнительных РИМ.

Быстрое видообразование, обусловленное хромосомными перестройками, известно и у некоторых животных, например у австралийских кузнечиков *Moraba scurra* и *M. viatica*, изучавшихся Уайтом. Обнаружены обитающие по соседству виды, находящиеся в стадии становления и различающиеся хромосомными транслокациями. Транслокации сначала закрепляются в малых колониях в результате генетического дрейфа. Если члены такой колонии обладают высокой приспособленностью, то они могут постепенно расширять область своего обитания и вытеснять исходный вид из какой-то части его ареала. В результате исходная и вновь возникшие популяции могут существовать на соседних территориях, гранича друг с другом. Самостоятельность таких популяций поддерживается благодаря тому, что образующиеся в зоне контакта межпопуляционные гибриды гетерозиготны по транслокациям и потому обладают пониженной приспособленностью. Таким образом, первая стадия видообразования быстро завершается и естественный отбор начинает благоприятствовать развитию дополнительных РИМ (вторая стадия видообразования). По-видимому, видообразование такого типа довольно широко распространено в некоторых группах животных, в частности у грызунов, ведущих подземный малоподвижный образ жизни.

## Генетическая дифференциация в процессе видообразования

Открытие генетического кода белков и разработка метода электрофореза в гелях дали возможность количественно оценивать генетические изменения, происходящие в процессе видообразования. Однако еще до того, как этот метод получил распространение, существовали данные, свидетельствующие о том, что число аллельных замен в процессе видообразования может быть весьма велико, поскольку было известно, что даже близкородственные виды в генетическом отношении сильно различаются. Например, Эрвин Баур скрещивал два вида львиного зева *Antirrhinum majus* и *A. molle*, дающие плодовые гибриды. В поколении  $F_2$  наблюдалась значительная фенотипическая изменчивость. Для большинства растений были характерны различные комбинации родительских признаков, однако у некоторых обнаруживались признаки, отсутствовавшие у обоих родительских видов, но встречающиеся у растений других видов того же или близких родов. Баур установил, что существует более сотни генетических различий между *A. majus* и *A. molle*. Однако определить, какую роль в генотипе составляют гены, по которым различаются эти два вида, было невозможно, поскольку методы классической менделевской генетики не позволяют оценить число генов, общих для обоих видов.

Степень генетической дифференциации двух популяций можно оценить, изучив в каждой из них некоторый набор случайно выбранных белков; при этом заранее не должно быть известно, различаются популяции по этим белкам или нет. Тогда гены, кодирующие эти белки,

образуют случайную выборку из всех структурных генов с точки зрения анализа межпопуляционных различий. Результаты, полученные при изучении небольшого числа локусов, могут быть затем экстраполированы на геном в целом.

Эффективным методом, позволяющим изучать изменчивость белков в природных популяциях и определять частоты генотипов и аллелей в популяциях, служит электрофорез в гелях (см. дополнение 22.1). Маса-тоши Ней предложил удобный способ оценки генетической дифференциации популяций по данным электрофореза (дополнение 26.1). При этом используются две величины: 1) *генетическое сходство*  $I$ , оценивающее долю структурных генов, которые идентичны в обеих популяциях, и 2) *генетическое расстояние* (или дистанция)  $D$  – оценка среднего числа замен аллелей в каждом локусе, произошедших за время раздельной эволюции двух популяций. Замены аллелей имеют место тогда, когда в результате мутаций аллели в отдельных локусах замещаются другими аллелями или когда сразу замещается целый набор аллелей. Этот метод учитывает то обстоятельство, что замены аллелей могут быть неполными: в какой-то части популяции «новый» аллель может вытеснить «старый», который тем не менее с большей или меньшей частотой продолжает присутствовать в популяции.

Генетическое сходство  $I$  может принимать значения от нуля (когда у сравниваемых популяций нет общих аллелей) до единицы (когда частоты всех аллелей одинаковы в обеих популяциях). Генетическое расстояние  $D$  варьирует от нуля (когда нет никаких аллельных замен) до бесконечности; значения могут быть больше единицы, поскольку в процессе эволюции, протекающей в течение длительного времени, аллели в каждом локусе могут неоднократно полностью замещаться.

Величины  $I$  и  $D$  используются в качестве меры генетической дифференциации популяций в процессе видообразования. Рассмотрим сначала географическое видообразование. В качестве характерного примера видообразования этого типа приведем группу *Drosophila willistoni*, так как в данном случае хорошо прослеживаются обе стадии процесса. Эта группа видов была тщательно изучена посредством электрофореза. Результаты исследований суммированы в табл. 26.2, в которой выделено пять уровней эволюционной дивергенции. На первом уровне сравниваются популяции, обитающие раздельно, но при этом не имеющие какой бы то ни было репродуктивной изоляции. Генетическое сходство равно 0,970, т.е. популяции имеют между собой очень много общего.

На втором уровне сравниваются различные подвиды, например, *D. w. willistoni* с *D. w. quechua* и *D. e. equinoxialis* с *D. e. caribbensis*. Эти популяции находятся на первой стадии процесса видообразования: действуют постзиготические РИМ, проявляющиеся в форме стерильности гибридов. Между указанными подвидами уже обнаруживается довольно значительная генетическая дифференциация:  $I = 0,795$ ,  $D = 0,230$ , т.е. в среднем в каждых 23 из 100 локусов произошли полные замены аллелей.

На третьем уровне эволюционной дивергенции в табл. 26.2 располагаются виды комплекса *D. paulistorum*, находящиеся в процессе становления. Это популяции, достигшие второй стадии видообразования; между ними наряду с постзиготическими РИМ существует и некоторая презиготическая изоляция. Из таблицы видно, что генетическая дифференциация в этом случае не превышает генетической дифференциации

**Таблица 26.2.** Генетическая дифференциация между популяциями группы *Drosophila willistoni*, находящимися на разных уровнях эволюционной дивергенции. Уровни 2 и 3 отвечают соответственно первой и второй стадиям географического видообразования. *I*—мера генетического сходства, *D*—генетическое расстояние. Числа соответствуют средним значениям и стандартным отклонениям для нескольких сравнений. (По *F. J. Ayala*, 1975, *Evol. Biol.*, 8, 1.)

Уровень сравнения	<i>I</i>	<i>D</i>
1. Локальные популяции	0,970 ± 0,006	0,031 ± 0,007
2. Подвиды	0,795 ± 0,013	0,230 ± 0,016
3. Виды и стадии становления	0,798 ± 0,026	0,226 ± 0,033
4. Виды-двойники	0,563 ± 0,023	0,581 ± 0,039
5. Морфологически различные виды	0,352 ± 0,023	1,056 ± 0,068

между популяциями, находящимися на первой стадии видообразования. Это означает, что вторая стадия видообразования не требует больших генетических изменений, что, по-видимому, и не должно вызывать удивления. На первой стадии видообразования репродуктивная изоляция возникает как побочный результат генетической дивергенции, и необходимо, чтобы между популяциями накопилось довольно много генетических различий, прежде чем сформируются постзиготические РИМ в качестве их побочного эффекта. Однако на второй стадии видообразования естественный отбор непосредственно действует в пользу презиготических РИМ. Поэтому для осуществления второй стадии видообразования достаточно, чтобы популяции различались всего лишь по нескольким генам, например по генам, влияющим на брачное поведение мух.

На четвертом уровне табл. 26.2 сравниваются виды-двойники, такие, как *D. willistoni* и *D. equinoxialis*. Несмотря на морфологическое сходство, генетически эти виды совершенно различны: в среднем на каждые 100 локусов приходится примерно 58 аллельных замен. Виды—это независимо эволюционирующие группы популяций. После того как процесс видообразования завершен, виды продолжают непрерывно генетически дивергировать. Результаты этого процесса постепенной дивергенции ясно видны также при сравнении морфологически различных видов группы *D. willistoni* (пятый уровень в табл. 26.2). В процессе независимой эволюции этих видов в каждом локусе произошло в среднем более одной замены аллелей.

С помощью метода электрофореза в последние годы были проведены сравнения популяций, находящихся на разных уровнях эволюционной дивергенции, для многих различных организмов. Эволюция—это сложный процесс, течение которого определяется как внешними условиями, так и природой самих организмов, поэтому степень генетической дифференциации популяций, находящихся на одном и том же уровне эволюционной дивергенции, может быть различной в зависимости от места, времени и особенностей самих организмов. Результаты электрофоретических исследований подтверждают существование такой изменчивости, однако при этом выявляются и некоторые общие закономерности (табл. 26.3). За немногими исключениями, генетическое расстояние между популяциями, находящимися как на первой, так и на второй стадиях видообразования, составляет в среднем около 0,20 (в большинстве случаев эта величина принимает значения от 0,16 до 0,30) у столь раз-

**Таблица 26.3.** Генетическая дифференциация на разных стадиях эволюционной дивергенции в некоторых группах организмов. Первое число в каждой строке — среднее значение генетического сходства, второе (в скобках) — среднее генетическое расстояние. (Расчеты основаны на данных *F. J. Ayala*, 1975, *Evol. Biol.*, **8**, 1.)

Организмы	I(D)			
	Локальные популяции	Подвиды	Виды в стадии становления	Виды и близкородственные роды
Дрозофила	0,987 (0,013)	0,851 (0,163)	0,788 (0,239)	0,381 (1,066)
Другие беспозвоночные	0,985 (0,016)	—	—	0,465 (0,878)
Рыбы	0,980 (0,020)	0,850 (0,163)	—	0,531 (0,760)
Саламандры	0,984 (0,017)	0,836 (0,181)	—	0,520 (0,742)
Пресмыкающиеся	0,949 (0,053)	0,738 (0,306)	—	0,437 (0,988)
Млекопитающие	0,944 (0,058)	0,793 (0,232)	0,769 (0,263)	0,620 (0,559)
Растения	0,966 (0,035)	—	—	0,510 (0,808)

ных животных, как насекомые, рыбы, земноводные, пресмыкающиеся и млекопитающие. Эти результаты согласуются с выводами, сделанными на основе изучения группы *Drosophila willistoni*: на первой стадии процесса географического видообразования необходима довольно значительная генетическая дифференциация (порядка 20 аллельных замен на каждые 100 локусов), тогда как для второй стадии этого процесса дополнительно требуются лишь небольшие генетические изменения.

Сколь велики генетические изменения при квантовом видообразовании? Ясно, что в случаях, когда новые виды возникают посредством полиплоидии, не требуется никаких генетических изменений, кроме дупликации хромосом: в генофонде нового вида помимо аллелей родительского вида нет никаких иных аллелей. Однако, поскольку большинство полиплоидных видов берет начало от какой-то одной особи родительского вида, генетическая изменчивость у нового вида вначале намного меньше, чем у родительского, т. е. имеет место эффект основателя (см. гл. 23).

Другие типы квантового видообразования основаны на хромосомных перестройках, вызывающих частичную или полную стерильность гибридов. Как и в случае полиплоидии, при таких перестройках не обязательно изменяется аллельное содержание генофонда, однако генетическая изменчивость у нового вида часто оказывается меньше, чем у родительского, поскольку новый вид берет начало от одной или нескольких особей родительского. Следовательно, на первой стадии видообразования генетических изменений на уровне отдельных генов либо совсем нет, либо они невелики.

Что можно сказать о генетических изменениях на второй стадии квантового видообразования? Вторая стадия протекает одинаково как при географическом, так и при квантовом видообразовании. В обоих случаях у популяций уже существуют постзиготические РИМ и под действием естественного отбора развиваются презиготические механизмы изоляции. Если для осуществления второй стадии географического видообразования требуются генетические изменения лишь в малой доле генов, то это должно быть справедливо и для квантового видообразования. Результаты экспериментов подтверждают это предсказание

**Таблица 26.4.** Генетическая дифференциация при квантовом видообразовании. Между уже сформировавшимися видами или видами, находящимися в стадии становления посредством механизма квантового видообразования, генетическая дифференциация невелика

Сравниваемые популяции	I	D
<b>Растения</b>		
<i>Clarkia biloba</i> и <i>C. lingulata</i> <sup>1)</sup>	0,880	0,128
<i>Stephanomeria exigua</i> и <i>S. malheurenensis</i> <sup>2)</sup>	0,945	0,057
<b>Грызуны</b>		
<i>Spalax ehrenbergi</i> <sup>2)</sup>	0,978	0,022
<i>Thomomys talpoides</i> <sup>2)</sup>	0,925	0,078
<i>Proechimys guairae</i>	0,969	0,032
<i>Mus musculus</i> <sup>2)</sup>	0,992	0,008
<b>Насекомые</b>		
<i>Drosophila sylvestris</i> и <i>D. heteroneura</i> <sup>1)</sup>	0,939	0,063
<i>Culex pipiens pipiens</i> и <i>C. p. molestus</i> <sup>2)</sup>	0,942	0,060

<sup>1)</sup> Сравнение двух недавно возникших видов.  
<sup>2)</sup> Сравнение видов, находящихся в стадии становления, более точно – на второй стадии видообразования.

(табл. 26.4). В первой строке таблицы сравниваются популяции двух видов однолетних растений, *Clarkia biloba* и *C. lingulata*, рассмотренных выше в качестве примера квантового видообразования. Эти виды сохранили между собой очень много общего в генетическом отношении:  $I = 0,880$  и  $D = 0,128$ , т.е. за время отдельной эволюции обоих видов на каждые 100 локусов накопилось в среднем лишь около 13 аллельных замен.

Во второй строке таблицы сравниваются еще два вида однолетних растений – *Stephanomeria exigua* и *S. malheurenensis*; последний вид возник из первого совсем недавно. Лесли Готлиб показал, что исходная и новая популяции различаются лишь по одной хромосомной транслокации и по способу размножения: родительский вид размножается путем перекрестного опыления, а дочерний – путем самоопыления. Как и следовало ожидать, генетические различия между этими видами очень невелики и составляют около 6 аллельных замен на 100 локусов.

В третьей и четвертой строках табл. 26.4 объектом сравнений служат грызуны. Слепыши *Spalax ehrenbergi* представляют собой вид, состоящий из четырех популяций, которые различаются по числу хромосом в наборе (52, 54, 58 и 60). Эти популяции в основном являются аллопатрическими, хотя и вступают в контакт в узких зонах на границах своего распространения, где между ними происходит некоторая гибридизация. Различия в числе хромосом, возникшие в результате хромосомных слияний и разделений, создают эффективные постзиготические РИМ. Кроме того, между популяциями наблюдается некоторая этологическая изоляция; лабораторные эксперименты показали, что при спариваниях большим преимуществом пользуются особи одного и того

же хромосомного типа, хотя особи разных хромосомных типов внешне неразличимы. Эти четыре популяции, находящиеся на второй стадии квантового видообразования, в среднем очень близки между собой в генетическом отношении: за время их раздельной эволюции на каждые 100 локусов произошло около 2 аллельных замен.

Американские гоферы *Thomomys talpoides* представляют собой вид, состоящий более чем из восьми популяций, различающихся перестройками в хромосомных наборах. Число хромосом в наборе колеблется от 40 до 60. Они обитают на севере и северо-западе США и в соседних южных районах Канады. Так же как и в случае *Spalax*, популяции *Thomomys* — это в основном аллопатрические популяции, которые, однако, входят в контакт на периферии своих ареалов. У южноамериканских щетинистых крыс *Proechimys guairae* число хромосом колеблется между 46 и 62. Причина состоит в робертсоновских перестройках и других хромосомных мутациях. У обыкновенной домашней мыши нормальный набор состоит из 60 хромосом. Однако в Швейцарии, центральной Италии и на Сицилии обнаружены дикие популяции мышей с неперекрывающимися ареалами, у которых число хромосом варьирует от 22 до 28. Хромосомные перестройки препятствуют гибридизации таких грызунов в зонах контакта, хотя единичные гибридные особи могут возникать. Среднее генетическое расстояние между такими зарождающимися видами всегда очень мало.

В таблицу 26.4 включены два примера, относящиеся к насекомым. В первом случае это два вида, недавно сформировавшиеся на острове Гавайи. Эти виды — *Drosophila sylvestris* и *D. heteroneura* хорошо различимы морфологически и в значительной части своих ареалов симпатричны, что свидетельствует о завершенности второго этапа видообразования. Однако генетическая дифференциация очень мала, лишь чуть больше обнаруживаемой между локальными популяциями различных групп организмов (см. табл. 26.3).

Два подвида комаров, представленные в таблице 26.4, *Culex pipiens* и *C. p. molestus* дифференцировались уже в историческое время: *molestus* — это форма, отщепившаяся от *pipiens* и приспособившаяся к жизни в городских условиях. Личинки развиваются в сточных водах и в очистных отстойниках, пищей взрослых самок служит человеческая кровь. Представители этих двух зарождающихся видов не скрещиваются, поскольку их брачный полет происходит на разной высоте: самцы *molestus* летят у самой поверхности земли, а самцы *pipiens* — на высоте 2–3 м, на уровне листвы деревьев. Эта ситуация может служить наглядным примером возникновения механизмов презиготической изоляции (этологическая изоляция и изоляция по местообитанию) без предварительного возникновения постзиготической изоляции.

Таким образом, квантовое видообразование может происходить при наличии очень небольших изменений на уровне отдельных генов, т. е. ни на первой, ни на второй стадиях видообразования такого типа не требуется большого числа аллельных замен. Этот вывод согласуется с заключением, сделанным ранее относительно географического видообразования: на второй стадии, когда естественный отбор непосредственно способствует установлению презиготических РИМ, нет необходимости в значительных генетических изменениях.

## Дополнение 26.1. Генетическое сходство и генетическое расстояние

Метод электрофореза позволяет определить генотипические частоты, которые затем легко можно пересчитать в частоты аллелей. Пусть А и В — две различные популяции, а К — локус, в отношении которого популяции полиморфны по  $i$  различным аллелям. Обозначим частоты соответствующих аллелей в популяции А символами  $a_1, a_2, a_3$  и т.д., а в популяции В —  $b_1, b_2, b_3$  и т.д. Генетическое сходство между этими двумя популяциями по данному локусу оценивается величиной  $I_K$ , определяемой по формуле

$$I_K = \frac{\sum a_i b_i}{\sqrt{\sum a_i^2 \sum b_i^2}},$$

где символ  $\sum$  означает суммирование;  $a_i b_i$  представляет собой произведения  $a_1 b_1, a_2 b_2, a_3 b_3$  и т.д.;  $a_i^2$  означает  $a_1^2, a_2^2, a_3^2$  и т.д., а  $b_i^2$  —  $b_1^2, b_2^2, b_3^2$  и т.д. Формула для  $I_K$  задает вероятность того, что два аллеля, взятые из разных популяций, окажутся тождественными.

Рассмотрим простой пример. Предположим сначала, что обе популяции мономорфны по одному и тому же аллелю, т.е. он представлен с частотой, равной единице, в обеих популяциях. Тогда  $a_1 = 1$  и  $b_1 = 1$ ; следовательно,

$$I_K = \frac{1 \cdot 1}{\sqrt{1^2 \cdot 1^2}} = \frac{1}{1} = 1.$$

То обстоятельство, что  $I_K = 1$ , указывает на генетическую тождественность популяций в отношении этого локуса.

Предположим теперь, что обе популяции мономорфны, но по разным аллелям рассматриваемого локуса, так что  $a_1 = 1, b_1 = 0, a_2 = 0$  и  $b_2 = 1$ . Следовательно,

$$I_K = \frac{(1 \cdot 0) + (0 \cdot 1)}{\sqrt{(1^2 + 0^2)(0^2 + 1^2)}} = \frac{0 + 0}{\sqrt{1 \cdot 1}} = \frac{0}{1} = 0.$$

Это означает, что в отношении рассматриваемого локуса популяции не имеют между собой ничего общего.

Рассмотрим теперь случай, когда обе популяции полиморфны по двум аллелям, а соответствующие частоты равны:  $a_1 = 0,2, a_2 = 0,8 (a_1 + a_2 = 1)$  и  $b_1 = 0,7, b_2 = 0,3 (b_1 + b_2 = 1)$ . Тогда

$$I_K = \frac{(0,2 \cdot 0,7) + (0,8 \cdot 0,3)}{\sqrt{(0,2^2 + 0,8^2)(0,7^2 + 0,3^2)}} = \frac{0,14 + 0,24}{\sqrt{0,68 \cdot 0,58}} = 0,605.$$

Значение  $I_K$  лежит между нулем и единицей, как и следовало ожидать, поскольку обе популяции содержат одни и те же аллели, но с разными частотами.

Для оценки степени генетической дифференциации двух популяций необходимо знать частоты аллелей нескольких локусов. Пусть  $I_{ab} = \sum a_i b_i, I_a = \sum a_i^2$ , и  $I_b = \sum b_i^2$ . Тогда генетическое сходство ( $I$ ) и генетическое расстояние ( $D$ ) между двумя популяциями можно оценить по формулам, которые предложил М. Ней:

$$I = \frac{I_{ab}}{\sqrt{I_a I_b}}; \quad D = -\ln I.$$

Предположим, что три рассмотренных выше примера описывают различия между двумя популяциями по трем различным локусам. Тогда

$$I_{ab} = \frac{1 + 0 + 0,38}{3} = 0,460,$$

$$I_a = \frac{1 + 1 + 0,68}{3} = 0,893,$$

$$I_b = \frac{1 + 1 + 0,58}{3} = 0,860.$$

Следовательно,

$$I = \frac{0,460}{\sqrt{0,893 \cdot 0,860}} = 0,525$$

и  $D = -\ln 0,525 = 0,644$ .

Это означает, что за время раздельной эволюции двух популяций в каждых 100 локусах в среднем произошло 64,4 аллельной замены (0,64 замены на один локус). Чтобы с приемлемой точностью оценить генетическую дифференциацию

двух популяций, необходимо использовать более трех локусов, но трех локусов достаточно, чтобы понять, каким образом рассчитываются значения генетического сходства и генетического расстояния.

## Генетические изменения и филогения: гибридизация ДНК

Виды – это репродуктивно изолированные единицы, эволюционирующие поэтому независимо друг от друга. В силу такой независимой эволюции виды с течением времени, вероятно, должны все более расходиться между собой в генетическом отношении. В начале этой главы отмечалось, что степень генетических различий, достигнутых между отдельными ветвями филогенетического древа, может служить мерой генетической дифференциации существующих ныне видов. Более того, по степени генетической дифференциации различных видов можно восстановить само филогенетическое древо, если оно не известно. Это возможно потому, что эволюция – процесс постепенный, и, следовательно, у генетически сходных видов их общий предок скорее всего существовал и в менее отдаленном прошлом, чем у видов, более сильно различающихся в генетическом отношении.

Степень генетической дифференциации между видами можно оценить либо прямым путем, исследуя нуклеотидные последовательности генов, либо косвенным образом, определяя аминокислотные последовательности белков, кодируемых структурными генами. Существуют и некоторые другие методы, позволяющие оценить накопившиеся в процессе эволюции генетические изменения: гибридизация ДНК, электрофорез, иммунологический анализ.

Метод, позволяющий оценить степень общего сходства ДНК у различных организмов, – это гибридизация ДНК. «Расплавленная» (т.е. диссоциированная) ДНК, меченная радиоактивными изотопами, после фракционирования может взаимодействовать с ДНК другого вида. Гомологичные последовательности при этом гибридизуются с образованием двухцепочечных комплексов (дуплексов). Количество прореагировавшей таким образом ДНК позволяет оценить долю гомологичных участков в молекулах ДНК сравниваемых видов. Обычно при этом сперва удаляются фракции высокоповторяющейся ДНК, так что сравнивают лишь уникальные последовательности.

Последовательности, образующие дуплексы, не обязательно комплементарны по всем нуклеотидам. Долю некомплементарных пар нуклеотидов в межвидовых дуплексах ДНК можно определить по скорости разделения цепей ДНК в дуплексах при повышении температуры. Для этого используется величина  $T_s$ , характеризующая термостабильность ДНК. Она представляет собой температуру, при которой диссоциирует 50% двухцепочечной ДНК (рис. 26.5). Разность ( $\Delta T_s$ ) между значениями  $T_s$  гибридных и контрольных молекул ДНК, равная  $1^\circ\text{C}$ , соответствует примерно 1% некомплементарных пар нуклеотидов. Результаты, полученные при сравнении ДНК различных приматов с ДНК человека и зе-

Рис. 26.5. Термоста- бильность гибридных дуплексов ДНК, в которых одна цепь происходит из ДНК *Drosophila melanogaster*, а другая — из ДНК вида, обозначенного на графике. Температура плавления негибридной ДНК равна 78°C, гибридной ДНК *D. melanogaster*/*D. simulans* — 75°C, а гибридной ДНК *D. melanogaster*/*D. funebris* — 65°C. Поскольку  $\Delta T_m$ , равная 1°C, соответствует примерно 1% некомплементарных нуклеотидных пар, доля нуклеотидных пар, по которым различаются ДНК *D. melanogaster* и *D. simulans*, составляет примерно 3%, а соответствующая величина для *D. melanogaster* и *D. funebris* — 13%. (По С. D. Laird, В. J. McCarty, 1968, Genetics, 60, 303.)

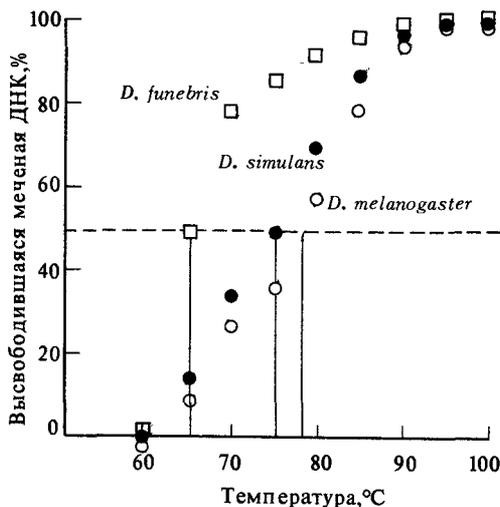


Таблица 26.5. Доля (%) нуклеотидных различий между ДНК различных приматов и ДНК человека и зеленой мартышки. (По D. E. Kohne, J. A. Chiscon, B. H. Hoyer, 1972, J. Human Evol., 1, 627.)

Вид	ДНК	
	человека	зеленой мартышки
Человек	0	9,6
Шимпанзе	2,4	9,6
Гиббон	5,3	9,6
Зеленая мартышка	9,5	0
Макак-резус	—	3,5
Капуцин	15,8	16,5
Галаго	42,0	42,0

ленной мартышки (табл. 26.5), дают возможность оценить долю нуклеотидных пар, в которых в процессе эволюции приматов произошли замены оснований (рис. 26.6).

## Филогении аминокислотных последовательностей

Цитохром *c* — это белок, принимающий участие в процессах клеточного дыхания; он обнаружен в митохондриях животных и растений. Последовательности аминокислот в цитохроме *c* человека, макака-резуса

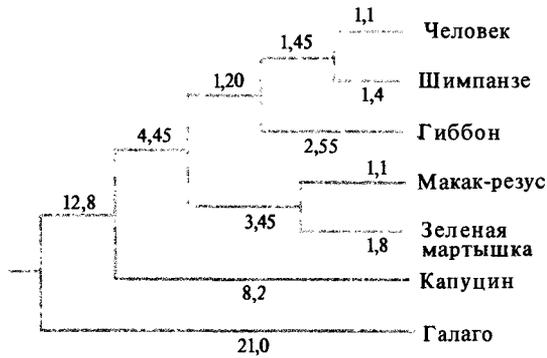


Рис. 26.6. Филогения некоторых видов приматов, основанная на данных по термостабильности гибридных дуплексов ДНК. Числа указывают процентную долю нуклеотидных замен в соответствующих ветвях филогенетического древа. (По D. E. Kohne, J. A. Chiscon, B. H. Hoyer, 1972, J. Human Evol., 1, 627.)

	1-8	9	10		20
Человек	—	Gly-Asp-Val-Glu-Lys-Gly-Lys-Lys-Ile-Phe-Ile-Met			
Макак-резус	—	Gly-Asp-Val-Glu-Lys-Gly-Lys-Lys-Ile-Phe-Ile-Met			
Лошадь	—	Gly-Asp-Val-Glu-Lys-Gly-Lys-Lys-Ile-Phe-			

21		30		40
Lys-Cys-Ser-Gln-Cys-His-Thr-Val-Glu-Lys-Gly-Gly-Lys-His-Lys-Thr-Gly-Pro-Asn-Leu-				
Lys-Cys-Ser-Gln-Cys-His-Thr-Val-Glu-Lys-Gly-Gly-Lys-His-Lys-Thr-Gly-Pro-Asn-Leu-				
Lys-Cys-				

41		50		60
His-Gly-Leu-Phe-Gly-Arg-Lys-Thr-Gly-Gln-Ala-Pro-Gly-Tyr-Ser-Tyr-Thr-Ala-Ala-Asn-				
His-Gly-Leu-Phe-Gly-Arg-Lys-Thr-Gly-Gln-Ala-Pro-Gly-Tyr-Ser-Tyr-Thr-Ala-Ala-Asn-				
His-Gly-Leu-Phe-Gly-Arg-Lys-Thr-Gly-Gln-Ala-Pro-Gly-				

61		70		80
Lys-Asn-Lys-Gly-Ile-Trp-Gly-Glu-Asp-Thr-Leu-Met-Glu-Tyr-Leu-Glu-Asn-Pro-Lys-				
Lys-Asn-Lys-Gly-Ile-Thr-Trp-Gly-Glu-Asp-Thr-Leu-Met-Glu-Tyr-Leu-Glu-Asn-Pro-Lys-				
Lys-Asn-Lys-Gly-Ile-Thr-Trp-Glu-Thr-Leu-Met-Glu-Tyr-Leu-Glu-Asn-Pro-Lys-				

81		90		100
Lys-Tyr-Ile-Pro-Gly-Thr-Lys-Met-Ile-Phe-Val-Gly-Ile-Lys-Lys-Lys-Glu-Glu-Arg-Ala-				
Lys-Tyr-Ile-Pro-Gly-Thr-Lys-Met-Ile-Phe-Val-Gly-Ile-Lys-Lys-Lys-Glu-Glu-Arg-Ala-				
Lys-Tyr-Ile-Pro-Gly-Thr-Lys-Met-Ile-Phe-Gly-Ile-Lys-Lys-Lys-Glu-Arg-				

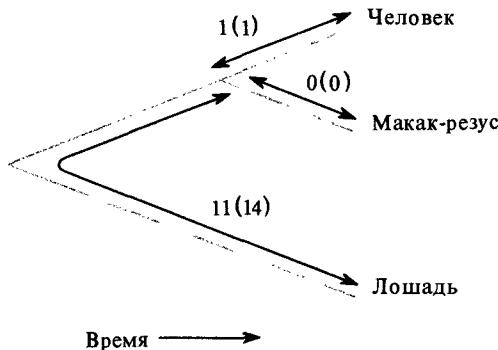
101		110	112
Asp-Leu-Ile-Ala-Tyr-Leu-Lys-Lys-Ala-Thr-Asn-Glu			
Asp-Leu-Ile-Ala-Tyr-Leu-Lys-Lys-Ala-Thr-Asn-Glu			
Asp-Leu-Ile-Ala-Tyr-Leu-Lys-Lys-Ala-Thr-Asn-Glu			

Рис. 26.7. Первичная структура цитохрома с у человека, макака-резуса и лошади. У этих видов цитохром с состоит из 104 аминокислот (положения 9-112; аминокислоты в положениях 1-8 имеются у бактерий, пшеницы и других организмов, но не у млекопитающих). Различия в аминокислотных последовательностях цитохрома с этих трех видов выделены цветом (см. табл. 26.6).

**Таблица 26.6.** Число различий в аминокислотных последовательностях (выше диагонали) молекул цитохрома *c* у человека, макака-резуса и лошади и число минимально необходимых для этого замен нуклеотидов в ДНК (под диагональю). Цитохром *c* этих организмов состоит из 104 аминокислот (см. рис. 26.7)

	Человек	Макак-резус	Лошадь
Человек	—	1	12
Макак-резус	1	—	11
Лошадь	15	14	—

и лошади представлены на рис. 26.7. У человека в положении 66 в молекуле цитохрома *c* находится изолейцин, а у макака-резуса и лошади — треонин. Цитохромы *c* человека и макака-резуса во всех остальных 103 положениях имеют одинаковые аминокислоты, однако они отличаются от цитохрома *c* лошади по 11 аминокислотам (табл. 26.6). Известно, что эволюционные родословные человека и макака-резуса дивергировали уже после того, как общая для них ветвь отщепилась от эволюционной линии, к которой принадлежит лошадь. Числа аминокислотных замен, происшедших в различных ветвях филогенетического дерева, приведены на рис. 26.8. Знание генетического кода (см. табл. 12.1) дает возможность рассчитать минимальное число нуклеотидных замен, необходимое для превращения кодона, определяющего одну аминокислоту, в кодон для другой аминокислоты. У человека и макака-резуса в положении 19 молекулы цитохрома *c* находится изолейцин, а у лошади — валин. Изолейцину соответствуют три кодона: AUU, AUC и AUA, тогда как для валина существуют четыре кодона GUU, GUC, GUA и GUG. Таким образом, одной нуклеотидной замены (A на G в первом положении кодона) достаточно, чтобы кодон, отвечающий изолейцину, превратился в кодон для валина. В цитохромах *c* человека и макака-резуса в положении 20 находится метионин (кодон AUG), а в цитохроме *c* лошади в том же положении содержится глутамин (кодона CAA и CAG). Следовательно, чтобы превратить кодон метионина в кодон глутамина,



**Рис. 26.8.** Анагенетические изменения в эволюции цитохрома *c* человека, макака-резуса и лошади. Цифры указывают количество аминокислотных замен (в скобках — минимальное число нуклеотидных замен) в каждой ветви филогении.

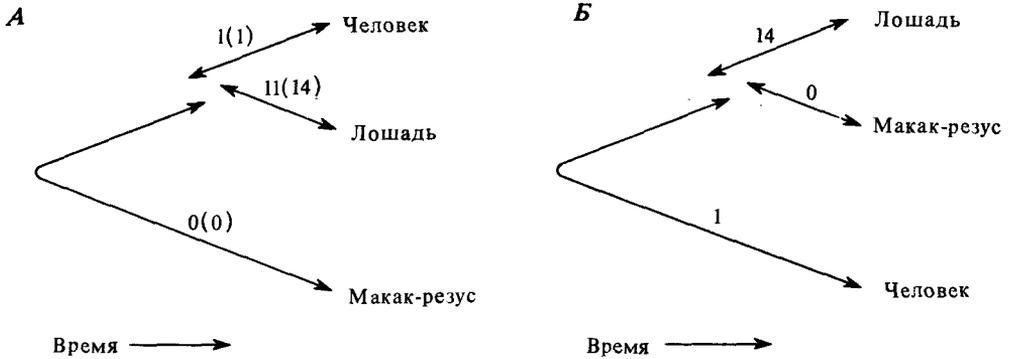


Рис. 26.9. Две теоретически допустимые филогении человека, макака-резуса и лошади. Числа аминокислотных и нуклеотидных (в скобках) замен, которые должны были произойти в каждой ветви эволюции, чтобы в последовательности цитохрома *c* возникли существующие различия, указывают на то, что эти гипотетические филогении вряд ли отвечают действительности.

требуются по меньшей мере две нуклеотидные замены (в первом и втором положениях кодона). Минимальные значения числа нуклеотидных замен, необходимых для того, чтобы обеспечить различия в аминокислотном составе молекул цитохрома *c* человека, макака-резуса и лошади, представлены в табл. 26.6 (ниже диагонали).

Предположим теперь, что нам ничего неизвестно о филогениях человека, макака-резуса и лошади. Данные, приведенные в табл. 26.6, свидетельствуют о том, что конфигурация филогенетического дерева, изображенная на рис. 26.8, наиболее вероятна. Эволюция в целом — это процесс постепенного накопления изменений. Таким образом, виды, генетически более сходные между собой, как правило, имеют общего предка в менее отдаленном прошлом, чем генетически более различающиеся виды. На рис. 26.9 изображены два теоретически возможных варианта филогений человека, макака-резуса и лошади; указаны также минимальные числа нуклеотидных замен, необходимых для образования каждой ветви. Ясно, что оба этих варианта крайне маловероятны, даже если судить о филогениях, лишь исходя из информации об аминокислотных последовательностях молекул цитохрома *c*.

В табл. 26.7 приведены значения минимального числа нуклеотидных замен, которыми можно объяснить различия между аминокислотными последовательностями в молекулах цитохрома *c* у 20 различных организмов. На рис. 26.7 изображено филогенетическое дерево для этих организмов, построенное на основе данных, представленных в табл. 26.7. Для каждой ветви дерева указано минимально необходимое число нуклеотидных замен. В большинстве случаев это дробные числа. Ясно, что в действительности число нуклеотидных замен всегда целое. Однако на рис. 26.7 указаны числа, наилучшим образом согласующиеся с цифрами, приведенными в табл. 26.7.

Филогенетические отношения, изображенные на рис. 26.10, в целом очень хорошо соответствуют филогениям, построенным на основе палеонтологических и других источников. Однако существуют и несовпадения. Например, на схеме, представленной на рис. 26.10, куры состоят с пингвинами в более тесном родстве, чем с утками и голубями, а ветвь

**Таблица 26.7.** Минимальные значения числа нуклеотидных замен в генах, кодирующих цитохрома *c* у 20 организмов. (По *W.M. Fitch, E. Margoliash, 1967, Science, 155, 279.*)

Организм	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
1. Человек	—	1	13	17 <sup>1)</sup>	16	13	12	12	17	16	18	18	19	20	31	33	36	63	56	66	
2. Макак-резус	—	—	12	16 <sup>1)</sup>	15	12	11	13	16	15	17	17	18	21	32	32	35	62	57	65	
3. Собака	—	—	—	10	8	4	6	7	12	12	14	14	13	30	29	24	28	64	61	66	
4. Лошадь	—	—	—	—	1	5	11	11	16	16	16	17	16	32	27	24	33	64	60	68	
5. Осел	—	—	—	—	—	4	10	12	15	15	15	16	15	31	26	25	32	64	59	67	
6. Свинья	—	—	—	—	—	—	6	7	13	13	13	14	13	30	25	26	31	64	59	67	
7. Кролик	—	—	—	—	—	—	—	7	10	8	11	11	11	25	26	23	29	62	59	67	
8. Кенгуру	—	—	—	—	—	—	—	—	14	14	15	13	14	30	27	26	31	66	58	68	
9. Утка	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	3	3	7	24	26	25	29	61	62	66	
10. Голубь	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	4	8	24	27	26	30	59	62	66	
11. Курица	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	8	28	26	31	61	62	66	
12. Пингвин	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8	28	27	28	30	62	65	
13. Черепаха	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	30	27	30	33	65	64	67	
14. Гремучая змея	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	38	40	41	61	61	69	
15. Тунец	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	34	41	72	66	69	
16. Муха	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16	58	63	65
17. Бабочка	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	59	60	61
18. Нейроспора	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	57	61
19. <i>Saccharomyces</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	41
20. <i>Candida</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

<sup>1)</sup> Указанные здесь различия между лошадью, с одной стороны, и человеком и макаком-резусом — с другой (16 и 17), больше различий, приведенных в табл. 26.6 (15 и 14). Две дополнительные замены нуклеотидов необходимы, чтобы включить все перечисленные в этой таблице виды в единое филогенетическое древо. Сравнение с другими видами показывает, что в предковой линии произошла нуклеотидная замена, затем компенсированная реципрокной заменой.

эволюционного древа, на концах которой находятся человек и обезьяна, отошла от ствола млекопитающих еще до того, как произошло разделение на плацентарных и сумчатых. Несмотря на эти ошибки, можно лишь удивляться, что изучение одного-единственного белка позволяет так хорошо восстановить филогенетические отношения между такими разными организмами, как те, которые представлены на рис. 26.10. Изучение аминокислотных последовательностей белков очень много дает для понимания эволюции.

Реконструкция филогений и оценка генетических различий по аминокислотным последовательностям белков основаны на предположении, что гены, кодирующие определенные белки, гомологичны, т. е. происходят от общего предка. Существует два типа гомологии между генами: ортологические и паралогические. *Ортологические гены* происходят от предкового гена, содержащегося в генотипе вида, из которого образовались сравниваемые виды. Эволюция ортологичных генов отражает, следовательно, эволюцию видов, в генофонде которых они присутствуют. Молекулы цитохрома *c* у 20 организмов, представленных в табл. 26.7, ортологичны, поскольку все они происходят от одного предкового гена, содержавшегося в генотипе вида, являющегося предком всех 20 сравниваемых организмов.

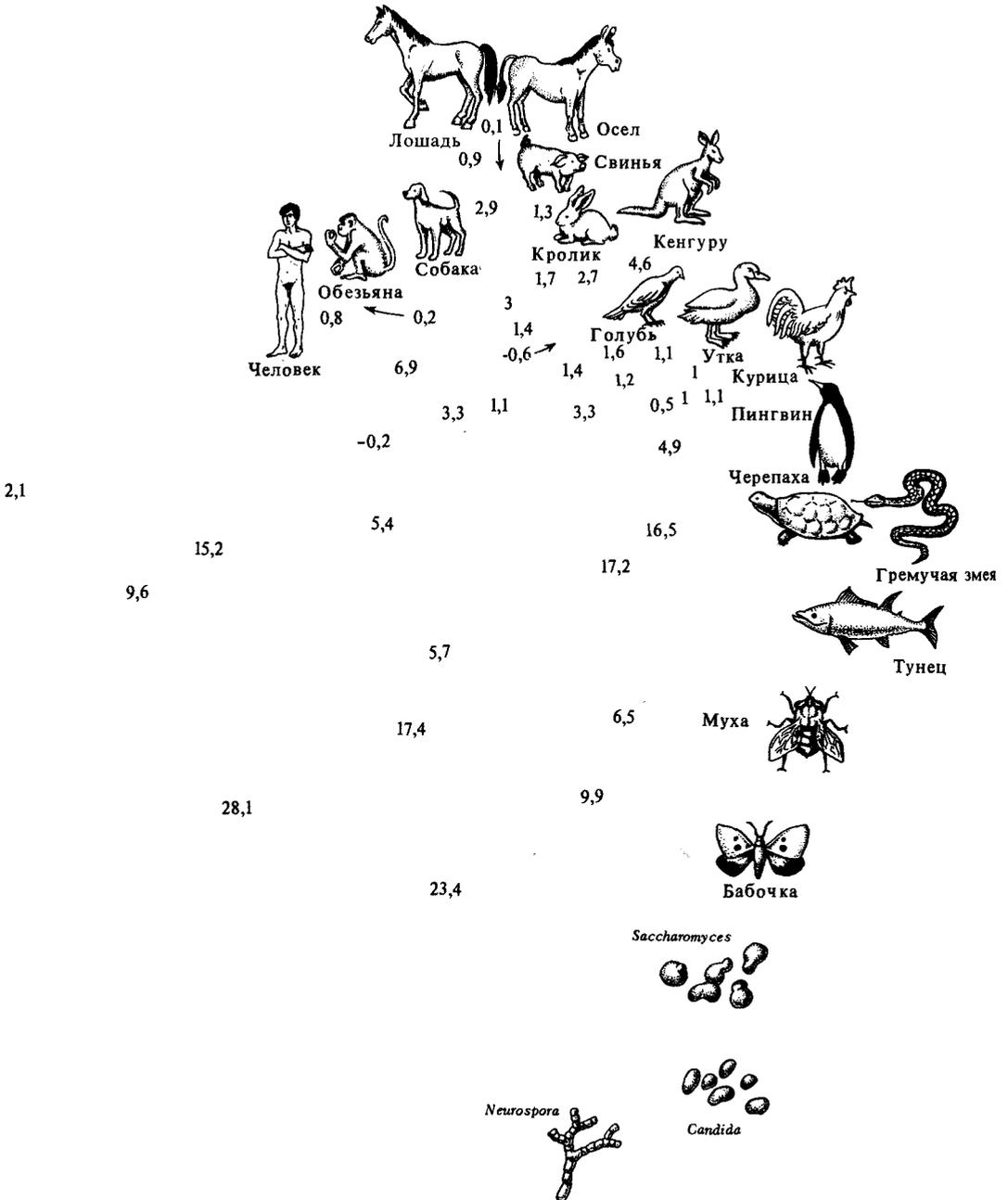


Рис. 26.10. Филогения 20 видов, построенная на основе различий в аминокислотных последовательностях цитохрома с. Эта филогения хорошо согласуется с эволюционными отношениями между указанными видами, известными из палеонтологических и других источников. Числа обозначают минимально необходимое число нуклеотидных замен в каждой ветви филогении. Хотя дробные числа нуклеотидных замен не имеют смысла, они лучше всего отвечают данным, приведенным в табл. 26.7. (По W.M. Fitch, E. Margoliash, 1967, Science, 155, 279.)

**Паралогичные гены**—это потомки дублированного предкового гена. Паралогичные гены, следовательно, эволюционируют в пределах одного и того же вида (а также параллельно у различных видов). Гены, кодирующие  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, и  $\delta$ -,  $\epsilon$ -,  $\zeta$ -цепи гемоглобина у человека, паралогичны. Эволюция паралогичных генов отражает изменения, накопившиеся с момента дубликации предкового гена. Гомологии между паралогичными генами позволяют построить филогении генов, т.е. проследить эволюционную историю дублированных генов в одной ветви филогенетического древа организмов. На рис. 21.13 изображена филогения дубликаций гена, давшего начало генам миоглобина и гемоглобина современного человека.

Молекулы цитохрома с эволюционировали очень медленно. У таких разных организмов, как человек, тутовый шелкопряд и нейроспора, значительная доля аминокислот в молекулах этого белка совпадает. Эво-

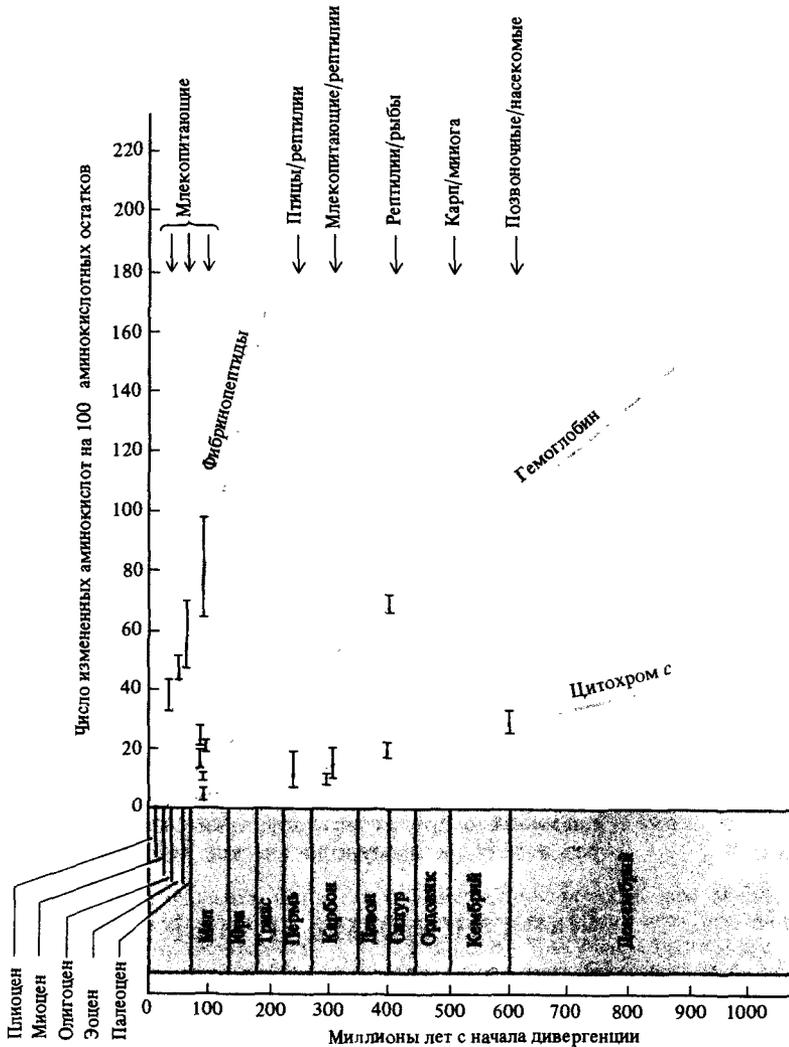


Рис. 26.11. Скорости молекулярной эволюции различных белков. (По R. E. Dickerson, 1971, J. Mol. Evol., 1, 26.)



Рис. 26.12. Филогения некоторых приматов, основанная на данных о различиях аминокислотных последовательностей 115 аминокислот карбоангидразы I. Указаны числа нуклеотидных замен, происшедших

в соответствующих ветвях эволюционного древа. (По R. E. Tashian et al. In: Molecular Antropology, ed. by M. Goodman and R. E. Tashian, Plenum Press, New York, 1976, p. 301.)

люционный консерватизм цитохрома *c* позволяет использовать его для анализа генетических различий между организмами, находящимися лишь в отдаленном родстве. Однако в силу того же эволюционного консерватизма цитохром *c* оказывается бесполезным при исследовании эволюционных изменений у близкородственных организмов, так как у них молекулы цитохрома *c* полностью или почти полностью идентичны. Например, у человека и шимпанзе первичная структура цитохрома *c* совершенно одинакова, хотя пути их эволюции разошлись 10–15 млн. лет назад. Цитохромы *c* человека и макака-резуса различаются только по одной аминокислоте, хотя общий предок этих организмов существовал 40–50 млн. лет назад.

Для разных белков характерны различные скорости эволюции. При анализе филогенетических различий между близкородственными организмами можно использовать аминокислотные последовательности быстро эволюционирующих белков, таких, как фибринопептиды млекопитающих (рис. 26.11). Карбоангидразы — это быстро эволюционирующие белки, играющие важную физиологическую роль при обратимой гидратации  $\text{CO}_2$ , а также в некоторых секреторных процессах. На рис. 26.12 изображено филогенетическое древо некоторых приматов, построенное на основе данных об аминокислотной последовательности карбоангидразы I с указанием минимально необходимого числа нуклеотидных замен в каждой ветви древа. Генетические изменения, происходящие в ходе эволюции близкородственных видов, можно изучать также с помощью других методов, таких, как гибридизация ДНК, электрофорез в гелях и иммунологические методы.

## Иммунология и электрофорез

В настоящее время частично или полностью установлены более 700 аминокислотных последовательностей различных белков. Эти данные несут много ценной информации о генетических изменениях, происхо-

**Таблица 26.8.** Иммунологические расстояния между некоторыми приматами Старого Света, рассчитанные по альбуминам. (Для расчетов использованы данные из работы *V. M. Sarich, A. C. Wilson, 1967, Science, 158, 1200.*)

Вид	Антисыворотка к альбуминам		
	<i>Homo</i>	<i>Pan</i>	<i>Hylobates</i>
Человек ( <i>Homo sapiens</i> )	0	3,7	11,1
Шимпанзе ( <i>Pan troglodytes</i> )	5,7	0	14,6
Карликовый шимпанзе ( <i>Pan paniscus</i> )	5,7	0	14,6
Горилла ( <i>Gorilla gorilla</i> )	3,7	6,8	11,7
Орангутан ( <i>Pongo pygmaeus</i> )	8,6	9,3	11,7
Сиаманг ( <i>Symphalangus syndactylus</i> )	11,4	9,7	2,9
Гиббон ( <i>Hylobates lar</i> )	10,7	9,7	0
Обезьяны Старого Света (среднее по шести видам)	38,6	34,6	36,0

дивших в процессе эволюции. Каждый год расшифровываются новые последовательности, хотя определение первичной структуры белков — дело чрезвычайно трудоемкое. Существуют и другие методы, в частности иммунологические, позволяющие оценивать степень сходства между белками со значительно меньшей затратой сил и времени, чем этого требует расшифровка аминокислотных последовательностей.

Иммунологическое сравнение белков осуществляется в общих чертах следующим образом. Какой-то белок, например альбумин, выделяют из ткани, скажем, шимпанзе и очищают. Затем его инъецируют кролику или какому-либо другому животному. В ответ на чужеродный белок, или *антиген*, у него развивается иммунная реакция, в результате которой образуются антитела. Эти антитела, содержащиеся в крови кролика, могут реагировать не только со специфическим антигеном (в нашем примере — с альбумином шимпанзе), но и с некоторыми родственными белками (например, с альбуминами других приматов). Чем больше сходство между белком, использованным при иммунизации кролика, и сравниваемым с ним белком, тем активнее иммунная реакция. Степень сходства между специфическим антигеном и сравниваемым с ним

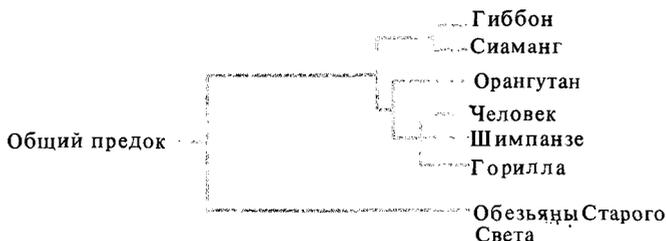
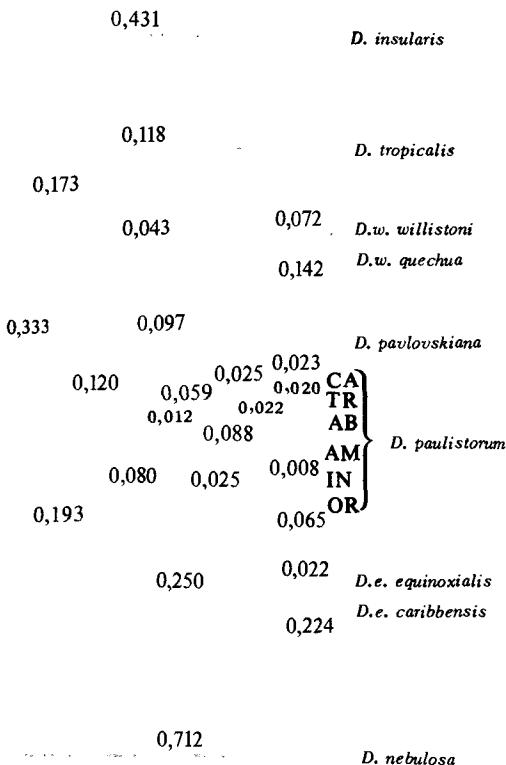


Рис. 26.13. Филогения человека, человекообразных обезьян и низших обезьян Старого Света, построенная на основе иммунологических различий альбуминов. Человек, шимпанзе и горилла состоят между собой

в более тесном родстве, чем любой из них с орангутаном; этот результат впоследствии был подтвержден другими молекулярно-генетическими исследованиями. (По *V. M. Sarich, A. C. Wilson, 1967, Science, 158, 1200.*)

Рис. 26.14. Филогения видов группы *Drosophila willistoni*, построенная на основе электрофоретических различий в 36 локусах, кодирующих различные ферменты. Указано среднее число аллельных замен (выявленных с помощью электрофореза), приходящихся на один locus. Филогенетическое древо включает в себя семь видов, из которых *D. willistoni* и *D. equinoxialis* представлены двумя подвидами каждый. *D. paulistorum* — это комплекс из шести полувидов (видов, находящихся в стадии становления). Этим полувидам присвоены наименования: центрально-американский (CA), промежуточный (TR), андобразильский (AB), амазонский (AM), внутриконтинентальный (IN) и оринокский (OR). (По F. J. Ayala et al., 1974, *Evolution*, 28, 576.)



белком может быть выражена величиной, которая называется *иммунологическим расстоянием* (дистанцией). Эта величина при желании может быть приближенно пересчитана в число различий по аминокислотным последовательностям.

В табл. 26.8 приведены иммунологические расстояния между человеком, человекообразными обезьянами и низшими обезьянами Старого Света. Были отдельно получены антитела на альбумины, выделенные из тканей человека, шимпанзе (*Pan troglodytes*) и гиббона (*Hylobates lar*). Затем эти антитела реагировали с альбуминами, выделенными из тканей человека, шести видов человекообразных обезьян и шести видов обезьян Старого Света. Филогения, полученная на основе данных этой таблицы, изображена на рис. 26.13.

Другой сравнительно простой метод, используемый для оценки различий в белках разных организмов, представляет собой электрофорез. С помощью электрофореза нельзя определить число аминокислот, по которым различаются белки двух видов; можно лишь установить, являются ли эти два белка электрофоретически идентичными (неразличимыми). Относительная простота этого метода позволяет сравнивать между собой множество белков. Суммарные результаты можно пред-

ставить в форме генетического расстояния между видами, используя процедуру, описанную в дополнении 26.1.

Электрофорез оказывается бесполезным при сравнении организмов, находящихся в очень отдаленном родстве. Они электрофоретически различаются по всем или по большинству локусов. Поскольку число аминокислотных замен нельзя установить с помощью электрофореза (устанавливаются лишь различия в электрофоретической подвижности белков), этот метод непригоден для того, чтобы оценить степень дифференциации между видами в случае, когда они различаются по всем или почти по всем локусам. С другой стороны, метод электрофореза имеет то преимущество, что при его использовании оценка расстояния производится по данным о многих локусах; поэтому различия в скоростях эволюции в разных эволюционных линиях по одному локусу могут быть компенсированы различиями по другим локусам. В целом электрофорез—это удобный метод, позволяющий оценивать генетические изменения у близкородственных организмов, у которых анализ аминокислотных последовательностей какого-то одного белка может не выявить никаких различий или различия оказываются такими незначительными, что это приводит к ошибочным результатам.

На рис. 26.14 изображена филогения группы *Drosophila willistoni*, построенная по матрице генетических различий. Числа означают генетические расстояния  $D$ , т.е. среднее число электрофоретически различимых аллельных замен, приходящихся на один локус в каждой из ветвей этого древа.

## ФИЛОГАНИИ НУКЛЕОТИДНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Нуклеотидная последовательность ДНК любого организма—результат его эволюционной истории. Расшифровка этой истории по последовательности ДНК—далеко не простая задача. В эволюционном масштабе ДНК очень лабильна: некоторые гены удваиваются и могут перестать функционировать или приобрести новые функции; последовательности различной длины могут амплифицироваться и присутствовать в клетке во множестве копий; отдельные гены и более крупные участки нуклеотидной последовательности способны менять свое расположение в хромосомах. Кроме того, существует явление согласованной эволюции, когда последовательность одного гена копируется другим, в результате чего «память» о заменах, вставках и делециях, накопленных в процессе эволюции последнего, стирается. В настоящее время в геномах человека и других высших организмов уже расшифрованы (секвенированы) участки ДНК длиной во многие тысячи нуклеотидов. Ежегодно к этому списку прибавляются все новые и новые последовательности.

Один из недостатков нуклеотидных последовательностей по сравнению с аминокислотными (с точки зрения их использования для восстановления филогений) состоит в том, что в каждом сайте может находиться лишь один из четырех нуклеотидов, тогда как в полипептидных цепях—одна из 20 аминокислот. В результате возникает довольно значительная вероятность того, что в данном сайте вторичная замена может восстановить исходный нуклеотид. Но этот недостаток с лихвой окупается много большим числом единиц информации, содержащимся

в ДНК,—на каждую аминокислоту приходится по три нуклеотида и, кроме того, ДНК включает некодирующие последовательности помимо транслируемых в полипептиды. Использование нуклеотидных последовательностей обладает и другими преимуществами. Возможно сравнение гомологичных последовательностей ДНК с неизвестными функциями и последовательностей, не кодирующих белки. А поскольку в экзонах, с одной стороны, и в интронах и других некодирующих участках, с другой стороны, нуклеотидная последовательность эволюционирует с различной скоростью, можно сказать, что последовательность ДНК фиксирует события эволюционной истории по нескольким часам, каждые из которых отсчитывают время в собственном темпе.

Колоссальное количество информации, заключенное в длинных последовательностях ДНК, требует для анализа применения ЭВМ. Для записи одной полной последовательности длиной 60 т.п.н. (ген β-подобного глобина—рис. 16.17) необходимо 20 страниц текста по 3000 знаков на каждой. Наличие делеций и вставок затрудняет сопоставление последовательностей, содержащихся в геномах разных организмов.

В первых работах по сравнению последовательностей ДНК, так же как и в начале исследования аминокислотных последовательностей, виды анализировали попарно. Однако число гомологичных последова-

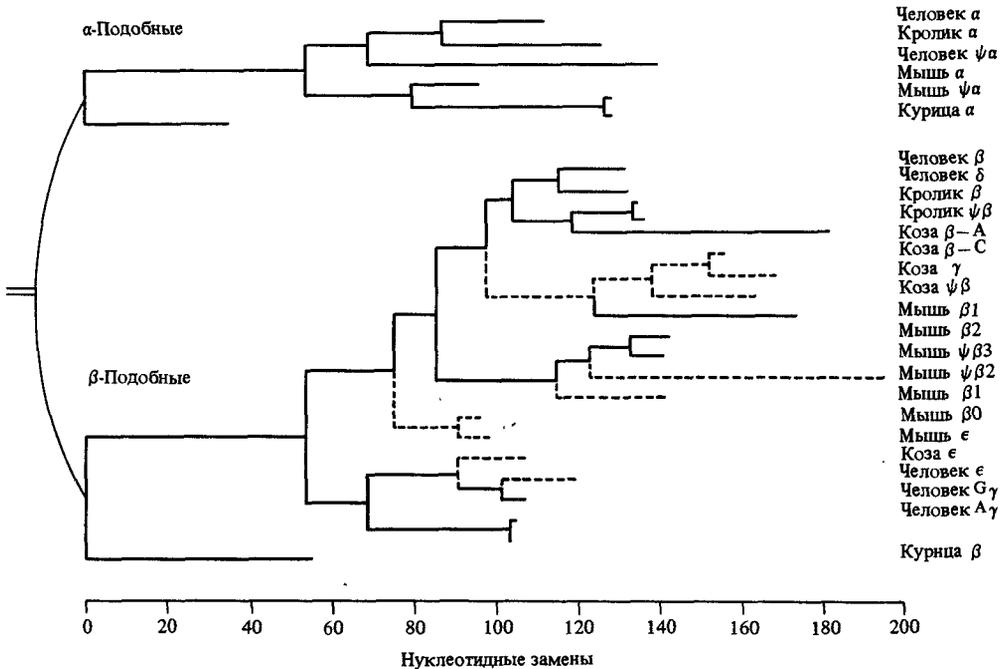


Рис. 26.15. Филогенетическое древо, построенное по нуклеотидной последовательности генов глобинов. Длина каждой линии соответствует числу нуклеотидных замен в каждой ветви древа. Сплошные линии от-

вечают псевдогенам, пунктирные — неполным последовательностям. (По D. Hewett-Emmett et al. In: Macromolecular Sequences in Systematic and Evolutionary Biology, ed. by M. Goodman, Plenum Press, New York, 1982, p. 357–405.)

тельностей, обнаруженных у различных видов, быстро растет, поэтому становится возможным одновременное сравнение нескольких видов, что с эволюционной точки зрения более важно. В настоящее время исследование гомологичных последовательностей оказывается более полезным при расшифровке истории отдельных семейств дублированных генов, например генов иммуноглобулинов или гемоглобинов, чем для реконструкции эволюционных отношений между видами.

На рис. 26.15 изображено эволюционное древо некоторых генов глобина человека, мыши, кролика, козы и курицы. Последовательности ДНК четко отражают тот факт, что степень родства курицы со всеми четырьмя млекопитающими меньше, чем у млекопитающих между собой. Это, разумеется, и без того давно известно. Обнаруживаются некоторые неожиданные факты: последовательности генов  $\beta$ -глобина и эмбрионального  $\xi$ -глобина указывают, что коза и человек более близки друг другу, чем каждый из них по отношению к мышли. Это противоречит результатам, полученным на основе анализа аминокислотных последовательностей полипептидных цепей гемоглобинов. Как бы то ни было, нет ни малейших сомнений в том, что в ближайшем будущем изучение последовательностей ДНК позволит решить многие важные проблемы и поставит новые вопросы.

## Теория нейтральности молекулярной эволюции

Реконструкция филогений по генетическим различиям основана на предположении о том, что генетическое сходство отражает сходство филогенетическое. В целом такое предположение разумно, поскольку эволюция — это процесс постепенных изменений. Однако различия в скоростях генетических изменений в различных ветвях филогенетического древа могут служить источником ошибок. Предположим, что какой-то вид А отщепился от общего предка трех видов А, В и С до того, как разошлись пути эволюции видов В и С. Предположим также, что в эволюционной линии, приведшей к возникновению вида С, изменения некоторого белка происходили намного быстрее, чем в двух других линиях. В результате может оказаться, что А и В будут более сходны по аминокислотным последовательностям данного белка, чем В и С. Филогения, построенная по данным об аминокислотных последовательностях, будет неправильной.

Сравнительно недавно Мотоо Кимура (Motoo Kimura) и некоторые другие авторы выдвинули гипотезу, согласно которой скорости аминокислотных замен в белках и нуклеотидных замен в ДНК могут быть довольно постоянными, поскольку огромное большинство таких замен селективно нейтрально. Новые аллели появляются в популяции в результате мутации. Если альтернативные аллели обладают одинаковой приспособленностью, то изменение частот аллелей из поколения в поколение будет происходить лишь за счет случайности выборки, т. е. в результате генетического дрейфа (гл. 23). Скорость, с которой осуществляются замены аллелей, будет при этом стохастически постоянной, т. е. для каждого данного белка замены аллелей будут происходить с постоянной вероятностью. Можно показать, что эта вероятность просто равна темпу мутирования нейтральных аллелей.

Сторонники теории нейтральности молекулярной эволюции признают, что большая часть возможных мутаций любого гена вредна для их обладателей, и поэтому эти мутанты элиминируются путем естественного отбора или сохраняются при очень низкой частоте. Эволюцией морфологических, поведенческих и экологических признаков управляет в основном естественный отбор, поскольку он определяет возрастание частоты благоприятных мутаций за счет вредных. При этом, однако, предполагается, что в каждом локусе может существовать несколько благоприятных мутаций, равноценных с точки зрения их приспособленности. Эти мутации не подвержены действию естественного отбора, так как они не влияют на приспособленность своих обладателей (и не изменяют их морфологических, физиологических и поведенческих признаков). Согласно теории нейтральности, эволюция на молекулярном уровне заключается главным образом в постепенном случайном замещении одних нейтральных аллелей другими, функционально равноценными первым. Эта теория признает, что хотя благоприятные мутации существуют, они возникают чрезвычайно редко и потому не оказывают большого влияния на общую эволюционную скорость аминокислотных и нуклеотидных замен.

С математической точки зрения нейтральные аллели не обладают строго одинаковой приспособленностью, но различия в их приспособленностях столь малы, что изменения их частот происходят скорее в результате дрейфа генов, а не под действием естественного отбора. Допустим, что два аллеля,  $A_1$  и  $A_2$ , обладают приспособленностями, равными 1 и  $1 - s$ , где  $s$  — положительное число, меньшее единицы. Такие два аллеля называются эффективно нейтральными тогда и только тогда, когда  $4N_e s \ll 1$ , где  $N_e$  — эффективная численность популяции (гл. 23).

Пусть теперь мы хотим найти скорость замещения нейтрального аллеля  $k$  за единицу времени в ходе эволюции. В качестве единицы времени можно выбрать один год или одно поколение. В случайно скрещивающейся популяции, состоящей из  $N$  диплоидных особей  $k = 2Nu$ , где  $u$  — частота нейтральных мутаций на одну гамету за единицу времени (время для  $u$  и  $k$  измеряется в одних единицах), а  $x$  — вероятность фиксации нейтрального мутанта. Вывод этого уровня очевиден: за единицу времени возникает  $2Nu$  мутантов, каждый из которых фиксируется с вероятностью  $x$ .

Популяция из  $N$  особей содержит по  $2N$  генов в каждом аутосомном локусе. Если аллели нейтральны, то все гены обладают равной вероятностью оказаться фиксированными, т. е.  $x = \frac{1}{2N}$ . Подставляя это значение  $x$  в предыдущее уравнение, получаем

$$k = 2Nu \frac{1}{2N} = u.$$

Это означает, что скорость (или, иными словами, частота) замещения нейтральных аллелей в точности равна частоте, с которой нейтральные аллели возникают в результате мутации независимо от численности популяции и любых других параметров. Это не только замечательно просто, но и принципиально важный результат, если только он действительно приложим к процессу молекулярной эволюции.

## Молекулярные часы эволюции

Если бы оказалось, что теория нейтральности молекулярной эволюции справедлива для многих локусов, то эволюция белков и ДНК могла бы служить своеобразными «часами» эволюции в целом. Степень генетической дифференциации видов можно было бы использовать как меру их филогенетического родства. В этом случае вполне закономерно реконструировать филогении на основе генетических различий. Более того, таким способом можно грубо оценивать реальное хронологическое время различных филогенетических событий. Предположим, что мы имеем филогенетическое древо, подобное тому, которое изображено на рис. 26.10. Если бы скорость эволюции цитохрома *c* оставалась все время постоянной, то число нуклеотидных замен в каждой ветви древа было бы прямо пропорционально соответствующему времени эволюции. При условии что реальное геологическое время одного события данной филогении известно из какого-либо иного источника (например, из палеонтологических данных), можно было бы определять время и всех остальных событий. Таким образом, молекулярные часы, «выверенные» по какому-то одному известному событию, можно использовать для измерения времени другого события этой филогении.

Молекулярные часы, основанные на теории нейтральности, — это, конечно, не те часы с точным механизмом, с помощью которых мы измеряем время в нашей повседневной жизни. Напротив, теория нейтральности предсказывает, что ход этих часов носит стохастический характер, сопоставимый с радиоактивным распадом. Постоянна лишь вероятность изменений в единицу времени, но и она подвержена некоторой изменчивости. Тем не менее при измерении достаточно продолжительных промежутков времени стохастические часы оказываются весьма точными. Более того, каждый ген или белок представляет собой отдельные часы, которые позволяют оценивать последовательность филогенетических событий и время, когда они происходили, независимо от других часов. Каждый ген или белок — это часы с «маятником», качающимся со своей собственной, отличной от других скоростью (для генов эта скорость задается темпом мутирования нейтральных аллелей, а для белков — см. рис. 26.11); однако все часы отсчитывают время одних и тех же эволюционных событий. Сравнивая результаты, полученные по нескольким генам или белкам, мы можем «сконструировать» вполне точные эволюционные часы.

Существуют ли вообще молекулярные часы эволюции? На этот вопрос будет получен положительный ответ, если удастся установить, что различия в числе молекулярных изменений, происшедших за равные промежутки времени эволюции, превышают изменчивость, обусловленную случайными причинами. Такое исследование послужило бы также проверкой справедливости теории нейтральности молекулярной эволюции. Эту проверку можно осуществить двумя способами. Первый способ состоит в определении числа молекулярных изменений, возникающих между двумя филогенетическими событиями, даты которых хорошо известны из палеонтологических или каких-либо иных источников. При использовании второго способа абсолютная датировка не требуется; он заключается в прослеживании параллельных линий эволюции, исходящих от одного общего предка, причем различия в числе молекулярных

**Таблица 26.9.** Статистическая проверка постоянства скорости эволюции 7 белков у 17 видов млекопитающих. (По W.M. Fitch In: Molecular Evolution, ed. by F.J. Ayala, Sinauer, Sunderland Mass., 1976, p. 160.)

Проверяемая скорость	Хи-квадрат	Число степеней свободы	Вероятность
Суммарная скорость (сравниваются отдельные ветви эволюции по всем семи белкам)	82,4	31	$4 \cdot 10^{-6}$
Относительная скорость (сравниваются различные белки в пределах отдельных ветвей эволюции)	166,3	123	$6 \cdot 10^{-2}$
Всего	248,7	154	$6 \cdot 10^{-6}$

изменений, возникших в разных ветвях филогенетического древа, сопоставляются с различиями, ожидаемыми на основе представлений о случайной эволюции.

По вопросам о том, верна ли теория нейтральности и насколько точны молекулярные часы эволюции, в настоящее время ведутся споры. Соответствующие данные свидетельствуют о том, что изменчивость скорости молекулярной эволюции больше, чем это предсказывает теория нейтральности. Тем не менее молекулярные изменения происходят достаточно равномерно для того, чтобы служить эволюционными часами, правда не столь точными, как в том случае, если бы скорость эволюции была стохастически постоянной, а ее колебания обусловлены исключительно свойствами пуассоновского распределения. В табл. 26.9 представлены результаты, полученные Чарльзом Лэнгли и Уолтером Фитчем при оценке постоянства скорости молекулярной эволюции.

В этой работе использовались аминокислотные последовательности 7 белков 17 видов млекопитающих. Вначале аминокислотные последовательности всех белков были написаны подряд друг за другом так, как будто они представляют единую последовательность аминокислот. Затем было определено минимальное число нуклеотидных замен, необходимых для того, чтобы объяснить происхождение этих белков от общего предка. Соответствующие значения числа замен были определены для каждой ветви филогенетического древа. Далее использовались два приема. Прежде всего оценивалось общее число замен в единицу времени на разных этапах эволюции. При этом подвергалась проверке гипотеза, согласно которой *общая* скорость изменений постоянна на протяжении всего времени эволюции. Вероятность того, что наблюдавшаяся изменчивость обусловлена случайными причинами, очень мала —  $4 \cdot 10^{-6}$ . Это с высокой достоверностью означает, что скорость эволюции белков не была постоянной, как этого можно было бы ожидать, исходя из предположения о пуассоновском характере процесса.

Не исключено, однако, что скорости эволюции всех белков изменялись во времени *пропорционально* по отношению друг к другу, например вследствие того, что скорость эволюции белков оказывается постоянной, если в качестве единицы времени выбрать поколение, а не год. Продолжительность же поколения может в процессе эволюции претерпевать изменения. Для исследования этой возможности была проверена гипотеза, согласно которой скорость эволюции одного белка относи-

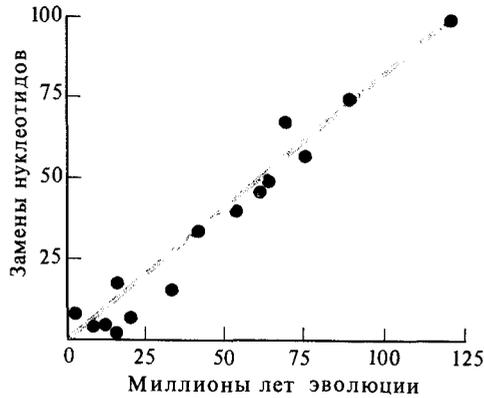


Рис. 26.16. Накопление нуклеотидных замен в ходе эволюции. Минимальные значения числа нуклеотидных замен были рассчитаны для всех возможных пар 17 видов млекопитающих по данным об аминокислотных последовательностях семи белков (цитохрома с, фибринопептидов А и В,  $\alpha$ - и  $\beta$ -гемоглобинов, миоглобина и С-пептида инсулина). На графике отложены числа нуклеотидных замен, накопившиеся за время эволюции некоторых пар видов от их общего предка. Через начало координат и крайнюю правую точку

проведена прямая, которая соответствует скорости появления 0,41 замены нуклеотидов за один миллион лет для семи перечисленных выше белков, рассматриваемых совместно. Большинство точек лежат рядом с прямой. Исключение составляют несколько точек ниже прямой в левом нижнем углу, полученные при сравнении ряда приматов, у которых эволюция белков, по-видимому, происходила со скоростью ниже средней. (По *W.M. Fitch*. In: *Molecular Evolution*, ed. by F.J. Ayala, Sinauer, Sunderland, Mass., 1976, p. 160.)

тельно скорости эволюции другого остается постоянной во времени. Правдоподобность этой гипотезы лежит на границе достоверности (вероятность  $\approx 0,06$ ). Вероятность того, что все наблюдаемые изменения обусловлены случайными причинами, крайне мала и составляет  $6 \cdot 10^{-6}$ . Полученные таким образом результаты имеют особую ценность, поскольку в работе не использовалось никаких палеонтологических датировок. Филогения строилась исключительно на основе данных о белках. Это максимизирует вероятность соответствия между использованными данными и гипотезой о том, что скорость молекулярной эволюции была стохастически постоянной. Несмотря на это, указанные данные не подтверждают гипотезы о пуассоновском характере процесса молекулярных изменений, т.е. о постоянстве их вероятности. Однако недавно Джон Гиллеспай и Чарлз Лэнгли показали, что данные, представленные в табл. 26.9, удовлетворяют гипотезе о постоянстве скорости молекулярной эволюции, если отказаться от предположения о пуассоновском характере процесса и допустить, что дисперсия процесса больше, чем для соответствующего пуассоновского распределения.

Независимо от того, является ли скорость молекулярной эволюции стохастически постоянной, ясно, что разброс значений скорости эволюции не очень велик. Это значит, что генетические данные можно использовать в качестве эволюционных часов, хотя и не очень точных. Для то-

го чтобы избежать больших ошибок, необходимо использовать средние скорости эволюции по возможности большого числа белков на протяжении длительных промежутков времени. На рис. 26.16 представлен график, на котором по оси ординат отложены суммарные данные по числу нуклеотидных замен в 7 белках у 17 видов млекопитающих, а по оси абсцисс – время в соответствии с палеонтологической датировкой точек дивергенции филогенетического древа. Общая корреляция почти для всех филогенетических событий соблюдается вполне хорошо. Исключения составляют некоторые приматы, у которых скорость эволюции была значительно меньше средней. Это отклонение (точки в нижней левой части графика) может служить иллюстрацией важного положения: чем меньше время, отделяющее нас от дивергенции двух видов, тем вероятнее отклонения в оценке скорости эволюции от среднего значения. Такая закономерность возникает просто вследствие того, что по мере увеличения времени, по которому производится усреднение, периоды быстрой и медленной эволюции взаимно сглаживаются.

## Эволюция структурных и регуляторных генов

Наши ближайшие сородичи – это шимпанзе и гориллы, обитающие в Африке, и орангутаны, встречающиеся в Азии. Человек выделен в самостоятельное семейство класса млекопитающих – *Hominidae*, тогда как шимпанзе, гориллы и орангутаны относятся к семейству *Pongidae*.

Более мелкие человекообразные обезьяны, обитающие в Азии, – гиббоны и сиаманги – образуют семейство *Hylobatidae*. Выделение человека в этой системе классификации в самостоятельное семейство имеет под собой прочную биологическую основу. Как писал Джордж Гейлорд Симпсон, «человек (*Homo*) и в анатомическом, и в адаптивном отношениях коренным образом отличается от всех высших обезьян и справед-

**Таблица 26.10.** Генетическая дифференциация между человеком и человекообразными обезьянами. Генетическое сходство *I* и генетическое расстояние *D* рассчитаны по 23 электрофоретически исследованным локусам. (По *E. J. Bruce, F. J. Ayala, 1979, Evolution, 33, 1040.*)

Виды, сравниваемые с человеком	<i>I</i>	<i>D</i>
1. Шимпанзе ( <i>Pan troglodytes</i> )	0,680	0,386
2. Карликовый шимпанзе ( <i>Pan paniscus</i> )	0,732	0,312
3. Горилла ( <i>Gorilla gorilla</i> )	0,689	0,373
4. Орангутан с о-ва Суматра ( <i>Pongo pygmaeus abelii</i> )	0,710	0,347
5. Орангутан с о-ва Борнео ( <i>Pongo pygmaeus pygmaeus</i> )	0,705	0,350
6. Белорукий гиббон ( <i>Hylobates lar</i> )	0,489	0,716
7. Одноцветный гиббон ( <i>Hylobates concolor</i> )	0,429	0,847
8. Сиаманг ( <i>Symphalangus syndactylus</i> )	0,333	1,099
Средние значения		
по крупным человекообразным (1–5)	0,702 ± 0,009	0,354 ± 0,013
по всем человекообразным (1–8)	0,595 ± 0,055	0,554 ± 0,105

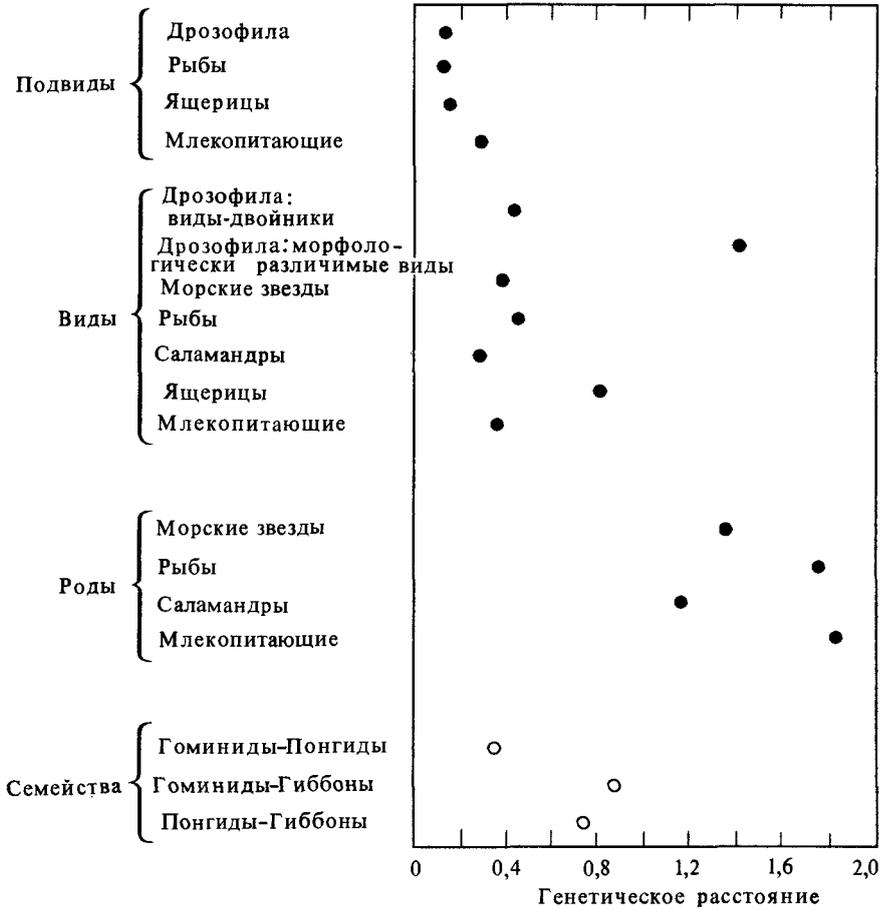


Рис. 26.17. Среднее генетическое расстояние между организмами, находившимися на различных уровнях эволюционной дивергенции, по данным электрофореза. Сравнения между приматами обозначены

светлыми кружками, а между остальными – черными. Отрезки прямых указывают разброс полученных величин. (По E. J. Bruce, F. J. Ayala, 1979, Evolution, 33, 1040.)

ливо выделяется всеми приматологами в самостоятельное семейство». Однако электрофоретические исследования показали, что человек генетически сходен с человекообразными обезьянами в той же мере, в какой сходны между собой близкородственные виды в других группах организмов (табл. 26.10 и 26.17). Среднее генетическое расстояние между человеком и крупными человекообразными обезьянами составляет всего лишь 0,354, или около 35 электрофоретически выявляемых замен на 100 локусов. Мэри-Клер Кинг и Аллан Уилсон рассчитали, что человек и шимпанзе различаются всего лишь по 1% аминокислот в белках.

Эти результаты парадоксальны. Мы привыкли считать, что и в морфологическом отношении, и по образу жизни мы значительно отличаемся от обезьян, и это вряд ли можно целиком отнести на счет склонности с повышенной внимательностью относиться к различиям между

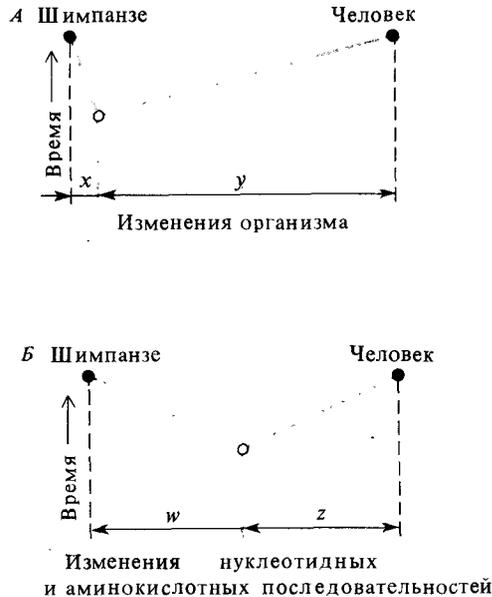


Рис. 26.18. Несоответствие между морфологической и молекулярной эволюцией на примере дивергенции человека и шимпанзе. А. В эволюционной линии, приведшей к возникновению человека, изменения организации ( $Y$ ) были значительно больше, чем в линии шимпанзе ( $x$ ). Б. Одна-

ко если судить по скорости нуклеотидных замен в ДНК и аминокислотных замен в белках, то скорости эволюционных изменений в обеих линиях были примерно одинаковы ( $w \approx z$ ). (По М.-С. King, А. С. Wilson, 1975, Science, 188, 107.)

отдельными людьми, национальностями и расами. Однако генетически люди отличаются от человекообразных обезьян не более, чем морфологически неразличимые виды дрозофил (виды-двойники — см. табл. 26.2) отличаются друг от друга в том же отношении. Одно из возможных объяснений этого парадокса состоит в предположении, что оценка степени генетической дифференциации основана на непредставительной выборке: существуют тысячи структурных локусов, и те немногие, которые были использованы, не дают общего представления о геноме в целом. Однако белки, исследованные с помощью электрофореза, так же, как и белки с установленными аминокислотными последовательностями или изученные иммунологическими методами, были выбраны случайным образом (в отношении межвидовой дифференциации), причем они более или менее аналогичны белкам, изученным в других группах животных. Следовательно, противоречие, по-видимому, действительно существует: в ветви, приведшей к возникновению человека, скорость эволюции организма в целом выше скорости эволюции белков (рис. 26.18).

Возможно и другое объяснение этого парадокса. Оно заключается в предположении, что эволюция всего организма определяется в основном изменениями не структурных генов, а регуляторных. Тогда скорость «организменной» эволюции не обязательно должна совпадать со скоростью эволюции структурных генов. Эта гипотеза подтверждается



Рис. 26.19. Межвидовая гибридизация как функция иммунологического расстояния по альбуминам для различных пар видов, дающих жизнеспособное гибридное потомство. Исследовалась 31 такая пара плацентарных млекопитающих и 50 пар

видов лягушек. У лягушек виды, очень сильно различающиеся в иммунологическом отношении, способны к гибридизации, а у млекопитающих — нет. (По А. С. Wilson *et al.* (1974). Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 71, 2843.)

некоторыми косвенными данными, к числу которых относятся следующие: 1) два вида африканских шпорцевых лягушек, *Xenopus laevis* и *Xenopus borealis*, морфологически очень сходны, но различия между ними в нуклеотидных последовательностях ДНК ( $\Delta T_m = 12^\circ\text{C}$ ) больше, чем различия между человеком и обезьянами Нового Света ( $\Delta T_m = 10^\circ\text{C}$ ); 2) эволюция белков происходила у млекопитающих и бесхвостых земноводных (лягушек и жаб) примерно с одинаковой скоростью. Однако морфологические различия между 3000 известных видов бесхвостых земноводных значительно меньше морфологических различий между плацентарными млекопитающими, скажем, такими, как броненосец, мышь, кит и человек; 3) более того, лягушки (но не млекопитающие), весьма сильно различающиеся по составу белков, способны к межвидовой гибридизации (рис. 26.19).

Роль генов-регуляторов в адаптивной эволюции остается одной из главных нерешенных проблем эволюционной генетики. Приведенные выше данные указывают на то, что изменения, происходящие в регуляторных генах, возможно, очень важны для адаптивной эволюции, т.е. для эволюции морфологии, поведения и механизмов репродуктивной изоляции. Более того, опыты, сравнительно недавно поставленные на бактериях, дрожжах и дрозофилах, показывают, что приспособление организма к новым условиям обитания часто обусловлено изменениями в регуляторных генах, хотя в дальнейшем могут возникнуть изменения и в структурных генах. Однако о механизмах действия генов-регуляторов у высших организмов в настоящее время мало что известно.

## Эволюция размеров генома

В процессе эволюции изменяются не только нуклеотидные последовательности, но и общее количество ДНК. Первые организмы, от которых произошли все ДНК-содержащие живые существа, вероятно, имели всего лишь несколько генов. В настоящее время наблюдается значительная изменчивость между видами в отношении количества ДНК, присутствующего в одной клетке. Все организмы по этому признаку можно разбить на четыре больших класса (рис. 26.20 и 26.21). Наименьшее количество ДНК обнаружено у некоторых вирусов (около  $10^4$  пар нуклеотидов на одну вирусную частицу). В бактериальных клетках содержится в среднем по  $4 \cdot 10^6$  пары нуклеотидов, в грибах – в десять раз больше, т.е. примерно  $4 \cdot 10^7$  пары нуклеотидов на одну клетку. У большинства животных и многих растений на одну клетку приходится в среднем по  $2 \cdot 10^9$  пары нуклеотидов. У значительной части покрытосеменных и голосеменных растений количество ДНК достигает  $10^{10}$  и более нуклеотидных пар на одну клетку. Среди животных максимальное количество ДНК содержат саламандры и некоторые древнейшие рыбы – около  $10^{10}$  нуклеотидных пар в клетке.

Постепенное увеличение количества ДНК в клетке происходило в процессе эволюции всех организмов, начиная с бактерий и кончая грибами, растениями и животными. Более сложным организмам, вероятно, требуется большее количество ДНК по сравнению с тем, которым довольствуются бактерии или плесени, однако, похоже, что не существует однозначного соответствия между содержанием ДНК в организме и сложностью его организации. Например, у некоторых саламандр и цветковых растений в клетках содержится в 10 раз больше ДНК, чем у млекопитающих или птиц, хотя по сложности своей организации первые вряд ли во столько же раз превосходят последних.

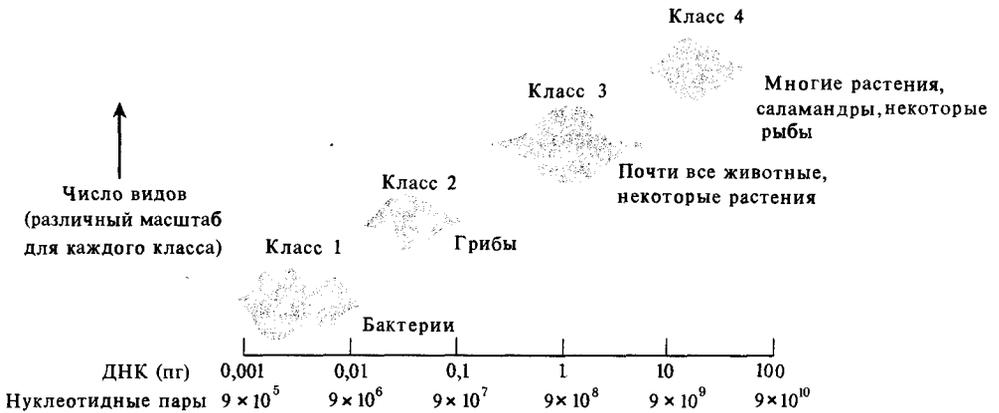


Рис. 26.20. Классификация организмов в соответствии с количеством ДНК, содержащимся в их клетках. Количество ДНК указано в весовых единицах ( $1 \text{ пг} = 10^{-12} \text{ г}$ ) и в числе нуклеотидных пар. У большинства организмов в пределах каждой группы соответствующие значения обычно различают-

ся не более чем в десять раз. Количество ДНК в клетках растений и животных может более чем в 100 000 раз превышать количество ДНК в клетках бактерий. (По R. Hinegardner. In: *Molecular Evolution*, ed. by F. J. Ayala, Sinauer, Sunderland, Mass., 1976, p. 179.)

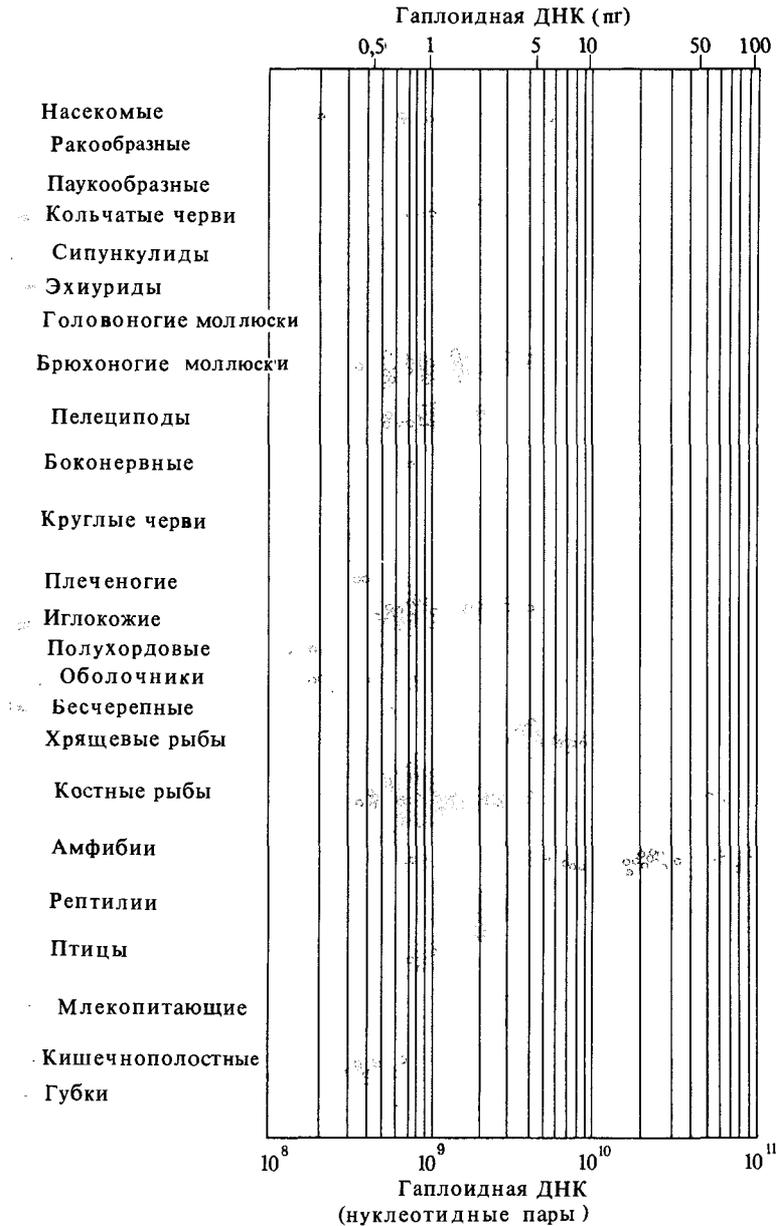


Рис. 26.21. Изменчивость величины генома в некоторых группах животных. (По R. J. Britten, E. H. Davidson, 1971, Quart. Rev. Biol., 46, 111.)

Каким образом в ходе эволюции увеличивалось количество ДНК в ядрах клеток? Один из процессов, ответственных за такое увеличение, — это полиплоидия: когда в клетке удваивается число хромосом, удваивается также и количество ДНК. К организмам с очень большим содержанием ДНК в клетке относятся некоторые полиплоидные сосу-

Рис. 26.22. Распределение количества ДНК на клетку в некоторых группах млекопитающих, рыб и земноводных. Распределения во всех случаях довольно гладкие и одновершинные. Это означает, что эволюционные изменения были многочисленными и небольшими. (По K. Bachmann, O. B. Goin, C. J. Goin. In: *Evolution of Genetic Systems*, ed. by H. H. Smith, Brookhaven Symp. Biol., 23, 419, 1972.)

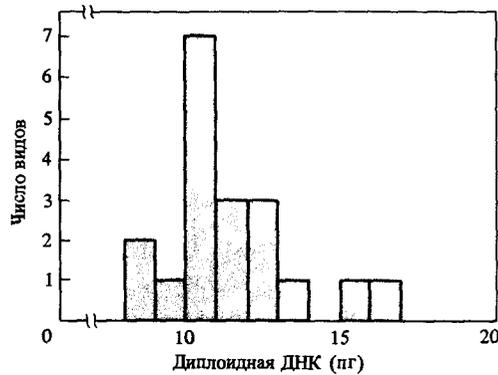
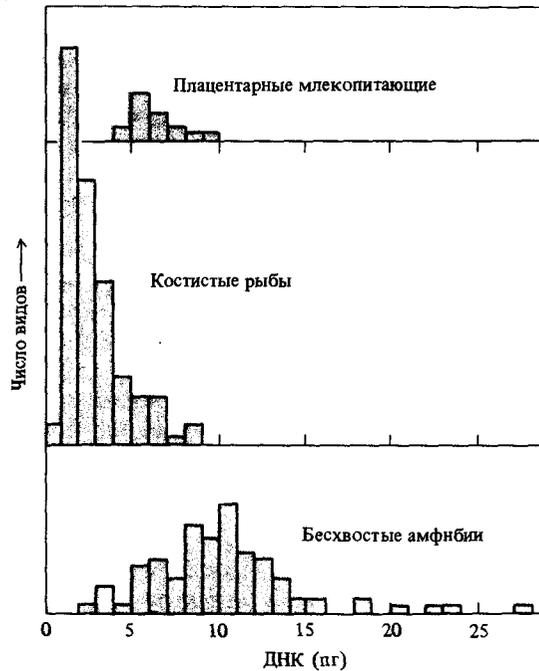


Рис. 26.23. Распределение количества ДНК на клетку для 19 видов жаб рода *Vifio*. Форма распределения говорит о том, что изменения количества ДНК внутри генов происходили скорее за счет мелких добавок и потерь, а не в результате полиплоидии,

так как в последнем случае характер распределения отражал бы кратные изменения количества ДНК. (По K. Bachmann, O. B. Goin, C. J. Goin. In: *Evolution of Genetic Systems*, ed. by H. H. Smith, Brookhaven Symp. Biol., 23, 419, 1972.)

дистые растения (*Psilopsida*). У животных, однако, полиплоидия встречается редко.

Наиболее широко распространенными способами, посредством которых осуществляются эволюционные изменения количества ДНК в клетке, являются, вероятно, делеции и дубликации сравнительно небольших участков хромосом (см. гл. 21). Если для рыб, лягушек и млекопитающих построить графики распределения количества ДНК у разных видов, то получаются довольно гладкие и широкие распределения (рис. 26.22). Это указывает на то, что изменения величины генома у животных, происходящие в процессе эволюции, многочисленны и каждое из них невелико, как это и должно быть в случае малых делеций и дубликаций. Если бы изменения количества ДНК были обусловлены главным образом полиплоидией, то содержание ДНК в клетке каждый раз увеличивалось бы в кратное число раз — вдвое, вчетверо и т. д.

Изменчивость количества ДНК, приходящего на одну клетку, может иметь место в рамках одного рода, как это было обнаружено у жаб *Bufo*. Содержание ДНК в клетке, определенное у 19 из 250 известных видов этого рода, варьирует от  $7$  до  $15 \cdot 10^9$  п. н. с модальным значением около  $10 \cdot 10^9$  п. н. (рис. 26.23). Таким образом, увеличение количества ДНК у представителей этого рода от  $7 \cdot 10^9$  п. н. почти вдвое произошло не за счет полиплоидии, но в результате постепенного накопления малых добавок ДНК, что привело к возникновению довольно плавного и непрерывного распределения.

## Эволюция посредством дубликации генов

Дуплицироваться могут участки хромосом, включающие как отдельные пары нуклеотидов, так и несколько генов сразу.

В последнее время было обнаружено, что многие различия в нуклеотидных последовательностях ДНК возникли исходно в результате дубликаций, после чего некоторые из дуплицированных последовательностей (например, гены глобинов — см. рис. 21.13) дивергировали в процессе эволюции. Конечно, если дуплицированные последовательности ДНК дивергировали очень сильно, то невозможно установить, имеют ли они общее происхождение. Как уже отмечалось выше, все гены должны были возникнуть в результате дубликаций одного или очень немногих исходных генов. Однако в других случаях, когда гены кодируют, например, рибосомную или транспортную РНК, они присутствуют в геноме в виде множества копий, сохраняющих между собой как структурное, так и функциональное сходство. Наконец, существуют многократно повторяющиеся последовательности ДНК, когда один и тот же участок гена представлен от нескольких тысяч до более чем миллиона раз.

Важным этапом эволюции эукариот было удлинение гена, т. е. увеличение его размеров, при котором из простых генов могут возникать более сложные. Удлинение генов может происходить за счет тандемных дубликаций относительно коротких нуклеотидных последовательностей. Примером служат гены, кодирующие переменные участки иммуноглобулинов мыши. Такие участки тяжелых ( $JgV_H$ ) и легких ( $JgV_L$ ) цепей иммуноглобулина кодируются генами длиной около 600 п. н., возникши-

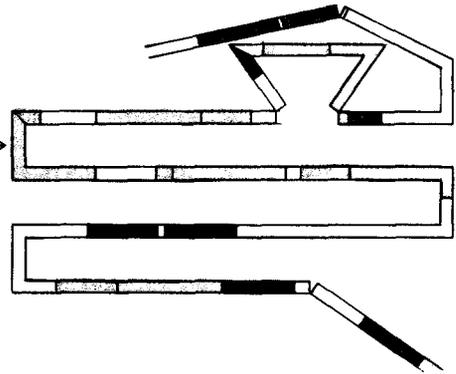
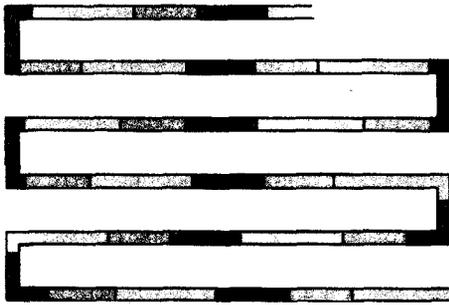


Рис. 26.24. Соотношение между предковой последовательностью ДНК, состоявшей из 12 тандемных повторов исходного строительного блока длиной 48 п.н. (слева) и современным геном  $JgV_H$  мыши (справа). Каждый строительный блок изображен состоящим из трех частей, последовательности нуклеотидов в которых изображены на

рис. 26.25. Изломы на правом рисунке изображают четыре точки соединения кодирующих и некодирующих последовательностей. Выступающий вверх клин соответствует интрону между гидрофобным концом и кодирующей  $V_H$ -последовательностью. (По S. Ohno et al., 1982, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79, 1999–2002.)

ми в результате 12 тандемных повторов исходной предковой последовательности протяженностью 48 пар нуклеотидов. На рис. 26.24 схематически изображены предковый ген и возникший из него современный ген  $JgV_H$ . Дальнейший анализ обнаруживает, что сам блок из 48 нуклеотидных пар возник в результате соединения трех участков длиной 14, 21 и 15 п.н. со сходными последовательностями, возможно возникших друг из друга также посредством тандемной дупликации (рис. 26.25). Сходство между предковыми блоками и гомологичными им последовательностями в современных генах может достигать 60–80% (рис. 26.26).

Самым ярким примером удлинения генов посредством тандемных дупликаций служит ген коллагена  $\alpha 2(1)$ . Коллаген – это основной струк-

Исходный строительный блок  $V_H$

Phe	Ser	Ser	Leu	Thr	Gly	Tyr	Asp	Leu	Glu	Trp	Thr	Tyr	Cys	Ala	Arg																
TTC	AGC	AGC	CTG	ACT	GGA	TAT	GAC	CTG	GAG	TGG	ACT	TAC	TGC	GCA	AGA																
1	3	4	6	7	9	10	12	13	15	16	18	19	21	22	24	25	27	28	30	31	33	34	36	37	39	40	42	43	45	46	48

Блок рСН108А гена  $JgV_H$  мыши

TTC	AGC	AGC	CTG	GG	81,3%			
1	3	4	6	7	9	10	12	13

A	AGT	CCA	TGC	TGA	GT	46,7%				
30	31	33	34	36	37	39	40	42	43	44

Thr	Gly	Tyr	Asp	Leu	Glu	Trp							
ACT	GGA	TAT	GAC	CTG	GAG	TGG	100%						
13	15	16	18	19	21	22	24	25	27	28	30	31	33

Рис. 26.25. Расшифрованная последовательность нуклеотидов исходного строительного блока  $V_H$  длиной 48 п.н. и кодируемая ею последовательность аминокислот (сверху). Ниже изображены три части современного

гена  $JgV_H$  мыши и указана степень их совпадения с исходной последовательностью. (По S. Ohno et al., 1982, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79, 1999–2002.)

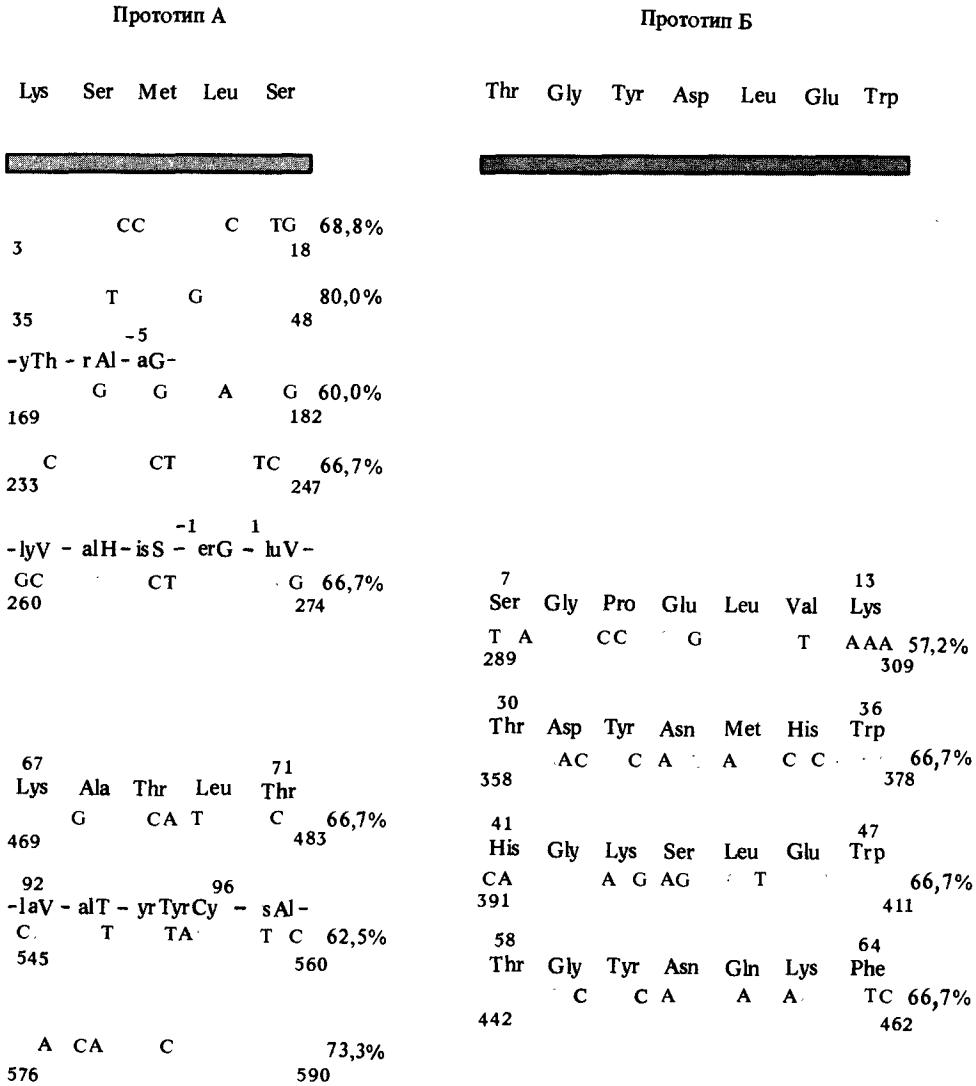


Рис. 26.26. Два строительных блока гена  $JgV_H$  мыши рCh108A. Прототип А – это участок последовательности, изображенный в правой части рис. 26.25; прототип Б – на том же рисунке в центре. Под прототипами изображены их узнаваемые копии с указанием доли последовательности (в %), гомологичной прототипу. Копии расположены на

рисунке в том же порядке, что и в гене. Числа над нуклеотидами означают их положение в полной нуклеотидной последовательности, числа внизу – положения аминокислот в полипептидной цепи. (По S. Ohno et al., 1982, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79, 132–136.)

GGC CCT CCT GGG TTT CAA GGT GTT CCT GGT GAA CCT GGT GAA CCT GGT CAA ACA  
 Gly Pro Pro Gly Phe Gln Gly Val Pro Gly Glu Pro Gly Glu Pro Gly Gln Thr

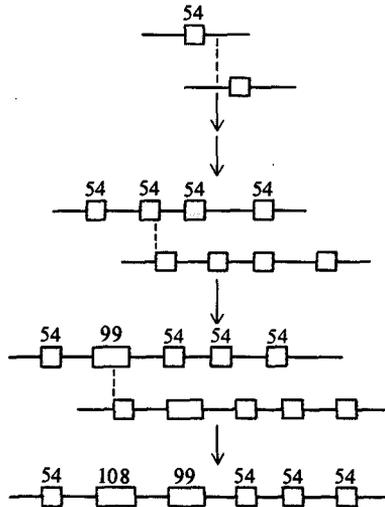


Рис. 26.27. Эволюция экзонов, кодирующих спиральный участок полипептидной цепи коллагена  $\alpha 2(I)$  курицы. Вверху изображены нуклеотидная и кодируемая ею аминокислотная последовательности строительного блока. Неравный кроссинговер между двумя экзонами длиной по 54 п. н. мог привести к образованию экзона длиной 99 п. н.

и остатка длиной 9 п. н. Затем в результате неравного кроссинговера между экзonom длиной 99 п. н. и одним из экзонов по 54 п. н. могли образоваться экзоны длиной 108 и 45 п. н. (По *W.-H. Li*. In: *Evolution of Genes and Proteins*, ed. by M. Nei and R. Koehn, Sinauer, Sunderland, Mass pp. 14–37, 1983.)

турообразующий белок костей, хрящей, соединительной ткани и кожи у позвоночных. Ген коллагена курицы имеет длину около 34 т. п. н. и содержит более 50 экзонов. Установлены нуклеотидные последовательности 21 экзона, кодирующего спираль коллагена; два из них имеют длину по 45 п. н., 12 – по 54 п. н., 4 – по 99 п. н. и 3 – по 108 п. н. Во всех случаях длина кратна 9 п. н. – тройке триплетов, кодирующих последовательность аминокислот типа Glu—X—Y, где X и Y часто бывают представлены пролином. На рис. 26.27 изображена гипотетическая схема эволюции этих экзонов от исходного строительного блока длиной 54 п. н. В табл. 26.11 приведены некоторые другие примеры удлинения генов посредством tandemных повторов «строительных блоков».

Некоторые гены, по-видимому, эволюционно возникли в результате слияния более мелких исходных предковых генов, осуществлявших различные функции; потомство этих предковых генов образует различные экзоны современных генов. В таких случаях каждый экзон кодирует определенный белковый домен, т. е. часть белковой молекулы с определенными функциями, гомологичными функциям, кодирувавшимся простым предковым геном. Константный участок тяжелой цепи иммуноглобулина  $\gamma$  состоит из трех структурных доменов  $CH_1$ ,  $CH_2$  и  $CH_3$ . Каждый домен осуществляет собственную функцию:  $CH_3$  участвует во взаимодействиях клеточной поверхности,  $CH_2$  – в фиксации комплексов

Таблица 26.11. Белки с дублированными блоками. (По *W.C. Barker et al. Atlas of Protein Sequence and Structure, vol. 5, Suppl. 3, ed by M.O. Dayhoff, National Biomedical Research Foundation, Washington, D.C., 1978, pp. 359–362.*)

Полипептид	Общее число аминокислот	Число аминокислот на один повтор	Число повторов
Иммуноглобулин: ε-цепь, участок С	423	108	4
Иммуноглобулин: γ-цепь, участок С	329	108	3
Сывороточный альбумин	584	195	3
Парвальбумин	108	39	2
Ингибитор протеазы сои	71	28	2
Ингибитор протеазы поджелудочной железы	115	54	2
Ферредоксин ( <i>Clostridium pasteurianum</i> )	55	28	2
Плазминоген	790	79	5
Кальций-зависимый регуляторный белок	148	74	2
Тропомиезин α-цепи	284	42	7

та, а  $\text{CH}_1$  служит точкой крепления легкой цепи. Кроме того, существует «шарнирный» участок, разделяющий две части молекулы иммуноглобулина. Рестрикционный анализ и секвенирование показывают, что ген состоит из трех экзонов, каждый из которых кодирует определенный домен белка, и четвертого экзона, кодирующего шарнирный участок.

В генах гемоглобина средний экзон кодирует домен белка, содержащий сайты, ответственные за связывание гема. Этот домен может быть предком мини-глобина, служившего переносчиком гема. Два фланговых экзона кодируют участки полипептидной цепи, окружающие продукт центрального экзона (рис. 26.28). Ген, кодирующий АДН *Drosophila melanogaster*, также состоит из трех экзонов, разделенных двумя интронами длиной 65 и 70 п.н. Один экзон кодирует участок из 140 аминокислотных остатков, ответственный за связь с коэнзимом. Более длинный интрон отделяет этот участок от элементов, детерминирующих каталитическую активность.

Дубликация гена часто сопровождается постепенной дивергенцией дублированных генов, в результате чего они приобретают в процессе эволюции различные, хотя и родственные функции. Примерами могут служить гены иммуноглобулинов (гл. 16) и глобинов (рис. 21.13). Установлено существование гомологии между дегидрогеназами, а также в других семействах ферментов, осуществляющих хотя и существенно различные, но все же родственные функции. У бактерии *Acinetobacter* обнаружена гомология между генами, кодирующими ферменты, которые осуществляют последовательные этапы единой цепи метаболических реакций (лактаза, декарбоксилаза, гидролаза и трансфераза); вероятно, эти гены произошли от одного предкового гена.

Псевдогенами называют участки ДНК, обладающие высокой гомологией с функциональными генами, но несущие либо *nonsense*-мутацию, либо мутацию со сдвигом рамки считывания, что лишает псевдогены

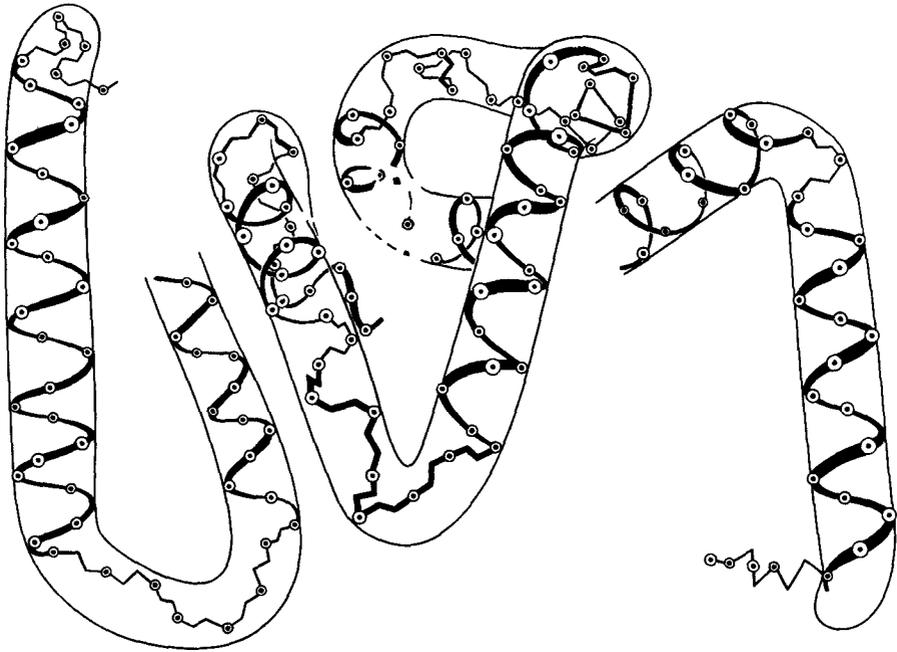


Рис. 26.28. Три части полипептидной цепи гемоглобина, кодируемые тремя экзонами гена. Область, кодируемая центральным экзонам, включает участки контакта с гемом: два гистидина, связывающих железо, 18 из 21 аминокислот, контактирующих с гемом в  $\beta$ -цепи, и 15 из 19, выполняющих ту же

функцию в  $\alpha$ -цепи. Два фланговых экзона кодируют полипептидные цепи, окружающие продукт центрального экзона. (По W. Gilbert. In: Eucaryotic Gene Regulation, ed. by R. Axel, T. Maniatis and C. F. Fox, Academic Press, New York, 1979.)

Таблица 26.12. Число генов рРНК и тРНК в гаплоидном геноме различных организмов. (По W.-H. Li. In: Evolution of Genes and Proteins, ed. by M. Nei and R. K. Koehn, Sinauer, Sunderland Mass., 1983, pp. 14–37.)

Ген	Организм	Число копий	Общее число нуклеотидных пар
рРНК	<i>Mycoplasma capricolum</i>	2	$1 \cdot 10^6$
	<i>Escherichia coli</i>	7	$4 \cdot 10^6$
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	140	$5 \cdot 10^7$
	<i>Drosophila melanogaster</i>	130–250	$2 \cdot 10^8$
	<i>Xenopus laevis</i>	400–600	$8 \cdot 10^9$
	Человек	300	$3 \cdot 10^9$
тРНК	<i>E. coli</i>	100	$4 \cdot 10^6$
	<i>S. cerevisiae</i>	320–400	$5 \cdot 10^7$
	<i>D. melanogaster</i>	750	$2 \cdot 10^8$
	<i>X. laevis</i>	7800	$8 \cdot 10^9$
	Человек	1300	$3 \cdot 10^9$

возможности продуцировать функциональный полипептид. Эти мутации могут накапливаться, поскольку второй ген, возникший в результате дубликации, сохраняет способность функционировать нормально. Очень интересен вопрос о возможности эволюционного превращения псевдогена в функциональный ген с новыми функциями, отличными от исходных.

Характерным примером генов, существующих во многих копиях, функционально и структурно тождественных друг другу, могут служить гены, кодирующие рибосомную или транспортную РНК (табл. 26.12). Многие повторяющиеся последовательности с неизвестными функциями состоят из тождественных или очень сходных участков. Так, последовательность *Alu* длиной около 300 п. н. представлена в геноме человека 300 000 копиями, что составляет около 3% всей ДНК. Последовательность длиной 6,4 т. п. н., обнаруженная в кластере генов  $\beta$ -глобинов, представлена 3000 копий, разбросанными по всему геному человека, что в сумме составляет еще около 1% общей ДНК генома.

## Горизонтальный перенос генов

Дубликации генов увеличивают общее количество ДНК в клетке и создают возможность для приобретения генами в процессе эволюции новых функций. Дублицированные гены входят в состав генома потомков носителя предкового гена. Другими словами, предковый и дублицированные гены входят в состав генофонда одного и того же вида. На первый взгляд эволюция посредством включения гена, возникшего в одном виде, в генофонд другого вида невозможна: поскольку виды репродуктивно изолированы друг от друга, они эволюционируют как независимые общности. Однако уже несколько десятков лет известно, что прокариоты способны включать чужеродную ДНК посредством процессов трансформации и трансдукции. Хорошо также установлено, что эукариотические клетки в культуре ткани способны включать ДНК другого вида (см. гл. 18). Недавно получены данные, свидетельствующие о том, что гены могут переходить от одного эукариотического организма к другому и даже от эукариот к прокариотам, хотя такое явление должно происходить очень редко даже в эволюционном масштабе времени, если оно вообще происходит.

Два возможных случая *горизонтального переноса генов* (т. е. переноса генов между одновременно существующими видами, а не от предка потомкам) относятся к морским ежам. Молчащие сайты избыточных кодонов высокоповторяющихся генов, кодирующих гистоны H4 и H3, эволюционировали в нескольких видах морских ежей со скоростью 0,5–0,6 нуклеотидных замен в миллион лет, т. е. со скоростью, близкой к наблюдаемой для генов с уникальными последовательностями, кодирующих белки. У одного из видов, *Psammechinus miliaris*, скорость эволюции этих молчащих сайтов оказалась в 100–200 раз ниже нормальной. Одно из возможных объяснений состоит в том, что по некоторым неизвестным причинам *Psammechinus* находится под действием сильного отбора, более чем в сто раз снижающего скорость эволюции молчащих сайтов по сравнению с другими видами. Альтернативное объяснение: кластер генов гистона получен от другого вида, *Strongylocentrotus drobachiensis*, в последний миллион лет, хотя эти виды разошлись от об-

щего предка 65 миллионов лет тому назад. Другая пара видов морских ежей *Strongylocentrotus purpuratus* и *Tripneustes gratilla* разошлась в процессе эволюции еще раньше. Уникальные последовательности ДНК этих видов дивергировали с обычной скоростью, однако обнаружено семейство повторяющихся последовательностей, очень похожих у обоих видов. Одно из возможных объяснений — сравнительно недавний горизонтальный перенос этого семейства последовательностей от одного вида другому.

Еще более загадочным выглядит пример горизонтального переноса между рыбой семейства сребробрюшковых и ее биоллюминесцирующим бактериальным симбионтом *Photobacter leiognathi*. Супероксиддисмутазой (СОД) называется фермент, участвующий в устранении вредных для клетки кислородных радикалов. Один тип СОД характерен для митохондрий эукариот и встречается также у марганец-содержащих прокариот. Другой тип СОД встречается у эукариот, содержащих медь и цинк, и у прокариот, содержащих железо. СОД этого типа у *P. leiognathi* намного больше похожа на соответствующий фермент своего хозяина-рыбы, чем на СОД каких бы то ни было других прокариот. Именно горизонтальный перенос гена, кодирующего этот фермент, от рыбы к бактериальному симбионту может служить объяснением этому сходству.

Данных по горизонтальному переносу генов еще очень мало, и они не являются бесспорными, не исключены и совершенно другие объяснения. Если горизонтальный перенос существует, это значит, что существуют широкие пути эволюции, считавшиеся до последнего времени закрытыми для эукариот. В любом случае это явление не должно быть слишком широко распространенным даже в эволюционном масштабе времени. В противном случае организмы представляли бы собой некую мешанину генов, и было бы невозможно устанавливать четкие степени гомологии и эволюционного родства между видами и более крупными таксономическими категориями. Мы были бы неспособны, например, четко отделить насекомых как самостоятельный таксон от, скажем, моллюсков. Коадаптация генов в геноме (гл. 25) ограничивает возможность встраивания чужеродных функциональных генов и делает горизонтальный перенос (если он существует) событием чрезвычайно редким.

## Литература

- Allendorf F. W., Kudsens K. L., Phelps S. R. (1982). Identification of a gene regulating the tissue expression of a phosphoglucosyltransferase locus in rainbow trout, *Genetics*, **102**, 259–268.
- Ayala F. J. (1975). Genetic differentiation during the speciation process, *Evol. Biol.*, **8**, 1–78.
- Ayala F. J., ed., 1976. *Molecular Evolution*, Sinauer, Sunderland, Mass.
- Bachmann K., Goin O. B., Goin C. J. (1972). Nuclear DNA amounts in vertebrates, *Brookhaven Symp. Biol.*, **23**, 419–450.
- Barigozzi C., ed., 1982. *Mechanisms of Speciation*, Alan R. Liss, New York.
- Benyajati C., Place A. R., Powers D. A., Sofer W. (1981). Alcohol dehydrogenase gene of *Drosophila melanogaster*: relationship of intervening sequences to functional domains in the protein, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**, 2717–2721.
- Britten R. J., Davidson E. H. (1971). Repetitive and non-repetitive DNA sequences and a speculation on the origin of evolutionary

- novelty, *Quart. Rev. Biol.*, **46**, 111–138.
- Bruce E. J., Ayala F. J. (1979). Phylogenetic relationships between man and the apes: electrophoretic evidence, *Evolution*, **33**, 1040–1056.
- Busslinger M., Rusconi S., Birnstiel M. L. (1982). An unusual evolutionary behavior of a sea urchin histone gene cluster, *EMBO J.*, **1**, 27–33.
- Carson H. L. (1971). Speciation and the founder principle, *Stadler Symp.*, **3**, 51–70.
- Dickerson R. E. (1971). The structure of cytochrome *c* and the rates of molecular evolution, *J. Mol. Evol.*, **1**, 26–45.
- Dobzhansky Th., 1970. *Genetics of Evolutionary Process*, Columbia University Press, New York.
- Dobzhansky Th., Ayala F. J., Stebbins G. L., Valentine J. W., 1977. *Evolution*, W. H. Freeman, San Francisco.
- Douthart R. J., Norris F. H. (1982). Events in the evolution of pre-proinsulin, *Science*, **217**, 729–732.
- Dover G. A., Flavell R. B., eds., 1982. *Genome Evolution*, Academic Press, London.
- Fitch W. M., Margoliash E. (1967). Construction of phylogenetic trees, *Science*, **155**, 279–284.
- Gilbert W. Introns and exons: Playgrounds of evolution. In: *Eucaryotic Gene Regulation*, ed. by R. Axel, T. Maniatis, and C. F. Fox, Academic Press, New York, 1979, pp. 1–12.
- Gillespie J. H., Langley C. H. (1979). Are evolutionary rates really variable? *J. Mol. Evol.*, **13**, 27–34.
- Goodman M., ed., 1982. *Macromolecular Sequences in Systematic and Evolutionary Biology*, Plenum Press, New York.
- Gottlieb L. D. (1974). Genetic conformation of the origin of *Clarkia lingulata*, *Evolution*, **28**, 244–250.
- Hinegardner R. Evolution of genome size. In: *Molecular Evolution*, ed. by F. J. Ayala, Sinauer, Sunderland, Mass., 1976, pp. 179–199.
- Hoyer B. H., Roberts R. B. Studies on nucleic acid interactions using DNA-agar. In: *Molecular Genetics*, Part II, ed. by J. H. Taylor, Academic Press, New York, 1967, pp. 425–479.
- Kimura M. (1968). Evolutionary rate at the molecular level, *Nature*, **217**, 624–626.
- King J. L., Jukes T. H. (1969). Non-Darwinian evolution, *Science*, **164**, 788–798.
- King M.-C., Wilson A. C. (1975). Evolution at two levels: molecular similarities and biological differences between humans and chimpanzees, *Science*, **188**, 107–116.
- Kohne D. E., Chiscon J. A., Hoyer B. H. (1972). Evolution of primate DNA sequences, *J. Human Evol.*, **1**, 627–644.
- Laird C. D., McCarthy B. J. (1968). Magnitude of interspecific nucleotide sequence variability in *Drosophila*, *Genetics*, **60**, 303–322.
- Laurie-Ahlberg C. C., Wilton A. N., Curtsinger J. W., Emigh T. H. (1982). Naturally occurring enzyme activity variation in *Drosophila melanogaster*. I. Sources of variation for 23 enzymes, *Genetics*, **102**, 191–206.
- Lewis H. (1966). Speciation in flowering plants, *Science*, **152**, 167–172.
- McDonald J. F., Ayala F. J. (1978). Genetic and biochemical basis of enzyme activity variation in natural populations. I. Alcohol dehydrogenase in *Drosophila melanogaster*, *Genetics*, **89**, 371–388.
- Martin J. P., Fridovich I. (1981). Evidence for a natural gene transfer from the ponyfish to its bioluminescent bacterial symbiont *Photobacter leiognathi*, *J. Biol. Chemistry*, **256**, 6080–6089.
- Mayr E., 1963. *Animal Species and Evolution*, Harvard University Press, Cambridge, Mass.
- Milkman R., ed., 1982. *Perspectives on Evolution*, Sinauer, Sunderland, Mass.
- Narayan R. K. J. (1982). Discontinuous DNA variation in the evolution of plant species: the genus *Lathyrus*, *Evolution*, **36**, 877–891.
- Nei M. (1972). Genetic distance between populations, *Amer. Nat.*, **106**, 283–291.
- Nei M., Koehn R. K., eds., 1983. *Evolution of Genes and Proteins*, Sinauer, Sunderland, Mass.
- Nevo E., Kim Y. J., Shaw C. R., Thaler C. S. (1974). Genetic variation, selection, and speciation in *Thomomys talpoides* pocket gophers, *Evolution*, **28**, 1–23.
- Ohno S., Matsunaga T. (1982). The 48-base-long primordial building block of immunoglobulin light-chain variable regions is complementary to the primordial building block of heavy-chain variable regions, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 2338–2341.
- Sarich V. M., Wilson A. C. (1967). Immunological time scale for hominid evolution, *Science*, **158**, 1200–1203.
- Tashian R. E., Goodman M., Ferrell R. E., Tanis R. J. Evolution of carbonic anhydrase in primates and other mammals. In: *Molecular Anthropology*, ed. by M. Goodman and R. E. Tashian, Plenum Press, New York, 1976, pp. 301–319.
- Vorontsov N. N., van Brink J. M., eds., 1980. *Animal Genetics and Evolution*, Junk, The Hague.
- White M. J. D., 1977. *Models of Speciation*, W. H. Freeman, San Francisco.

- Whitt G. Evolution of isozyme loci and their differential regulation. In: Evolution Today, ed. by G. G. E. Scudder and J. L. Reveal, Proceedings of the Second International Congress on Systematic and Evolutionary Biology, 1981, pp. 271–289.
- Wilson A. C., Maxson C. R., Sarich V. M. (1974). Two types of molecular evolution: evidence from studies of interspecific hybridization, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 71, 2843–2847.
- Wozney J., Hanaman D., Tate V., Boedtker H., Doty P. (1981). Structure of the pro  $\alpha$  2(1) collagen gene, Nature, 294, 129–135.
- Yeh W. K., Shih C., Ornston L. N. (1982). Overlapping evolutionary affinities revealed by comparison of amino acid compositions, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79, 3794–3797.

## Ключевые слова и понятия

Анагенез	Кладогенез
Вид	Макроэволюция
Видообразование	Механизмы репродуктивной изоляции
Виды-двойники	Микроэволюция
Генетическое расстояние	Молекулярные часы эволюции
Генетическое сходство	Ортологичные гены
Географическое видообразование	Паралогичные гены
Гетерогаметное скрещивание	Теория нейтральности молекулярной эволюции
Гибридизация ДНК	Термостабильность ( $T_s$ )
Гомогаметное скрещивание	Филогения
Гомологичные гены	Филогения аминокислотной последовательности белков
Горизонтальный перенос генов	
Квантовое видообразование (быстрое видообразование)	

## Задачи

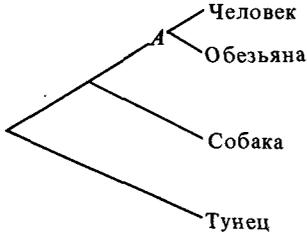
26.1. Опыты по гибридизации ДНК показали, что различия в нуклеотидных последовательностях между *Drosophila melanogaster* и *D. simulans* составляет 3%, а между *D. melanogaster* и *D. funebris* – 13% (см. рис. 26.5). Нарисуйте наиболее правдоподобную схему филогении этих трех видов, указав процент нуклеотидных замен на каждом этапе эволюции. Можете ли вы определить, одинаковым ли было число нуклеотидных замен при эволюции *D. melanogaster* и *D. simulans* от общего предка?

26.2. В соответствии с данными, приведенными в табл. 26.5, различия по нуклеотидным последовательностям ДНК между человеком и зеленой мартышкой

составляет 9,6%; между человеком и обезьяной-капуцином – 15,8%, а между зеленой мартышкой и капуцином – 16,5%. Реконструируйте филогению этих трех видов и укажите вероятный процент нуклеотидных замен на каждом этапе эволюции. Почему в этом случае оказывается возможным определить процент нуклеотидных замен, происшедших при эволюции человека и зеленой мартышки от их общего предка, тогда как при условиях, сформулированных в задаче 1, нам не удалось это сделать?

26.3. Минимальное число нуклеотидных замен в гене, кодирующем цитохром *c*, для четырех видов (табл. 26.7) и схема их филогении представлены ниже:

	Обезьяна	Собака	Тунец
Человек	1	13	31
Обезьяна		12	32
Собака			29



Рассчитайте минимальное число нуклеотидных замен в гене, кодирующем цитохром *c*, по которым вид А отличается от человека и обезьяны, используя 1) данные, относящиеся лишь к человеку, обезьяне и собаке и 2) данные, относящиеся к человеку, обезьяне и тунцу. Совпадают ли рассчитанные вами результаты? Несовпадение полученных результатов — это обычная ситуация, возникающая фактически всегда, когда задача «перегружена» (т. е. данных больше, чем необходимо для ответа на поставленный вопрос) и эти данные не вполне согласуются друг с другом. Эволюционисты справляются с этой трудностью, определяя для каждой ветви филогенетического древа значение числа нуклеотидных замен, при которых суммарное расхождение между имеющимися данными и предполагаемым набором числа замен минимально. Для нахождения такого «наилучшего решения» в случае, когда мы имеем дело даже со сравнительно небольшим числом видов, необходима ЭВМ.

**26.4.** Сравните результаты, полученные в задаче 26.2, со значениями, приведенными на рис. 26.6. В чем причина их несовпадения?

**26.5.** С начала этого века известно, что комар *Anopheles maculipennis* служит переносчиком малярии. Ситуация непростая, поскольку *A. maculipennis* обитает во многих местностях, где малярии нет. Об-

наружилось по меньшей мере шесть видов, описанных под общим названием *A. maculipennis*, половозрелые формы которых морфологически тождественны. Не все они способны переносить малярию. На одной и той же территории могут обитать несколько видов, но одни из них живут в солоноватой воде, другие — в проточной пресной, третьи — в стоячей пресной. Каков механизм репродуктивной изоляции между ними?

**26.6.** Равное число самцов и самок двух близкородственных видов *Drosophila* помещают вместе. Число скрещиваний разных типов оказалось следующим:

$$\text{♀ } D. \textit{ bifasciata} \times \text{♂ } D. \textit{ bifasciata} \quad 229$$

$$\text{♀ } D. \textit{ imaii} \times \text{♂ } D. \textit{ imaii} \quad 375$$

$$\text{♀ } D. \textit{ bifasciata} \times \text{♂ } D. \textit{ imaii} \quad 13$$

$$\text{♀ } D. \textit{ imaii} \times \text{♂ } D. \textit{ bifasciata} \quad 9$$

Рассчитайте коэффициент половой изоляции  $C_i$  между этими двумя видами по формуле:

$$C_i = p_{11} + p_{22} - q_{12} - q_{21},$$

где  $p_{11}$  и  $p_{22}$  — частоты гомогамных скрещиваний двух типов ( $\text{♀ } A \times \text{♂ } A$  и  $\text{♀ } B \times \text{♂ } B$ ), а  $q_{12}$  и  $q_{21}$  — частоты гетерогамных скрещиваний двух типов ( $\text{♀ } A \times \text{♂ } B$  и  $\text{♀ } B \times \text{♂ } A$ ).

**26.7.** В одной местности произрастают три вида орхидей *Dendrobium*. Их цветы распускаются на рассвете и увядают вечером, так что опыление может произойти лишь в течение одного дня. Стимулом для распускания цветков растений всех трех видов может служить, например, внезапный ураган в жаркий день, однако цветки одного вида распускаются через 8 дней после бури, другого — через 9, а третьего — через 10 или 11. Изолирующий механизм какого типа препятствует гибридизации между этими видами?

**26.8.** Гибриды между тремя видами хлопчатника *Gossypium barbadense*, *G. hirsutum* и *G. tomentosum* наделены гибридной силой и фертильны, но в поколении

$F_1$  потомство либо погибает на ранних стадиях развития, либо дает слабые растения. Изолирующий механизм какого типа сохраняет самостоятельность генофондов всех трех видов?

**26.9.** Последовательности 20 последних аминокислот в  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепях гемоглобина человека имеют следующий вид:

$\alpha$ : His—Ala—Ser—Leu—Asp—Lys—Phe  
 $\beta$ : Gln—Ala—Ala—Tyr—Gln—Lys—Val  
 $\alpha$ : Leu—Ala—Ser—Val—Ser—Thr—Val  
 $\beta$ : Val—Ala—Gly—Val—Ala—Asn—Ala  
 $\alpha$ : Leu—Thr—Ser—Lys—Tyr—Arg  
 $\beta$ : Leu—Ala—His—Lys—Tyr—His

Используя генетический код (табл. 12.1), определите минимальное число нуклеотидных замен, происшедших в участках ДНК, кодирующих эти последовательности, с момента дупликации, которая привела к образованию  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей.

**26.10.** Формула для частоты аллельных замен  $k = 2N\mu$  справедлива не только для нейтральных аллелей, но и для аллелей, подверженных действию отбора. Если вновь возникающий аллель

$A_2$  имеет преимущество по сравнению с ранее существовавшим аллелем  $A_1$ , так что приспособленности  $A_1A_1$ ,  $A_1A_2$  и  $A_2A_2$  равны соответственно  $1$ ,  $1 + s$  и  $1 + 2s$ , то вероятность фиксации нового аллеля составляет  $x = 2N_e s / N$ , где  $N_e$  — эффективная численность популяции, а  $N$  — общее число особей в популяции. Предположим, что темп мутирования нового аллеля составляет  $10^{-5}$  за одно поколение, а эффективная численность популяции равна 10 000. Определите частоту замен аллелей в трех различных локусах при 1)  $s = 0$ ; 2)  $s = 0,0001$  и 3)  $s = 0,01$ .

**26.11.** У четырех видов приматов, шимпанзе (*Pan troglodytes*), гориллы (*Gorilla gorilla*), гиббона (*Hylobates lar*) и павиана (*Papio cynocephalus*), была изучена генетическая изменчивость по 19 локусам, кодирующим белки крови. Результаты приведены ниже. В случаях, когда вид был мономорфен по какому-либо аллелю, указан лишь индекс соответствующего аллеля; в случаях полиморфизма в скобках указаны частоты аллелей.

Определите генетическое сходство и генетическое расстояние между видами и нарисуйте вероятную схему филогении.

Лocus	<i>Pan</i>	<i>Gorilla</i>	<i>Hylobates</i>	<i>Papio</i>
1. <i>Ak</i>	96	98 (0,20) 100 (0,80)	92	96
2. <i>Alb</i>	100	100	100	99
3. <i>Aph</i>	100	100	100	100
4. <i>Cer</i>	100	98	98	102
5. <i>Dia</i>	100	85 (0,67) 95 (0,33)	100 (0,67) 108 (0,33)	95 (0,88) 100 (0,12)
6. <i>Est-A</i>	100	101	102	96
7. <i>Est-B</i>	100	100	102	95 (0,17) 96 (0,08) 103 (0,75)
8. <i>G6pd</i>	100	100	102	102
9. <i>Got</i>	100	100	96	96 (0,14) 100 (0,86)
10. <i>Hb</i>	100	100	100	100 (0,92) 102 (0,08)
11. <i>Hpt</i>	105	107	107	107
12. <i>Icd</i>	96	100	100	100 (0,94) 107 (0,06)
13. <i>Lap</i>	100	100	100	100
14. <i>Ldh-A</i>	96	96	96	96
15. <i>Ldh-B</i>	100	100	100	100
16. <i>Mdh</i>	100	100	93 (0,62) 100 (0,38)	106
17. <i>6-Pgd</i>	97	97 (0,15) 105 (0,85)	94	94
18. <i>Pgm-1</i>	96 (0,12) 100 (0,88)	100	100	94
19. <i>Pgm-2</i>	100	96	100	102

---

# Приложение 1

## Вероятность и статистика

В современном естествознании для построения моделей природных явлений и предсказания результатов естественных процессов и экспериментов используются различные математические дисциплины, в том числе теория вероятности. Статистические методы применяют для представления экспериментальных данных в сжатом виде и для анализа этих данных. Результаты экспериментов часто должны быть каким-то образом представлены в количественной форме; получаемые при этом большие массивы чисел надо уметь представить в компактном, обозримом виде. Так, например, мы можем измерить рост всех студентов в группе, а полученную информацию суммировать, вычислив среднее значение роста. На следующем, более утонченном уровне статистические методы используются для проверки гипотез. Гипотеза Менделя, например, предсказывает, что при скрещивании особей, различающихся по некоторому признаку, в  $F_2$  отношении носителей доминантного и рецессивного признаков составит 3 : 1. Мендель скрестил высокое и низкое растение и получил в поколении  $F_2$  1064 потомков. Если бы отношение выполнялось точно, то из них 798 были бы высокими, а 266 — низкими. В действительности высоких оказалось 787, а низких — 277. Находится ли этот результат в соответствии с гипотезой? Предположим, что расхождение между предсказанием и результатом было бы еще большим — сколь велико оно должно было бы быть, чтобы заставить Менделя отказаться от его гипотезы?

В этом приложении мы расскажем о некоторых основных понятиях и методах теории вероятности и статистики, необходимых для понимания популяционной генетики. Изложение будет совершенно элементарным и излишним для студентов учебных заведений, в программе ко-

торых содержатся курсы математики и статистики, но полезным для всех остальных. Мы рассмотрим следующие пять тем: 1) основные понятия *теории вероятности*, необходимые для вычисления математического ожидания тех или иных величин в рамках определенных гипотез; 2) *метод хи-квадрат*, применяемый для проверки справедливости гипотез; 3) *среднее значение* и *дисперсию (вариансу)* — две величины, часто используемые при статистической обработке данных; 4) *распределение Пуассона*, часто встречающееся в генетике при анализе редких событий, например мутаций; 5) *нормальное распределение* — тип распределения, часто встречающийся в популяционной генетике.

## II. I. Вероятность

Вероятность можно определить, как число благоприятных исходов какого-то события, деленное на общее число возможных исходов. Например, если растение гороха гетерозиготно ( $Rr$ ) по аллелям, определяющим гладкость семян ( $R$ ) и их морщинистость ( $r$ ), то вероятность того, что в гамете окажется аллель  $R$ , равна  $1/2$ . В этом случае возможными исходами являются  $R$  и  $r$ , а благоприятным мы считаем  $R$ .

Иногда вероятность того или иного исхода заранее неизвестна; тогда ее можно определить экспериментально, наблюдая, с какой частотой реализуется данный исход. Например, обнаружено, что в выборке из 6346 X-хромосом дрозофилы 8 содержат вновь возникшую рецессивную леталь. Тогда вероятность возникновения рецессивной летали в одной X-хромосоме оценивается как  $8/6346 = 0,0013$  на одно поколение.

Вероятность любого события может принимать значения от нуля до единицы. Вероятность, равная единице, означает, что событие обязательно произойдет; вероятность, равная нулю, означает, что событие никогда не произойдет.

Существует несколько законов, с помощью которых можно вычислять комбинации вероятностей различных событий. Два наиболее важных из них называются законами сложения и умножения вероятностей.

**Закон сложения вероятностей.** Вероятность того, что реализуется один из нескольких взаимоисключающих исходов данного события, равна сумме вероятностей каждого отдельного исхода. Например, предположим, что существует только три возможных исхода, вероятности которых можно изобразить в виде участков единичного квадрата, изображенного на рис. П.1, где вероятность  $A$  равна  $1/2$ , вероятность  $B$  —  $1/4$  и вероятность  $C$  — тоже  $1/4$ . Тогда вероятность, скажем, того, что произойдет либо  $A$ , либо  $B$ , равна  $1/2 + 1/4 = 3/4$ , что очевидно из рисунка. При скрещивании двух гетерозиготных ( $Rr$ ) растений гороха вероятности возникновения трех типов потомства оставляют:  $1/4$  гомозигот  $RR$ ,  $1/4$  гомозигот  $rr$  и  $1/2$  гетерозигот  $Rr$ . Следовательно, вероятность того, что в потомстве появится доминантный фенотип, т.е. что данное растение в потомстве будет обладать генотипом либо  $RR$ , либо  $Rr$ , равна  $1/4 + 1/2 = 3/4$ .

**Закон умножения вероятностей.** Вероятность того, что несколько взаимно независимых исходов реализуются одновременно, равна произведению вероятностей каждого исхода. Рассмотрим, например, то же скрещивание, что и в предыдущем абзаце:  $Rr \times Rr$ . Вероятность того,

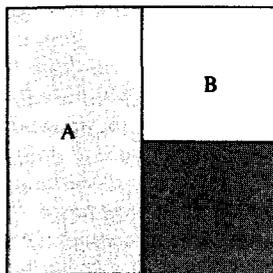


Рис. 1. П. 1. Аддитивность вероятностей взаимоисключающих событий. Если А, В и С—три взаимоисключающих исхода данного события, причем вероятности этих исходов измеряются относительной площадью изображенных на рисунке участков, то вероятность того, что исходом события будет либо А, либо В, равна сумме двух соответствующих площадей.

что определенное растение в потомстве получит аллель  $r$  от одного из родителей, равна  $1/2$ , такова же вероятность того, что это растение получит аллель  $r$  от второго родителя. Следовательно, вероятность того, что это растение получит аллель  $r$  от обоих родителей, равна  $1/2 \times 1/2 = 1/4$ .

При этом существенно, чтобы исходы были взаимно независимыми. Рассмотрим, например, скрещивание, изображенное на рис. 3.5. Поколение  $F_1$  получено от скрещивания самок ( $w^+/w$ ), гетерозиготных по аллелю красноглазости ( $w^+$ ) и аллелю белоглазости ( $w$ ), с красноглазыми самцами, имеющими генотип ( $w^+/Y$ ). В  $F_2$  вероятность появления мух с белыми глазами равна  $1/4$ , поскольку для этого требуется, чтобы муха получила аллель  $w$  от матери (вероятность этого события равна  $1/2$ ) и Y-хромосому отца (вероятность этого события также равна  $1/2$ ). Вероятность того, что данная муха—самец, равна  $1/2$ . Но было бы ошибкой заключить, что вероятность того, что рассматриваемая муха имеет белые глаза и одновременно представляет собой самца, равна  $(1/4 \times 1/2) = 1/8$ . Дело в том, что два рассматриваемых исхода отнюдь не являются независимыми. Для того чтобы глаза данной мухи были белыми, она должна унаследовать Y-хромосому отца; следовательно, в  $F_2$  все белоглазые мухи—самцы.

*Первое предостережение.* При вычислении вероятности последовательных событий важно отличать вероятность всех последовательных событий, взятых вместе, от вероятности какого-то одного определенно-го события. Рассмотрим, например, следующий вопрос: какова вероятность того, что два первых ребенка в семье окажутся мальчиками? Для ответа на этот вопрос надо воспользоваться законом произведения вероятностей. Предположив, что вероятность рождения мальчика всегда равна  $1/2$ , получаем ответ:  $1/2 \times 1/2 = 1/4$ . Зададим теперь несколько иной вопрос: какова вероятность того, что у родителей, уже имеющих одного сына, вторым ребенком также будет мальчик? Ответ в этом случае будет  $1/2$ . Независимо от пола всех старших детей вероятность того, что следующий ребенок окажется мальчиком, всегда равна  $1/2$ .

*Второе предостережение.* Иногда общее число последовательно происходящих событий ограничено (такую ситуацию специалисты по статистике называют «изъятием без возвращения»). В этом случае сле-

дует принимать во внимание, что вероятность последующих событий зависит от числа и исхода предыдущих. В качестве иллюстрации рассмотрим колоду из 52 карт с четырьмя тузами. Какова вероятность того, что первой картой, которую мы вынем из тасованной колоды, окажется туз? Ответ очевиден:  $4/52$ . Предположим теперь, что первой картой оказался не туз, и вынутую карту мы в колоду не возвращаем. Какова вероятность того, что тузом окажется вторая карта? В колоде осталась 51 карта; следовательно, вероятность вынуть туза равна  $4/51$ . Допустим теперь, что первой картой был туз. Какова вероятность того, что тузом окажется вторая карта? В колоде осталась 51 карта, из которых 3 туза; следовательно, ответом будет  $3/51$ .

## II. II. Метод хи-квадрат

Полезным методом, позволяющим судить о том, соответствуют ли результаты экспериментов той или иной гипотезе, является метод хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Функция  $\chi^2$  определяется как

$$\chi^2 = \sum \frac{(N - O)^2}{O},$$

где  $N$  – наблюдаемое значение,  $O$  – ожидаемое значение, а символ  $\sum$  означает суммирование по всем сериям экспериментов.

Рассмотрим эксперимент, в котором Мендель скрещивал высокие растения ( $TT$ ) с низкими ( $tt$ ). В поколении  $F_1$  скрещиваются гетерозиготы  $Tt \times Tt$ . Согласно гипотезе Менделя, в поколении  $F_2$  соотношение высоких ( $TT$  и  $Tt$ ) и низких ( $tt$ ) растений должно быть  $3 : 1$ . Было получено 787 высоких и 277 низких растений. Расчет значений хи-квадрат для этого эксперимента приведен в табл. П.1. В результате  $\chi^2 = 0,59$ . Подтверждает ли это значение исходную гипотезу? Иными словами, можно ли разность между теоретически ожидаемой и реально наблюдаемой величинами отнести за счет случайности? Чтобы ответить на этот вопрос, мы должны познакомиться с двумя понятиями: число степеней свободы и уровень значимости (достоверности).

Число степеней свободы легко определить как число «классов», объемы которых должны быть известны, для того, чтобы подсчитать объемы всех классов исходя из общего объема выборки. В рассматриваемом примере число степеней свободы равно единице, так как если мы знаем объем одного класса (например, 787 высоких растений), то можем определить объем другого класса вычитанием объема первого класса из общего объема ( $1064 - 787 = 277$ ). Вообще, в экспериментах

Таблица 1.П.1. Вычисление  $\chi^2$  для эксперимента Менделя с высокими и низкими растениями гороха

Последовательность действий	Высокие растения	Низкие растения	Всего
Наблюдаемые значения (N)	787	277	1064
Ожидаемые значения (O)	$1064 \cdot 3/4 = 798$	$1064 \cdot 1/4 = 266$	1064
$N - O$	-11	+11	0
$(N - O)^2$	121	121	
$(N - O)^2/O$	0,15	0,44	$\chi^2 = 0,59$

**Таблица 2.П.1.** Значения  $\chi^2$ , соответствующие различным уровням значимости и степеням свободы

Число степеней свободы	Уровень значимости		
	0,05	0,01	0,001
1	3,84	6,64	10,83
2	5,99	9,21	13,82
3	7,82	11,34	16,27
4	9,49	13,28	18,47
5	11,07	15,09	20,52
6	12,59	16,81	22,46
7	14,07	18,48	24,32
8	15,51	20,09	26,13
9	16,92	21,67	27,88
10	18,31	23,21	29,59

такого типа число степеней свободы на единицу меньше числа классов, т.е.  $k - 1$ , поскольку последний класс может быть подсчитан вычитанием суммы всех остальных классов из их общего числа. (Ниже мы увидим, что в экспериментах другого типа число степеней свободы может отличаться от  $k - 1$ .)

Уровень значимости отражает риск того, что мы отвергнем истинную гипотезу. Различия между ожидаемыми и наблюдаемыми значениями могут варьировать в силу случайных причин, но если вероятность того, что расхождение объясняется случайными причинами, очень мала, то гипотеза отвергается, хотя и не исключено, что она верна. Обычно в качестве уровня значимости выбирается значение 5%. Это означает, что гипотезу решено считать не соответствующей наблюдениям, если вероятность того, что расхождение между теоретически ожидаемыми и наблюдаемыми в эксперименте данными, обусловленное только случайными причинами, составляет не более 5%. Значения  $\chi^2$  для различного числа степеней свободы и уровней значимости 5, 1 и 0,1% приведены в табл. П.2.

Возвратимся к вопросу о том, соответствуют ли данные эксперимента Менделя его гипотезе. Значение  $\chi^2$  равно 0,59, степень свободы одна. Расхождение между теоретическими и экспериментальными значениями допустимо, поскольку оно меньше значения хи-квадрата для одной степени свободы и 5%-ного уровня значимости (последнее равно 3,84; см. табл. П.2). Следовательно, мы вправе утверждать, что данные эксперимента согласуются с гипотезой Менделя и что различие между ожидаемыми и наблюдаемыми значениями объясняются случайными причинами.

У дрозофилы аллель *dumpy* (*dp*), определяющий короткие крылья, рецессивен по отношению к аллелю нормальных крыльев ( $dp^+$ ), а аллель *sinabar* (*cn*) (яркие глаза) рецессивен по отношению к аллелю нормальной окраски глаз ( $cn^+$ ). Если расщепление двух локусов независимо, то при скрещивании  $dp^+ / dp, cn^+ / cn \times dp^+ / dp, cn^+ / cn$  должно возникать потомство четырех типов (дикий тип; короткие крылья, яркие глаза, короткие крылья и яркие глаза) в отношении 9 : 3 : 3 : 1. В выборке из 400

Таблица 3.П.1. Вычисление  $\chi^2$  для гипотезы независимого расщепления двух локусов

Последовательность действий	Дикий тип	<i>dumpy</i>	<i>cinnabar</i>	<i>dumpy</i> и <i>cinnabar</i>	Всего
Наблюдаемые значения (Н)	268	50	54	28	400
Ожидаемые значения (О)	225	75	75	25	400
Н – О	43	–25	–21	3	0
(Н – О) <sup>2</sup>	1849	625	441	9	
(Н – О) <sup>2</sup> /О	8,22	8,33	5,88	0,36	$\chi^2 = 22,79$

мух наблюдалось следующее распределение:

Дикий тип	268
Короткие крылья	50
Яркие глаза	54
Короткие крылья и яркие глаза	28

Нам нужно определить, соответствуют ли эти результаты гипотезе о независимости расщепления локусов. Расчет хи-квадрат приведен в табл. П.3. Число степеней свободы равно  $k - 1 = 3$ , поскольку, зная число мух трех типов и общее число мух, мы можем определить число мух четвертого типа. Для трех степеней свободы значение хи-квадрат на 95% уровне значимости равно 7,82 (табл. П.2). Следовательно, мы должны отвергнуть гипотезу о независимом расщеплении. В данном случае мы должны были бы отвергнуть эту гипотезу даже на 99,9%-ном уровне значимости, поскольку на этом уровне при трех степенях свободы хи-квадрат равно 16,27.

**Проверка независимости.** Иногда желательно определить, зависят ли друг от друга результаты двух серий наблюдений над одними и теми же особями. Например, 256 пар близнецов классифицировались по двум признакам: монозиготность – дизиготность и конкордантность – дискордантность (в отношении бронхиальной астмы). Пара близнецов называется конкордантной, когда оба близнеца страдают этим заболеванием, и дискордантной, когда болен один из близнецов. Случаи, когда оба близнеца здоровы, из рассмотрения исключаются. Были получены следующие результаты:

Монозиготные конкордантные	– 30
Монозиготные дискордантные	– 34
Дизиготные конкордантные	– 46
Дизиготные дискордантные	– 146

В данном случае мы не располагаем никакой гипотезой, позволяющей нам рассчитать ожидаемые частоты для каждого класса, однако можно проверить, зависят ли друг от друга рассматриваемые признаки, с помощью следующей таблицы  $2 \times 2$ . Сначала составим таблицу *наблюдаемых* результатов:

	Конкордантные	Дискордантные	Всего
Мнозиготные	30	34	64
Дизиготные	46	146	192
Всего	76	180	256

Теперь мы можем рассчитать теоретически *ожидаемые* результаты для каждого из четырех классов, исходя из предположения, что тип близнецов и конкордантность — это независимые признаки. Для этого необходимо перемножить соответствующие значения в строке и столбце «всего» и поделить полученное число на общую сумму. Например, теоретически ожидаемое число монозиготных конкордантных близнецов равно  $(64 \cdot 76)/256 = 19,00$ . Таблица теоретически *ожидаемых* значений имеет вид

	Конкордантные	Дискордантные	Всего
Мнозиготные	19	45	64
Дизиготные	57	135	192
Всего	76	180	256

Значение  $\chi^2$ , рассчитанное так же, как и в предыдущем примере, равно 12,08. Хотя в данном случае имеются четыре класса, число степеней свободы тем не менее равно единице, а не трем. Это объясняется тем, что для определения всех четырех значений в таблице  $2 \times 2$  нам достаточно, кроме значений в графах «всего», знать хотя бы одно из четырех. Например, число монозиготных дискордантных близнецов равно  $64 - 30 = 34$  и т.п. Такие таблицы могут иметь любое число строк ( $r$ ) и столбцов ( $c$ ). При этом, разумеется, строка и столбец «всего» не учитываются. В общем случае число степеней свободы равно  $(r - 1)(c - 1)$ .

Поскольку значение  $\chi^2 = 12,08$  больше допустимого значения хи-квадрата для одной степени свободы и 5%-ного уровня значимости, мы приходим к заключению, что тип близнецов, с одной стороны, и конкордантность или дискордантность в отношении бронхиальной астмы — с другой, нельзя считать независимыми друг от друга. Отсутствие независимости, возможно, обусловлено существованием наследственной составляющей в предрасположенности к бронхиальной астме.

**Проверка гипотезы о равновесии Харди—Вайнберга.** У людей имеются два аллеля в локусе  $PGM$ . В выборке из 200 представителей белой расы обладатели различных генотипов распределились следующим образом:

$PGM^1/PGM^1$	108
$PGM^1/PGM^2$	86
$PGM^2/PGM^2$	6
Всего:	200

Мы хотим установить, соответствуют ли эти данные частотам, которых следует ожидать, исходя из равновесия Харди—Вайнберга. Сначала рас-

считаем частоту  $p$  аллеля  $PGM$ :

$$p = \frac{(108 \cdot 2) + 86}{400} = \frac{302}{400} = 0,755.$$

Теоретически ожидаемые частоты и численность генотипов составляют

Генотип	Частота	Численность
$PGM^1/PGM^1$	$p^2 = 0,570$	114
$PGM^1/PGM^2$	$2pq = 0,370$	74
$PGM^2/PGM^2$	$q^2 = 0,060$	12

Рассчитывая значение хи-квадрат, как и выше, получаем  $\chi^2 = 5,26$ . Каково число степеней свободы в этом случае? Оно равно единице, а не двум, как могло показаться по аналогии с рассмотренным выше случаем менделевского расщепления. Дело в том, что по исходным данным мы рассчитывали, что частота аллеля  $p$  равна 0,755. Зная это значение и общий объем выборки, мы можем определить ожидаемые численности двух генотипических классов, если знаем число особей в одном из этих трех классов.

Это позволяет сформулировать еще одно правило (аналогичное приведенному выше) для определения числа степеней свободы: число степеней свободы равно разности между числом классов и числом независимых величин, полученных на основе данных, использованных для расчета ожидаемых значений. В рассматриваемом выше случае менделевского расщепления общее число растений было единственным значением, полученным из исходных данных. Зная это значение и законы Менделя, мы можем рассчитать ожидаемое число растений каждого фенотипического класса. В случае проверки равновесия Харди—Вайнберга мы на основе исходных данных рассчитаем два значения: общее число людей в выборке и частоте аллеля  $p$ . Заметим, что величина  $\chi^2$ , равная 5,26, статистически достоверна при 5%-ном уровне значимости и одной степени свободы, но статистически не достоверна для двух степеней свободы. Если бы мы ошибочно предположили, что существуют две степени свободы, то не отвергли бы гипотезу о соответствии частот указанных трех генотипов равновесию Харди—Вайнберга.

**Предостережение.** Метод хи-квадрат — это приближительный метод, дающий хорошие результаты, только если общий объем выборки и теоретически ожидаемые численности в каждом классе достаточно велики; если же они малы, то данный метод неэффективен. Практически следует руководствоваться двумя правилами: 1) если имеется только одна степень свободы, то ожидаемые значения численности для каждого класса должны быть не меньше пяти; 2) если число степеней свободы больше единицы, то ожидаемые значения численности в каждом классе должны быть не меньше единицы. Существуют, однако, приемы, которыми можно воспользоваться, когда эти условия не выполняются.

Если число степеней свободы равно единице, а численность одного из классов меньше пяти, то следует применять *поправку Йетса*. Она состоит в том, что, прежде чем вычислить значения хи-квадрат, каждую из разностей между наблюдаемыми и ожидаемыми значениями приближают к нулю на 0,5 единицы. В табл. П.4 приведен расчет значения

Таблица 4.П.1. Вычисление  $\chi^2$  с учетом и без учета поправки Йетса для результатов возвратного скрещивания между кроликами-альбиносами ( $c^a c^a$ ) и кроликами, гетерозиготными по гену альбинизма ( $c^+ c^a$ )

Последовательность действий	Дикий тип	Альбиносы	Всего
Наблюдаемые значения (Н)	12	4	16
Ожидаемые значения (О)	8	8	16
Н - О	4	-4	0
(Н - О) <sup>2</sup>	16	16	
(Н - О) <sup>2</sup> /О	2	2	$\chi^2 = 4$
С поправкой Йетса			
Н - О	3,5	-3,5	0
(Н - О) <sup>2</sup>	12,25	12,25	
(Н - О) <sup>2</sup> /О	1,53	1,53	$\chi^2 = 3,06$

хи-квадрат для результатов возвратного скрещивания между кроликами-альбиносами ( $c^a/c^a$ ) и кроликами дикого типа, гетерозиготными по гену альбинизма ( $c^+/c^a$ ), без учета и с учетом поправки Йетса. Без учета поправки  $\chi^2 = 4$ , что означает статистическую достоверность при 5%-ном уровне значимости. С учетом поправки Йетса  $\chi^2 = 3,06$ , что означает отсутствие статистической достоверности. Таким образом, мы приходим к заключению, что результаты эксперимента соответствуют ожидаемым.

Если число степеней свободы больше единицы, но имеются классы, в которых ожидаемые значения меньше единицы, то можно объединить эти классы таким образом, чтобы значения во всех новых классах были не меньше единицы. При этом не следует забывать о том, что при определении числа степеней свободы нужно использовать число новых (объединенных) классов. В табл. П.5 приводятся результаты исследования, в котором определялись хромосомные перестройки в выборке из 50 личинок *Drosophila pseudoobscura*. Прежде всего мы подсчитываем ча-

Таблица 5.П.1. Вычисление  $\chi^2$  с объединением и без объединения малочисленных классов при проверке равновесия Харди-Вайнберга

Последовательность действий	AR/AR	AR/CH	CH/CH	AR/TL	CH/TL	TL/TL	Всего
Наблюдаемые значения (Н)	16	22	4	6	0	2	50
Ожидаемые значения (О)	18	18	4,5	6	3	0,5	50
Н - О	-2	+4	-0,5	0	-3	+1,5	0
(Н - О) <sup>2</sup>	4,00	16,00	0,25	0	9	2,25	
(Н - О) <sup>2</sup> /О	0,22	0,89	0,06	0	3	4,50	$\chi^2 = 8,67$
После объединения двух малочисленных классов:							
Наблюдаемые значения (Н)	16	22	4	6	2		50
Ожидаемые значения (О)	18	18	4,5	6	3,5		50
Н - О	-2	+4	-0,5	0	-1,5		0
(Н - О) <sup>2</sup>	4	16	0,25	0	2,25		
(Н - О) <sup>2</sup> /О	0,22	0,89	0,06	0	0,64		$\chi^2 = 1,81$

стоты каждой последовательности генов в популяции

$$p(AR) = \frac{(16 \cdot 2) + 22 + 6}{100} = 0,60,$$

$$q(CH) = \frac{(4 \cdot 2) + 22 + 0}{100} = 0,30,$$

$$r(TL) = 1 - 0,60 - 0,30 = 0,10.$$

Ожидаемые частоты генотипов можно подсчитать путем разложения квадрата суммы  $(p + q + r)^2$ , ожидаемые численности генотипических классов получают умножением общего числа особей в выборке (50) на ожидаемые частоты. Все это проделано в табл. П.5. Из исходных данных определяют три независимые величины: частоты  $p$ ,  $q$  ( $r$  не является независимой величиной, а рассчитывается просто как разность  $r = 1 - p - q$ ) и общее число особей. Поскольку имеется шесть классов, число степеней свободы равно  $6 - 3$  независимых значения = 3. Величина  $\chi^2$  составляет 8,67, что статистически достоверно для 5%-ного уровня значимости и трех степеней свободы. В нижней части табл. П.5 два класса с минимальными ожидаемыми значениями объединены. Теперь мы имеем пять классов и, следовательно,  $5 - 3 = 2$  степени свободы. Новое значение  $\chi^2$  равно 1,81, что означает отсутствие статистической достоверности на 5%-ном уровне значимости.

## П. III. Среднее значение и дисперсия

Предположим, что имеется выборка особей, у которых измерен некоторый признак, например рост. Всю информацию о распределении этого признака в выборке можно свести к двум величинам: среднему значению и дисперсии, или дисперсии. Среднее значение служит мерой «основной тенденции», а дисперсия — мерой ширины распределения.

*Среднее арифметическое*, или просто *среднее значение* распределения, вычисляется по формуле

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{N},$$

где  $\bar{X}$  — среднее,  $\sum X$  — сумма индивидуальных значений признака у всех особей выборки, а  $N$  — число особей.

Пусть мы измерили рост десяти студентов и получили следующий набор данных, округленных до целых значений в сантиметрах 170, 174, 177, 178, 178, 179, 179, 180, 181 и 184 см. Средний по выборке рост равен:

$$\begin{aligned} \bar{X} &= \frac{1}{10} (170 + 172 + 177 + 178 + 178 + 179 + 179 + 180 + 181 + 184) = \\ &= 178,0 \text{ см.} \end{aligned}$$

*Вариансой*, или *дисперсией*, называется частное от деления суммы квадратов разностей между индивидуальными значениями признака и средним его значением на величину, которая на единицу меньше чис-

ла индивидуумов в выборке:

$$s^2 = \frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1},$$

где  $s^2$  – дисперсия, а все остальные символы имеют тот же смысл, что и в предыдущей формуле:  $X$  – индивидуальное значение,  $\bar{X}$  – среднее значение,  $N$  – число индивидуумов. Дисперсия роста в нашей выборке из 10 студентов равна:

$$\begin{aligned} s^2 &= \frac{1}{9} [(-8)^2 + (-4)^2 + (-1)^2 + 0^2 + 0^2 + 1^2 + 1^2 + 2^2 + 3^2 + 6^2] = \\ &= \frac{132}{9} = 14,67 \text{ см}^2. \end{aligned}$$

Дисперсию часто удобно вычислять с помощью следующей формулы, математически эквивалентной предыдущей:

$$s^2 = \frac{\sum X^2 - N\bar{X}^2}{N - 1}.$$

Воспользуемся ею для нашего примера:

$$\begin{aligned} s^2 &= \frac{1}{9} [(170^2 + 174^2 + 177^2 + 178^2 + 178^2 + 179^2 + 179^2 + 180^2 + \\ &+ 181^2 + 184^2 - 10(178^2))] = \frac{316\,972 - 316\,840}{9} = 14,67 \text{ см}^2. \end{aligned}$$

Дисперсия измеряется в квадратных единицах, поскольку выражается через сумму квадратов отклонений от среднего. Чтобы оценивать ширину распределения в тех же единицах, что и его среднее значение, используют среднеквадратичное, или *стандартное, отклонение*, определяемое просто как квадратный корень из дисперсии:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N - 1}},$$

где  $s$  – стандартное отклонение. В рассмотренном выше примере  $s = 3,83$  см.

## II. IV. Распределение Пуассона

Рассмотрим следующий эксперимент, похожий на описанный в гл. 20 классический опыт Лурия и Дельбрюка. В большую пробирку с жидкой питательной средой вносят клетки *Escherichia coli*, чувствительные к фагу T1. Культуру инкубируют до тех пор, пока она не достигнет максимального титра. После этого из пробирки отбирают пробы объемом по 0,2 мл и высевают на чашки Петри с агаром, содержащим фаг T1. В клетках *E. coli* с некоторой частотой происходят мутации  $ton^S \rightarrow ton^R$ . На чашках с фагом T1 устойчивые бактерии  $ton^R$  делятся и формируют колонии, бактерии  $ton^S$  делиться не способны. Число фагоустойчивых колоний на каждой из 60 чашек представлено в табл. П.6 (третий столбец). Общее число колоний на всех чашках равно 70, т.е. в среднем по 1,17 колонии на чашку.

**Таблица 6.П.1.** Наблюдаемые и теоретически ожидаемые на основе распределения Пуассона результаты в эксперименте с бактериями

Число колоний на чашку	Число чашек	Число колоний	Ожидаемая частота чашек	Ожидаемое количество чашек
0	22	0	0,311	18,7
1	19	19	0,363	21,8
2	10	20	0,212	12,7
3	6	18	0,082	4,9
4	2	8	0,024	1,44
5	1	5	0,006	0,34
Всего	60	70	0,998	59,9

Когда вероятность отдельного события (в данном случае мутации) очень мала, а число испытаний (бактерий) очень велико, то частота событий подчиняется *распределению Пуассона*. (При этом предполагается также, что события независимы; в нашем примере это означает, что возникновение мутации у одной бактерии не влияет на вероятность ее возникновения у другой бактерии.) Другим примером пуассоновского распределения может служить число случаев ахондроплазии на каждые 10 000 новорожденных в браке нормальных родителей по всему населению земного шара.

Значения членов распределения Пуассона задаются следующей общей формулой:

$$p(k) = \frac{x^k}{k!} e^{-x},$$

где  $p(k)$  – вероятность того, что в данной выборке реализуется  $k$  интересующих нас исходов события,  $x$  – среднее число таких исходов в выборке данного размера, а  $k!$  ( $k$  факториал) – произведение вида  $1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot \dots \cdot k$ . Другими словами, в соответствии с распределением Пуассона частоты выборок с данным числом исходов составляют:

Число исходов	0	1	2	3	...	$k$
Частота	$e^{-x}$	$x e^{-x}$	$\frac{x^2}{2} e^{-x}$	$\frac{x^3}{2 \cdot 3} e^{-x}$	...	$\frac{x^k}{k!} e^{-x}$

В рассмотренном примере среднее число интересующих нас исходов (мутантов) в выборке (на чашке Петри) равно  $x = 1,17$ . Ожидаемую частоту чашек Петри без колоний и с одной, двумя, тремя и т. д. колониями можно рассчитать по приведенной формуле членов распределения Пуассона (четвертый столбец таблицы П.6). Ожидаемое число чашек с соответствующим числом колоний (пятый столбец таблицы) получается умножением частоты на 60 – общее число чашек Петри в эксперименте. Теперь мы можем, например, определить с помощью критерия  $\chi^2$ , соответствуют ли результаты эксперимента теоретически ожидаемым на основе распределения Пуассона.

Удобная особенность пуассоновского распределения состоит в том, что у него среднее значение совпадает с дисперсией. Дисперсия данных,

представленных в табл. П.6, равна 1,50, что довольно близко к среднему значению, равному 1,17.

Пуассоновское распределение часто встречается в генетике. В гл. 20 мы рассмотрели примеры использования распределения Пуассона при определении частоты мутаций и числа генов. Другим примером применения пуассоновского распределения к задачам генетики может служить формула для определения генетического расстояния по данным электрофореза (дополнение 26.1). Ясно, что белки с различными электрофоретическими свойствами различны, но заранее неизвестно, состоят ли эти различия в одной или нескольких аминокислотах. Если величина различий между белками, кодируемыми одним локусом, подчиняется распределению Пуассона (а это предположение представляется вполне разумным, поскольку в каждом белке много аминокислот, а среднее число аминокислотных различий между близкородственными видами невелико), то частота идентичных белков, между которыми какие бы то ни было аминокислотные различия отсутствуют, задает значение нулевого члена пуассоновского распределения. Таким образом, если частота тождественных белков равна  $I$ , а средняя частота различий —  $D$ , то  $I = e^{-D}$ . Логарифмируя, получаем  $\ln I = -D$  или  $D = -\ln I$ , т.е. формулу для генетического расстояния, приведенную в дополнении 26.1.

## П. V. Нормальное распределение

Для многих количественных признаков, таких, как рост, вес, яйценоскость и т.п., распределение в популяциях имеет обычно колоколообразную форму. Для большинства особей характерны промежуточные значения признака, и лишь у небольшой части особей обнаруживаются крайние его значения. Пример подобного распределения представлен на рис. П.2. Математическая кривая, имеющая такую колоколообразную форму, называется *нормальным распределением*.

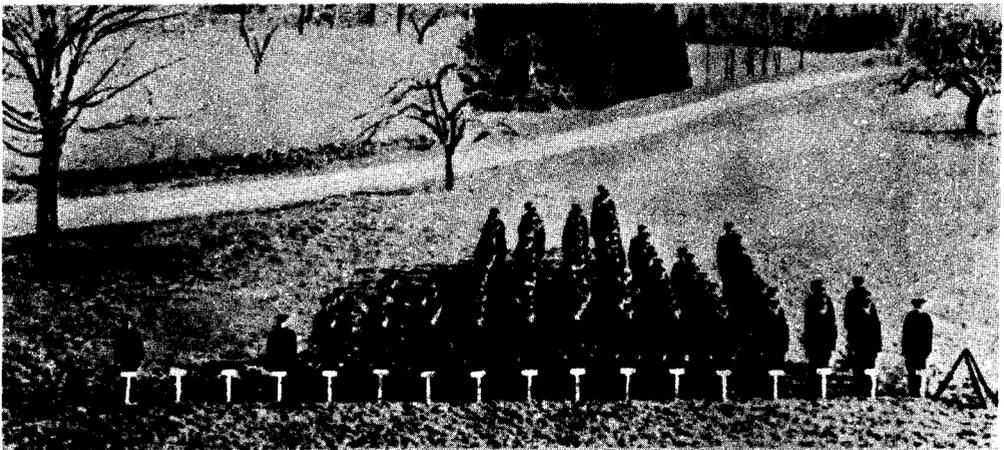
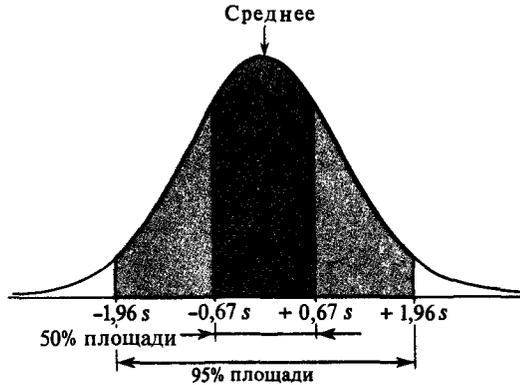


Рис. 2. П.1. Распределение роста у 175 человек, призванных в армию в начале века. (По А. F. Blakeslee, 1914, J. Hered., 5, 511.)

Рис. 3. П.1. Нормальное распределение. В темный и светлые участки графика попадают соответственно 50 и 95% выборки.



Нормальное распределение обладает некоторыми интересными свойствами, относящимися к среднему значению и стандартному отклонению. Наиболее часто используемым из этих свойств является постоянство доли выборки, заключенной в определенных интервалах распределения (рис. П.3). При нормальном распределении 50% выборки (или результатов наблюдений) попадает в интервал, заключенный между значениями  $-0,67s$  и  $+0,67s$  ( $\bar{X} \pm 0,67s$ ; более темный участок графика), 67% выборки оказывается в интервале  $\bar{X} \pm s$  и 95% выборки – в интервале  $\bar{X} \pm 1,96s$  (темный и более светлый участки графика).

В качестве примера рассмотрим распределение роста у солдат, изображенных на рис. П.2. Среднее и стандартное отклонения в этой выборке из 175 человек составляют соответственно  $\bar{X} = 170,9$  см и  $s = 6,8$  см. На интервал  $\bar{X} \pm s$  приходятся значения от 164,1 до 177,8 см. Число солдат, рост которых заключен в этом интервале, равно 117, что в точности составляет 67% от 175. Интервалу  $\bar{X} \pm 1,96s$  соответствуют значения роста между 157,5 и 184,4 см. В этот интервал попадают 163 человека, или 93% всей выборки; теоретически в этот интервал должно попадать 95% выборки. Хотя 175 человек – это не очень большая выборка, совпадение между наблюдаемыми и теоретически ожидаемыми значениями очень хорошее.

# Приложение 2

## Ответы на задачи

### Глава 1

1.1. Число хромосом удваивалось бы в каждом поколении. Потомки такого организма имели бы по  $8 \cdot 2^5 = 256$  хромосом в пятом поколении, по  $8 \cdot 2^{10}$  – в десятом поколении и по  $8 \cdot 2^{100}$  – в сотом поколении.

1.3. Клетки всех четырех типов являются продуктами мейотического деления и потому содержат по 23 хромосомы.

1.5. Организмы с половым размножением должны давать более разнообразное потом-

ство, чем особи, размножающиеся вегетативным путем, так как при мейозе происходит перераспределение материнских и отцовских хромосом, а также рекомбинация генов между гомологичными хромосомами. Потомство вегетативно размножающихся организмов будет генетически однородным (за исключением изменений, связанных с возникающими мутациями, которые вносят свой вклад в изменчивость и при половом размножении).

---

### Глава 2

2.1. Скрещивание	$AA \times aa$	$AA \times Aa$	$Aa \times aa$	$Aa \times Aa$
	↓     ↓	↓     ↓	↓     ↓	↓     ↓
Гаметы	A     a	A $\frac{1}{2}A, \frac{1}{2}a$	$\frac{1}{2}A, \frac{1}{2}a$ a	$\frac{1}{2}A, \frac{1}{2}a$ $\frac{1}{2}A, \frac{1}{2}a$
Потомство	Aa	$\frac{1}{2}AA, \frac{1}{2}Aa$	$\frac{1}{2}Aa, \frac{1}{2}aa$	$\frac{1}{4}AA, \frac{1}{2}Aa, \frac{1}{4}aa$

2.3. Эти результаты не согласуются с теорией пангенеза, согласно которой следовало бы ожидать появления потомков-альбиносов, благодаря действию «зачатков альбинизма», якобы образующихся равномерно во всем организме животного. В то же время они согла-

суются с менделистскими представлениями о наследовании, в соответствии с которыми генотип материнских гамет должен полностью определяться клетками пересаженных яичников.

2.5. Поскольку при самоопылении у зеленых растений появляются в потомстве альбиносы, можно утверждать, что ген альбинизма (*a*) является рецессивным по отношению к гену зеленой окраски (*A*) и что сами зеленые растения являются гетерозиготными (*Aa*).

Ожидаемое распределение генотипов в потомстве гетерозиготного зеленого растения при самоопылении отражается следующей схемой:

$$\begin{array}{ccc}
 Aa \text{ ♀} & \times & Aa \text{ ♂} \\
 \hline
 \frac{1}{4} AA & \frac{1}{2} Aa & \frac{1}{4} aa \\
 \hline
 \frac{3}{4} \text{ Зеленые} & & \frac{1}{4} \text{ Альбиносы}
 \end{array}$$

Расчет значений показателя хи-квадрат (проводившийся аналогично расчетам, приведенным в табл. П.1) дает следующие величины:

$$1 \chi^2 = \frac{(38 - 36,75)^2}{36,75} + \frac{(11 - 12,25)^2}{12,25} = 0,17.$$

$$2 \chi^2 = \frac{(26 - 27,75)^2}{27,75} + \frac{(11 - 9,25)^2}{9,25} = 0,44.$$

$$3 \chi^2 = \frac{(42 - 40,5)^2}{40,5} + \frac{(12 - 13,5)^2}{13,5} = 0,22.$$

$$4 \chi^2 = 0,06.$$

$$5 \chi^2 = 0,24.$$

$$6 \chi^2 = 0,80.$$

В каждом случае число степеней свободы составляет 1. Из таблицы П.2 видно, что  $\chi^2 = 3,84$  с одной степенью свободы при уровне значимости 0,05. Мы принимаем нашу гипотезу, поскольку в каждом случае расчетные значения хи-квадрат меньше 3,84.

2.7. Для этого необходимо имеющихся у фермера кур доминантного фенотипа скрестить с рецессивными гомозиготами (анализирующее скрещивание). В потомстве гетерозигот половина кур будет иметь простой гребень. Потомство доминантных гомозигот будет состоять из кур с доминантным фенотипом (розовидный гребень).

2.9. Данные наблюдения позволяют предположить, что заболевание проявляется в случае гомозиготности по рецессивному аллелю. При этом родители (обычно двоюродные брат и сестра) гетерозиготны по рецессивному аллелю:

$$Aa \times Aa$$

$$\downarrow$$

$$\frac{1}{4} AA$$

$$\frac{1}{2} Aa$$

$$\frac{1}{4} aa \text{ (больные дети)}$$

2.11. Значения  $\chi^2$  для скрещиваний по каждому из семи признаков на основе отношения 3:1 составляют:

$$1 \chi^2 = \frac{(5474 - 5493)^2}{5493} + \frac{(1850 - 1831)^2}{1831} = 0,26.$$

$$2 \chi^2 = \frac{(6022 - 6017,25)^2}{6017,25} + \frac{(2001 - 2005,75)^2}{2005,75} = 0,01.$$

$$3 \chi^2 = \frac{(765 - 696,75)^2}{696,75} + \frac{(224 - 232,25)^2}{232,25} = 0,39.$$

$$4 \chi^2 = \frac{(651 - 643,5)^2}{643,5} + \frac{(207 - 214,5)^2}{214,5} = 0,35.$$

$$5 \chi^2 = \frac{(882 - 885,75)^2}{885,75} + \frac{(229 - 295,25)^2}{295,25} = 0,06.$$

$$6 \chi^2 = \frac{(428 - 435)^2}{435} + \frac{(152 - 145)^2}{145} = 0,45.$$

$$7 \chi^2 = \frac{(787 - 798)^2}{798} + \frac{(277 - 266)^2}{266} = 0,61.$$

Каждое из рассчитанных значений  $\chi^2$  не превышает 3,84, следовательно, характер наследования этих признаков согласуется с предсказываемым гипотезой Менделя отношением 3:1.

2.13.

Родители:  $B\_R\_ \times bbR\_$

Потомство:  $B\_R\_ \quad bbR\_ \quad B\_rr \quad bbrr$

$$13 : 16 : 6 : 5$$

Последовательно рассматривая данные по отдельным локусам, можно отметить, что в потомстве имелось 19 черных особей и 21

альбинос. Из этого следует, что черная морская свинка была гетерозиготна по этому признаку (*Bb*). Обращаясь к другому локусу, мы видим, что  $13 + 16 = 29$  животных оказались грубошерстными, а  $6 + 5 = 11$  — гладкошерстными. Это соотношение, близкое к 3 : 1, позволяет предположить, что оба родителя были гетерозиготны по этому локусу (*Rr*).

Таким образом, можно сделать следующее предположение относительно генотипа родителей (приведены также предполагаемые соответствующие характеристики потомства):

		Родители: <i>BbRr</i> × <i>bbRr</i>	
		Гаметы <i>bbRr</i> 1/2 <i>bR</i>	1/2 <i>br</i>
Гаметы <i>BbRr</i>	1/4 <i>BR</i>	1/8 <i>BbRR</i> (черные грубо- шерстные)	1/8 <i>BbRr</i> (черные грубо- шерстные)
	1/4 <i>Br</i>	1/8 <i>BbRr</i> (черные грубо- шерстные)	1/8 <i>Bbrr</i> (черные гладко- шерстные)
	1/4 <i>bR</i>	1/8 <i>bbRR</i> (альбиносы грубо- шерстные)	1/8 <i>bbRr</i> (альбиносы грубо- шерстные)
	1/4 <i>br</i>	1/8 <i>bbRr</i> (альбиносы грубо- шерстные)	1/8 <i>bbrr</i> (альбиносы гладко- шерстные)

Всего в потомстве: 3/8 — черные грубошерстные; 3/8 — альбиносы грубошерстные; 1/8 — черные гладкошерстные и 1/8 — альбиносы гладкошерстные.

Величина  $\chi^2$  (при  $4 - 1 = 3$  степенях свободы) составляет:

$$\chi^2 = \frac{(13 - 15)^2}{15} + \frac{(16 - 15)^2}{15} + \frac{(6 - 5)^2}{5} + \frac{(5 - 5)^2}{5} = 0,53.$$

Поскольку  $0,53 < 7,82$ , наше предположение является корректным.

### 2.15.

	Опыт	Родительские геиотипы
<i>P</i> -аллель одинарности плода	1	<i>PPNn</i> × <i>ppNn</i>
<i>p</i> -аллель тройного плода	2	<i>PpNN</i> × <i>ppnn</i>
<i>N</i> -гладколистный аллель	3	<i>Ppnn</i> × <i>ppNn</i>
<i>n</i> -аллель морщинис- тости листа	4	<i>PpNn</i> × <i>ppNn</i>
	5	<i>PpNn</i> × <i>Ppnn</i>

### 2.17. *Aa Bb Cc Dd* × *Aa Bb Cc Dd*

Поскольку гены распределяются независимо, вероятность образования определенного генотипа по четырем локусам рассчитывается просто как произведение вероятностей формирования соответствующих однолокусных генотипов.

$$(1) 1/4 \times 1/4 \times 1/4 \times 1/4 = 1/256$$

$$(2) 1/4 \times 1/4 \times 1/2 \times 1/2 = 1/64$$

$$(3) 1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/16$$

2.19. См. табл. 2.5. Доля всех возможных гомозиготных генотипов составляет:

$$n / \frac{n(n+1)}{2} = \frac{2}{n+1}$$

Для трех аллелей:  $2/(3+1) = 1/2$

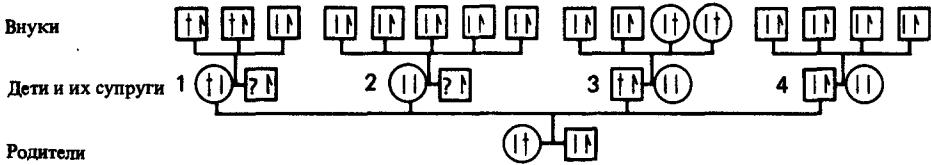
Для пяти аллелей:  $2/(5+1) = 1/3$

Для шести аллелей:  $2/(6+1) = 2/7$

### Глава 3

3.1. Восстановим цепочку, следуя в обратном порядке – от потомства к праародителям.  
Условные обозначения: □ = мужчина; ○ =

= женщина; | = нормальная X-хромосома;  
† = X-хромосома с аллелем дальтонизма;  
‡ = Y-хромосома; ? = или ‡, или † .



Комментарии: Первая дочь (1) имеет как нормального сына, так и дальтоников. Это означает, что она должна быть гетерозиготна по аллелю дальтонизма.

Вторая дочь (2), вероятно, гомозиготна по нормальному аллелю, поскольку среди 5 ее сыновей нет ни одного дальтоника.

Первый сын (3) дальтоник и, следовательно, – носитель аллеля дальтонизма. Поскольку

его дети, как сыновья, так и дочери, имеют нормальное зрение, их мать скорее всего гомозиготна по нормальному аллелю.

Второй сын (4) имеет нормальное зрение и, следовательно, является носителем нормального аллеля. Его жена, вероятно, гомозиготна по нормальному аллелю, поскольку все четверо их сыновей имеют нормальное зрение.

3.3. Генетический статус родителей, их гамет и потомства F<sub>1</sub> можно выразить следующим образом:

Родители  $vg/vg, y/y \text{ ♀} \times vg^+vg^+, y^+/\dagger \text{ ♂}$

Гаметы  $vg, y \quad vg^+, y^+; vg^+, \dagger$

Генотипы  $vg/vg^+, y/y^+ \rightarrow$  Самки с нормальным фенотипом  
F<sub>1</sub>-поколения

$vg/vg^+, y/\dagger \rightarrow$  Самцы с желтым телом

Строят решетку Пеннетта (подобно тому, как это сделано на рис. 2.10) для гамет F<sub>2</sub> и затем суммируют частоты появления со-

ответствующих фенотипов (для экономии места в решетке отмечены только фенотипы).

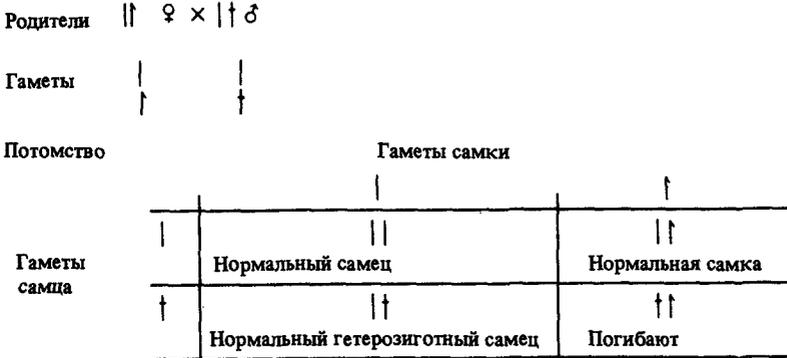
Гаметы самки

	1/4 $vg, y$	1/4 $vg^+, y$	1/4 $vg, y^+$	1/4 $vg^+, y^+$		
Гаметы самца	1/4 $vg, y$	1/16 $vg, y$	1/16 $vg^+, y$	1/16 $vg, y^+$	1/16 $vg^+, y^+$	♀
	1/4 $vg^+, y$	1/16 $vg^+, y$	1/16 $vg^+, y$	1/16 $vg^+, y^+$	1/16 $vg^+, y^+$	
	1/4 $vg, \dagger$	1/16 $vg, y$	1/16 $vg^+, y$	1/16 $vg, y^+$	1/16 $vg^+, y^+$	♂
	1/4 $vg^+ \dagger$	1/16 $vg^+, y$	1/16 $vg^+, y$	1/16 $vg^+, y^+$	1/16 $vg^+, y^+$	

Фенотипы F<sub>2</sub>:

	Самки	Самцы
$vg, y$	1/16	1/16
$vg^+, y$	3/16	3/16
$vg, y^+$	1/16	1/16
$vg^+, y^+$	3/16	3/16

3.5. У кур гетерогаметный пол-женский. Если обозначить хромосому, содержащую рецессивный летальный ген, как  $\uparrow$ , то соответствующее скрещивание, гаметы и потомство будут выглядеть следующим образом:



3.7. Для построения решетки Пеннета обратитесь к данным рис. 3.12.

Женские гаметы  $F_2$

		$1/4b$	$1/4B$	$1/2$	$\uparrow$
Мужские гаметы $F_2$ :	$3/4b$	$3/16bb$	$3/16Bb$	$3/8b$	$\uparrow$
	$1/4B$	$1/16Bb$	$1/16BB$	$1/8B$	$\uparrow$

Таким образом:

Фенотип	Самки	Самцы
$b$	$6/16$	$3/16$
$B$	$2/16$	$5/16$

3.9. Отношения доминантности соответствуют:  $a^D > a^+ > a^d$ .

(а)  $a^d a^d \times a^D a^d$ : 50%  $a^d a^d$  (двудомные, женские), 50%  $a^D a^d$  (двудомные, мужские).

(б)  $a^+ a^+ \times a^+ a^+$ : 100%  $a^+ a^+$  (однодомные).

(в)  $a^+ a^+ \times a^D a^d$ : 50%  $a^+ a^D$  (двудомные, мужские), 50%  $a^+ a^d$  (однодомные).

(г)  $a^d a^d \times a^+ a^+$ : 100%  $a^d a^+$  (однодомные).

3.11. Потомство  $F_2$  состоит на  $1/4$  из  $a^d a^d$  и на  $3/4$  из  $a^+ a^+$  или  $a^+ a^d$ . Это означает, что в предыдущем поколении ( $F_1$ ) гермафродитные растения имели аллель  $a^d$  и соответ-

ственно генотип  $a^+ a^d$ . Таким образом, их родители в свою очередь имели генотипы  $a^d a^d$  (женский пол) и  $a^+ a^+$  (гермафродитная особь, донор (мужских гамет)).

3.13. Половина. Диплоидный самец должен быть гомозиготен по локусу пола. При скрещивании с маткой, гетерозиготной по тому же самому аллелю, половина появляющегося потомства окажется гомозиготной по этому аллелю. Такие особи, если их оставить в улье, будут уничтожены еще до завершения стадии личиночного развития.

3.15. Частота встречаемости аллеля  $e^1$  на X-хромосоме - высока, а на Y-хромосоме - низка.

3.17. Ответ на поставленный вопрос - «да». Скрещивание  $e^1 e^1 \text{♀} \times e^1 e^y \text{♂}$  даст в потомстве  $F_1$  половину  $e^1 e^1$  и половину  $e^1 e^y$ . Скрещивание между желтыми и полосатыми жуками из  $F_1$  вновь приведет к появлению в потомстве половины  $e^1 e^1$  и половины  $e^1 e^y$ .

Если бы ген  $e$  не был сцеплен с полом, то число самок и самцов в рамках каждого фенотипа составляло бы половину от общего количества представителей данного фенотипа в потомстве. Величина хи-квадрат составила бы:

Потомство F <sub>1</sub>	Полосатые ♀	Полосатые ♂	Желтые ♀	Желтые ♂	Всего
H	13	0	0	11	24
O	1/4(24) = 6	6	6	6	24
H - O	7	-6	-6	5	0
(H - O) <sup>2</sup> /O	8,17	6	6	4,17	$\chi^2 = 24, 34$

Мы отвергаем такую гипотезу, поскольку вероятность такого значения для  $\chi^2$  при 3 степенях свободы меньше 0,001.

Потомство F <sub>2</sub>	Полосатые ♀	Полосатые ♂	Желтые ♀	Желтые ♂	Всего
H	31	0	0	29	60
O	15	15	15	15	60
(H - O) <sup>2</sup> /O	17,07	15	15	13,07	$\chi^2 = 60,14$

И вновь предположение о том, что данный ген не сцеплен с полом, следует отклонить, поскольку P (при 3 степенях свободы) < 0,001.

3.19.

A XX ♀ × ZZ ♂: 100% XZ Самцы

B XW ♀ × XZ ♂: 25% XZ Самцы

B ZW ♀ × XZ ♂: 25% XZ + 25% ZZ =  
50% Самцы  
25% XW + 25% ZW =  
50% Самки

25% XX + 25% XW +  
25% ZW = 75% Самки

## Глава 4

$$4.1. 1) \begin{array}{r} 105 \\ 84 \\ \underline{98} \\ 287:3 \end{array}$$

95,7 бактерий в 0,2 мл конечного разведения = 479 бактерий/мл.

479 · 100 · 100 · 50 = 2,4 · 10<sup>8</sup> бактерий/мл исходной культуры.

$$2) \begin{array}{r} 40 \\ 25 \\ \underline{30} \\ 95:3 \end{array}$$

31,7 T2-устойчивых бактерий в 0,2 мл конечного разведения = 159 бактерий/мл.

159 · 100 · 10 = 1,6 · 10<sup>5</sup> T2-устойчивых бактерий/мл исходной культуры.

$$3) \text{ Частота} = \frac{1,6 \cdot 10^5}{2,4 \cdot 10^8} = 6,7 \cdot 10^{-4}$$

4.3. После проникновения в клетку бактерии-хозяина, одноцепочечная кольцевая ДНК фага фХ174 переходит в двухцепочечную кольцевую форму в результате синтеза комплементарной цепи, образующей водородные связи с инфицирующей одноцепочечной кольцевой ДНК. Двухцепочечная кольцевая ДНК (репликативная форма) далее подвергается полуконсервативной репликации с образованием набора копий репликативной формы.

Поддержание кольцевой формы необходимо для репликации ДНК фХ174. Расщепление единичной фосфодиэфирной связи в одноцепочечной кольцевой ДНК переводит ее в линейную форму и лишает фаг способности инфицировать бактерию. В то же время для перевода двухцепочечной кольцевой ДНК в линейную форму необходимо, чтобы разрывы фосфодиэфирной связи имели место в каждой из двух комплементарных цепей вблизи одной и той же нуклеотидной пары. Вот почему инфекционность двухцепочечной кольцевой формы при действии дезоксирибону-

клеазы сохраняется, а при обработке этим ферментом одноцепочечного кольца — исчезает.

4.5. Опыт из серии опытов Херши и Чейза мог бы помочь установить, происходит ли при инфекции проникновение в хозяйскую

клетку и белка, и ДНК или же только одного из этих двух компонентов. Полезным мог бы быть также эксперимент по выяснению инфекционности очищенной ДНК Z1 или очищенного белка Z1 при введении их в хозяйскую клетку.

## Глава 5

5.1. Частота рекомбинации =  $65/779 = 0,083$ ; расстояние по карте = 8,3 сМ.

5.3. Поскольку в обоих скрещиваниях образуется нормальное потомство  $F_1$ , фенотипы *dumpy*, *spineless* и *brown* у исходных линий были, очевидно, обусловлены гомозиготностью по рецессивным генам. Вспомним, что у самцов *Drosophila* кроссинговер не наблюдается. Таким образом, при первом скрещивании появление потомства  $F_2$ , обнаруживающего двойной рецессивный фенотип *dumpy* и *spineless*, должно быть результатом независимого распределения генов, локализованных в различных хромосомах. Следует ожидать соотношения частот появления фенотипов 9:3:3:1, и 1/16 потомства (62,5) может нести одновременно признаки *dumpy* и *spineless*. Наблюдаемое число таких мух (49) хорошо согласуется с этим предсказанием. Отсутствие мух с фенотипом *dumpy* и *brown* в потомстве  $F_2$  во втором скрещивании указывает на то, что эти рецессивные гены принадлежат одной и той же хромосоме. Сперматозоиды, несущие два рецессивных аллеля, не возникают ввиду отсутствия кроссинговера у самцов.

5.5. Ожидаемые гаметные частоты отмечены вне квадрата, внутри приведены частоты десяти вариантов генотипа. Им соответствуют четыре различных фенотипа:  $a^+b^+/-$  (0,5025);  $ab^+/a-$  (0,2475);  $a^+b/-b$  (0,2475);  $ab/ab$  (0,0025).

	$ab^-$ 0.45	$a^-b$ 0.45	$a^+b^+$ 0.05	$ab$ 0.05
$ab^-$ 0.45	0.2025	0.4050	0.0450	0.0450
$a^-b$ 0.45		0.2025	0.0450	0.0450
$a^+b^-$ 0.05			0.0025	0.0050
$ab$ 0.05				0.0025

5.7. Лocus *cho* располагается между  $Df(1) dm^{75el9}$  и  $Df(1) N^{ST}$ .

5.9. Частота рекомбинации =  $243/720 = 0,34$ ; расстояние по карте = 34 сМ

5.11.  $Lu \quad I \quad Antp \quad II \quad Sb$

Интервал I: Частота рекомбинации =  $(42 + 18 + 6 + 6)/1896 = 0,038$  расстояние по карте = 8,5 сМ

Интервал II: Частота рекомбинации =  $(73 + 77 + 6 + 6)/1896 = 0,085$  расстояние по карте = 8,5 мМ

Расстояние по карте между локусами *Lu* и *Sb* =  $3,8 + 11,4 = 15,2$  сМ. (См. задачу 5.10 для определения по карте расстояния *Antp—Sb*; не забудьте, что при расчете расстояния по карте суммируют расстояния между ближайшими маркерами, когда такие данные доступны.)

Ожидаемая частота двойного кроссинговера =  $0,038 \cdot 0,085 = 0,00323$

Наблюдаемая частота двойного кроссинговера =  $12/1896 = 0,00633$

$$c = 0,00633/0,00323 = 1,96$$

$$I = 1 - c = -0,96.$$

Иногда может наблюдаться отрицательная интерференция в центромерной области хромосом.

5.13. Пусть:  $m$  = частота возникновения рекомбинантов между  $b$  и  $c$ ;  
 $n$  = частота возникновения рекомбинантов между  $a$  и  $b$ ;  
 $l$  = частота возникновения рекомбинантов в обоих интервалах  $b-c$  и  $a-b$ .

$$\text{Тогда: } n + l/1 = 0,10,$$

$$m + l/1 = 0,15,$$

$$l/0,1 \cdot 0,15 = 2/3 \text{ и } l = 0,010.$$

$$\begin{aligned}
 m &= \text{частоте возникновения рекомбинантов типа } \ll + + + \gg \\
 &= 0,15 - l \\
 &= 0,14.
 \end{aligned}$$

Таким образом, частота возникновения « + + + » составляет 0,07.  
5.15.

- A* *rosy ebony* +/+ + *groucho*  
*B* *rosy* ← 22.8 cM → *ebony* ← 25.8 cM → *groucho*

5.17. Расщепление аллелей типов скрещиваемости при втором делении проявляют аски, в которых имел место кроссинговер ме-

жду центромерой и локусом типа скрещиваемости (см. рис. 5.16). Частота возникновения таких асков составляет  $(9 + 5 + 11 + 14) / 273 = 0,143$ . В каждом аске, обнаруживающем расщепление при втором делении, имеется половина рекомбинантных и половина нерекомбинантных (родительского типа) хроматид. Таким образом, частота кроссинговера между центромерой и локусом типа скрещиваемости в расчете на хроматиду (т.е. та величина, на основании которой вычисляется расстояние по карте) составляет  $1/2 \cdot 0,143 = 0,0715$ .

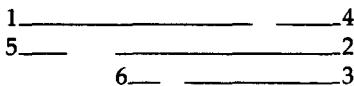
5.19. Наличие хроматид с незарегистрированным двойным кроссинговером увеличивает число родительских типов и способствует занижению оценки расстояния между генами, расположенными в соответствующей области.

## Глава 6

6.1. Мутанты 2 и 6 образуют одну комплементационную группу, а мутанты 1, 3 и 4 – другую. Мутант 5 не способен комплементировать мутации ни одной из этих групп и является, вероятно, делецией, инактивирующей оба гена.

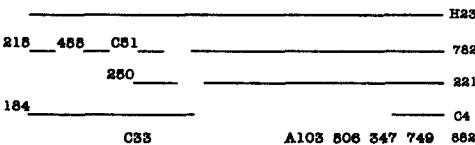
6.3. Поскольку новая мутация не рекомбинирует с делецией 1241, но рекомбинирует с J3, ее можно локализовать между концами этих двух делеций на участке 2 цистрона A. На участке A2 расположены концы ее шести делеций. Известно, что мутация не участвует в рекомбинации, если она находится на участке, делетированном в другой родительской хромосоме. Отсюда следует, что новая мутация расположена на участке A2c.

6.5. Показаны участки, делетированные в ДНК каждого из мутантов:



Те же самые результаты были бы получены, если бы мутанты 4, 5 и 6 представляли собой точечные мутации, а не делеции.

6.7. Рассуждения аналогичны тем, что были использованы при решении задач 6.3 и 6.5.



6.9. Преобладание генотипов *ulo* и *trp* среди неселектируемых маркеров свидетельствует о том, что они фланкируют локус *pan*. Аллели *pan* можно расположить по порядку, считая, что основным генотип является результатом одиночного кроссинговера. Таким образом, порядок соответствует: *ulo-pan25-pan20-pan18-trp*.

6.11.

Группы комплементации					
I	II	III	IV	V	VI
1	2	3	6	7	10
5	4	8			
11	9				
12					

6.13. Расстояние на карте =  $(2 \cdot 2 / 100\,000) \times 100 = 0,004$  cM.

6.15. Поскольку и рекомбинантный, и родительский генотипы соответствуют фенотипу *rII*, необходимо проверить генотип фагового потомства в каждой бляшке. Для этого каждый из дочерних фагов скрещивают как с *r168*, так и с *r924*. Фаги родительского типа *r168r1695* при скрещивании с *r168* не будут давать рекомбинантов дикого типа, а фаги родительского типа *r1695r924* не смогут дать рекомбинантов дикого типа при скрещивании с *r924*. В то же время при скрещивании ре-

комбинантов *r168r1695r924* с обоими тестерными штаммами в потомстве фаговых частиц дикого типа не будет, а при скрещивании с этими штаммами рекомбинанта *r1695*

фаговые частицы дикого типа обнаружить можно. Быстрый способ скрещивания, разработанный Бензером, делает эту громоздкую процедуру достаточно простой в исполнении.

## Глава 7

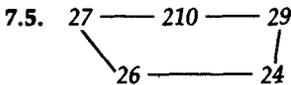
7.1. Мутации относятся к четырем комплементационным группам: A: *ts1* и *ts2*; B: *ts3* и *ts5*; C: *ts4*; D: *ts6*.

7.3.

	Пермиссивные условия	Непермиссивные условия
<i>amber</i>	Хозяин <i>Su<sup>+</sup> amber</i>	Хозяин <i>Su<sup>-</sup></i>
<i>opal</i>	Хозяин <i>Su<sup>+</sup> amber</i>	Хозяин <i>Su<sup>-</sup></i>
<i>ochre</i>	Хозяин <i>Su<sup>+</sup> ochre</i>	Хозяин <i>Su<sup>-</sup></i>
Круг хозяев	Хозяин <i>Su<sup>+</sup> ochre</i>	Хозяин <i>Su<sup>-</sup></i>
Чувствительность к температуре	Чувствительный хозяин 30°C	Устойчивый хозяин 40–42°C

При выборе селективных маркеров по возможности используйте два маркера, проявляющиеся в одинаковых непермиссивных условиях. Тогда при культивировании в непермиссивных условиях в потомстве будут отбираться рекомбинанты дикого типа.

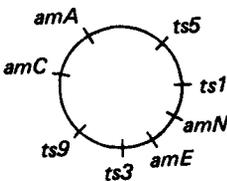
- (а) *amber*
- (б) температурочувствительность
- (в) *ochre*
- (г) *amber* и температурочувствительность
- (д) *ochre* и *opal*
- (е) круг хозяев



7.7. *ts1 - ts3 - amB - ts2 - ts4 - amC - amA*.

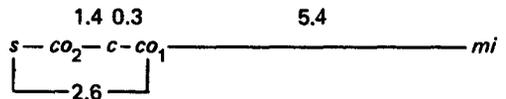
7.9. Три комплементационные группы: A: *sus4*; B: *sus11, sus14*; C: *sus2, sus13*.

7.11. Проанализируйте эти данные так же, как это сделано для рис. 7.4.



7.13. На основании данных по двум реципрокным трехфакторным скрещиваниям иден-

тифицируют классы двойных рекомбинантов и выводят взаимное расположение трех генов. На основании тех же данных рассчитывают и расстояния по карте  $s - co_1$  (2,6 ед. карты) и  $co_1 - mi$  (5,4 ед. карты). В оставшихся двух скрещиваниях рассматривают *mi* как неселектируемый маркер, а фенотип «мутные бляшки» («+ +»), как тип селективируемых рекомбинантов. Значения частот рекомбинации в этих скрещиваниях следует умножить на 2, поскольку не учитываются реципрокные рекомбинанты ( $cco_x$ ).

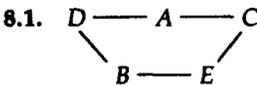


7.15. Фаг  $\lambda$  имеет больше общих генов с лямбдоидным фагом 434, чем с фагами 21 и 82, при этом он более схож с фагом 21, чем с фагом 82. Ни один из трех упомянутых лямбдоидных фагов не несет гена *λcI*. Ген *λcI* обеспечивает функцию (кодирует репрессор) поддержания лизогенного состояния и обуславливает иммунность клетки к суперинфекции фагом  $\lambda$ , но не фагом 434. Таким образом, сайт(ы) действия репрессора *cI* должны располагаться между генами *cII* и *cIII*, в области, где отсутствует гомология между последовательностями ДНК фагов  $\lambda$  и 434. Эта область называется областью иммунитета.

7.17. Порядок маркеров: *imm-2001 - can1-42-0*.

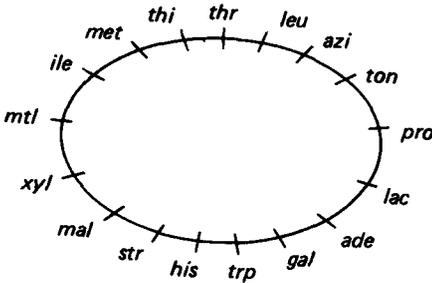
7.19. Фаг, инфицирующий *E. coli*  $C_1$ , но дающий потомство, неспособное реинфицировать *E. coli*  $C_1$ , должен содержать ДНК дикого типа, заключенную в капсид фага  $N_aN_b$ . Это явление носит название смешения фенотипов, поскольку в ходе инфекции фагами с двумя различными генотипами, ДНК одного из них может инкапсулироваться в белковую оболочку, синтез которой направлялся ДНК другого генотипа. Формирующиеся таким образом фаговые частицы будут обнаруживать фенотипическое проявление, нехарактерное для их истинного генотипа.

## Глава 8



8.3. D—B—A→

8.5.



8.7. Искомая мутация локализуется между генами *str* и *his*. Работая со штаммом АВ313 и используя стрептомицин для селекции против родительских клеток Hfr, студент создал условия, в которых любая мерозигота, получившая аллель дикого типа по интересующей его мутации, получит одновременно и тесно сцепленный с ним аллель *str<sup>r</sup>*. Поэтому большинство рекомбинантов, несущих аллель дикого типа по искомой мутации, окажутся стрептомицин-чувствительными и погибнут на содержащей стрептомицин селективной среде. По совету преподавателя, удалив стрептомицин из селективной среды, студент для селекции против родительских клеток Hfr может использовать потребность в аденине (*Ade<sup>-</sup>*). Для этих же целей он может воспользоваться также средой с аденином, применяя в качестве селектирующего агента фаг T1.

8.9. 1) Клетки F' в отличие от клеток F<sup>-</sup> чувствительны к инфекции РНК-содержащими фагами. 2) Клетки F' легко передают селектируемые маркеры другим штаммам F<sup>-</sup>,

в то время как клетки F<sup>-</sup> подобной способностью не обладают.

8.11.

Селектируемые маркеры	Селективная среда
<i>thr<sup>+</sup></i>	Минимальная среда с глюкозой + лейцин
<i>leu<sup>+</sup></i>	Минимальная среда с глюкозой + треонин
<i>thr<sup>+</sup> leu<sup>+</sup></i>	Минимальная среда с глюкозой
<i>ara<sup>+</sup></i>	Минимальная среда с арабинозой + лейцин + треонин
Порядок:	<i>thr ara3 leu</i>

8.13. Для появления стабильного трансдуктанта должны произойти два события: ДНК *ara3<sup>+</sup>* должна проникнуть в клетку и вступить в рекомбинацию с клеточным геномом. Мельчайшие колонии возникают в результате abortивной трансдукции, при которой ДНК *ara3<sup>+</sup>* проникает в клетку, но не рекомбинирует с клеточным геномом. В результате ген *ara3<sup>+</sup>* не реплицируется и не передается всем дочерним клеткам. Образование таких микроколоний становится возможным за счет экспрессии полученного гена *ara3<sup>+</sup>*, обеспечивающей клетку, несущую этот ген, ферментом, необходимым для утилизации арабинозы в качестве источника углерода. Такая клетка может расти и подвергаться делению с образованием дочерних клеток, рост которых останавливается из-за отсутствия у них гена *ara3<sup>+</sup>*.

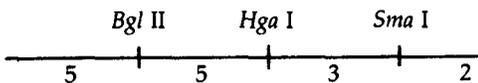
8.15. В этих экспериментах не осуществляется целенаправленное прерывание конъюгации. При спонтанном прерывании возникает градиент переноса маркеров с убыванием частоты переноса по мере удаления от точки начала переноса.

Порядок:

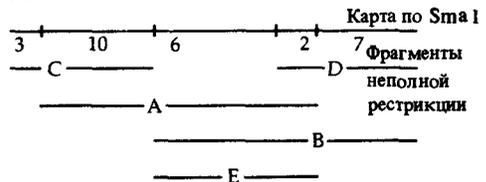
*thr<sup>+</sup> leu<sup>+</sup> gal<sup>+</sup> 82 λ 434 381 21 424*

## Глава 9

9.1.

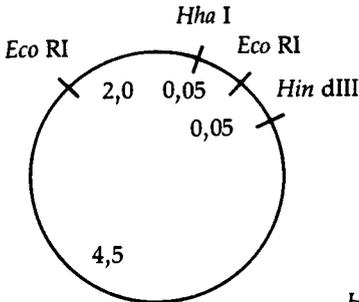


9.3.

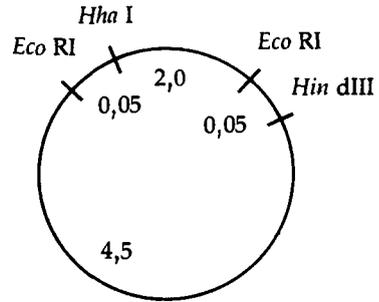


9.5. Образовавшийся смешанный сайт *Bam*HI/*Bgl*II (GGATCT) не содержит последовательности, которая могла бы быть узнаваема какой-либо из рестриктаз *Bam*HI или *Bgl*II. В то же время рестриктаза *Mbo*I может расщепить ДНК по этому сайту, поскольку узнаваемая ею последовательность короче, чем последовательности, узнаваемые *Bam*HI или *Bgl*II.

9.7.



→ 1,0 kb + 6,5 kb



→ 2,5 kb + 5,0 kb

*Hin* dIII + *Hha* I

9.9. С использованием полинуклеотидкиназы осуществляют перенос  $^{32}\text{P}$  от [ $\gamma = ^{32}\text{P}$ ] АТФ к 5'-концу интактной молекулы ДНК фага  $\lambda$ . Затем необходимо провести полное расщепление меченой ДНК рестриктазой *Hin*dIII. Рестриктонные фрагменты разделяют с помощью электрофореза и идентифицируют положение каждого из фрагментов после окрашивания геля в растворе бромистого этидия. После этого гель накладывают на рентгеновскую пленку для идентификации двух меченых концевых фрагментов с помощью радиоавтографии.

9.11. Космидный вектор следует предпочесть вектору для клонирования на основе фага  $\lambda$ , поскольку при использовании космид для полного перекрытия человеческого генома представительная библиотека должна включать меньшее количество клонов. Необходимое в каждом из случаев количество клонов можно рассчитать, как описано в приложении 9.2:

$$N_k = \frac{\ln(0,01)}{\ln\left(1 - \frac{20 - 1}{3 \cdot 10^6}\right)} = 7,27 \cdot 10^5;$$

$$N_{\text{cos}} = \frac{\ln(0,01)}{\ln\left(1 - \frac{45 - 1}{3 \cdot 10^6}\right)} = 3,14 \cdot 10^5.$$

9.13. Решение этой задачи вытекает из ответа к задаче 9.12. При сравнении общего количества ДНК, составляющей гаплоидный геном ( $48,0 \cdot 10^6$  пар оснований у троглодита), со сложностью минимально повторяющегося компонента генома можно поставить вопрос: какое количество копий минимально повторяющегося компонента может содержаться в геноме? В данном случае очевиден ответ — одна копия. Таким образом, хромосомы троглодита должны быть унитарны. Сравнение такого рода, проведенное на основании данных для целого ряда эукариотических организмов, подтверждает представление об унитарной природе эукариотических хромосом.

## Глава 10

10.1.  $20^{10} = 1,024 \cdot 10^{13}$ ;  $20^{100} = 1,268 \cdot 10^{130}$ ;  $20^{1000} = 3,6 \cdot 10^{1303}$ .

10.3. Приведенное в тексте обсуждение развития глазных дисков генотипов *v* и *si* по-

сле трансплантации этих дисков личинкам с диким или мутантным генотипом дает необходимую базу для интерпретации влияния мутации *sa* на развитие диска. Наиболее суще-

ственным фактором является отмеченный в задаче неавтономный характер развития диска дикого генотипа после трансплантации мутантам типа *sa*. Это может быть обусловлено неспособностью клеток диска дикого типа синтезировать достаточное количество компонента, необходимого для развития нормальной окраски глаза. Можно полагать, что искомый компонент синтезируется в каком-либо ином компартменте нормальной личинки, а мутанты *sa* являются дефектными по биосинтезу этого компонента. Однако такая гипотеза не подтверждается наблюдаемым автономным характером развития дисков типа *sa* в хозяине дикого типа. Другая гипотеза, не противоречащая имеющимся данным, основана на представлении о том, что клетки диска и целого насекомого типа *sa* синтезируют диффундирующий ингибитор развития нормальной окраски глаза, который способен проникать в клетки трансплантированного диска дикого типа и направлять его неавтономное развитие.

Автономное развитие дисков генотипа *sa* в хозяине дикого типа обусловлено попросту неспособностью хозяина дикого типа подавить биохимический дефект мутации *sa*, вероятно, в связи с тем, что необходимое вещество оказывается неспособным проникнуть через мембрану в клетки диска.

10.5.

Дефекты головки	Дефекты хвостового отростка
<i>sus A</i>	<i>sus L</i>
<i>sus W</i>	<i>sus Z</i>
<i>sus C</i>	<i>sus U</i>
<i>sus F</i>	<i>sus V</i>

10.7. Разновидность гемофилии, которой страдает мальчик, обусловлена недостаточностью фактора свертываемости, отличным от фактора, недостающего большинству гемофиликов. Нормальное свертывание, обнаруживаемое при смешении образцов крови, представляет собой пример комплементации *in vitro*.

10.9. (гомосерин)  $\xrightarrow{3}$  цистатионин  $\xrightarrow{1}$  гомоцистеин  $\xrightarrow{2}$  метионин

Слово «гомосерин» заключено в скобки, поскольку только из приведенных данных нельзя сделать никакого вывода об участии этой аминокислоты в данном пути метаболизма.

Глава 11

11.1. Наблюдаемое включение в РНК любого из  $^{32}\text{P}$ -меченых нуклеозидтрифосфатов говорит о том, что на 5'-конце РНК должен обязательно находиться трифосфат, и что для инициации транскрипции РНК-полимеразе (в отличие от ДНК-полимеразы) не требуется никакой затравки. Приведенные данные также свидетельствуют о том, что транскрипция начинается преимущественно с пуринового нуклеозидтрифосфата. Для одних организмов это главным образом аденозинтрифосфат, для других – гуанозинтрифосфат.

11.3. а) 1 связь в АТФ – для образования аминокцил-тРНК

1 связь в GTP – для высвобождения EF-Tu

1 связь в GTP – для транслокации рибосомы на один кодон

3 макроэргические связи

б) 1 связь в GTP – для образования инициаторного комплекса

1 связь в АТФ – для образования метионил-тРНК<sup>Met</sup>

147 макроэргических связей – для включения еще 49 аминокислот

149 макроэргических связей

11.5. ХН56-β'; R120-β'; A2R7-β

11.7. Одна из возможных гипотез заключается в том, что благодаря полиаденилированию происходит стабилизация цитоплазматических мРНК и увеличение времени их жизни в рамках всего цикла клеточного развития. Новые гистоны требуются на том этапе развития клетки, когда в результате репликации ДНК возникает потребность в образо-

вании дополнительных нуклеосом. Отсутствие концевых polyA-участков у гистоновых мРНК может обеспечивать их быструю деградацию,

благодаря которой на транскрипционном уровне может осуществляться эффективная регуляция гистоновых генов.

## Глава 12

**12.1.** Участок мРНК, считанный с области гена между двумя мутациями, сдвигающими рамку считывания, транслируется в виде аминокислотной последовательности, как правило, заметно отличающейся от исходной нормальной последовательности. Образующийся при этом белок может сохранить, хотя бы частично, ферментативную активность, только если замена участка аминокислотной последовательности имела место в области структуры белка, в функциональном отношении малосущественной. Если такая замена происходит в функционально существенной области, супрессия наблюдаться не будет.

**12.3.** Вырожденность кода в сочетании с неоднозначным спариванием позволяет кодировать одни и те же аминокислоты как относительно A/U-богатыми, так и G/C-богатыми кодонами. Поэтому в *Micrococcus lysodeikticus* может использоваться код, основанный преимущественно на G/C-богатых, а в *Tetrahymena pyriformis* – на A/U-богатых кодонах. Альтернативная интерпретация может заключаться в том, что оба организма используют примерно одинаковый набор кодовых слов, но заметно отличаются по составу некодирующих участков генома, которые в одном случае являются A/T-богатыми, а в другом – G/C-богатыми. Определение нуклеотидной последовательности известных кодирующих участков ДНК каждого из этих организмов позволит сопоставить частоты использования в них кодонов различного состава.

**12.5.** В результате мутации *NG813* в гене *Z* должен был возникнуть кодон UGA (*opal*).

**12.7.** Трансляция природной РНК, выделенной из целого вируса, должна в системе *in*

*vitro* направлять образование тех же полипептидов, что синтезируются *in vivo*, если вирусная РНК представляет собой собственно мРНК.

**12.9.** То обстоятельство, что исходный мутант *Aam18* способен комплементировать дефект температурочувствительного производного *Aam18*, указывает на то, что новая мутация должна была затронуть ген, отличный от *A*, и в то же время приводить к восстановлению функции гена *A*. Одно из возможных объяснений заключается в том, что новая мутация могла затронуть участок перекрывания генов *A* и *B*. И в самом деле, определение нуклеотидной последовательности в одном из псевдореввертантов *Aam18*, названном *Bts116*, показало, что такое справедливо. Так выглядят соответствующие фрагменты нуклеотидной последовательности некодирующей цепи у фага дикого типа и у обоих мутантов:

фаг дикого АСGСAGAAGТТА

типа:

*Aam18*: АСGТAGAAGТТА TAG = *am*

*Bts116*: АСGТАСАAGТТА

Мутация *Aam18* сказывается на структуре продукта гена *B*, вызывая замену Ala → Val, которая, однако, не оказывает заметного влияния на функционирование белка, продукта гена *B*. Замена еще одного нуклеотида проявляется в аминокислотной замене Glu → Gln, которая придает белку *B* температурочувствительность, и в то же время сопровождается удалением терминаторного кодона в гене *A*, приводящем к образованию полностью функционального белка *A*.

## Глава 13

13.1. Общие свойства ДНК- и РНК-полимераз: использование 5'-трифосфатных субстратов; полимеризация в направлении 5' → 3'; потребность в матричной цепи.

Уникальные свойства	
РНК-полимераза	ДНК-полимераза
Рибозные субстраты	Дезоксирибозные субстраты
Нет необходимости в 3'-ОН-затравке	Необходима 3'-ОН-затравка
Избирательное считывание одной из цепей	Считывание обеих цепей
Нет механизма исправления ошибок	Исправление ошибок
Нет 5' → 3'-экзонуклеазной активности	Проявление 5' → 3'-экзонуклеазной активности

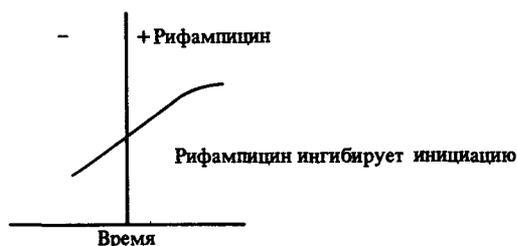
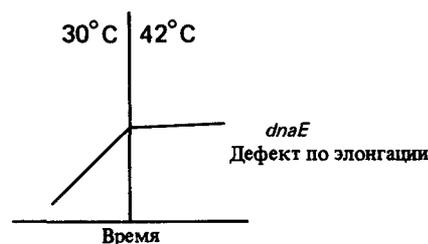
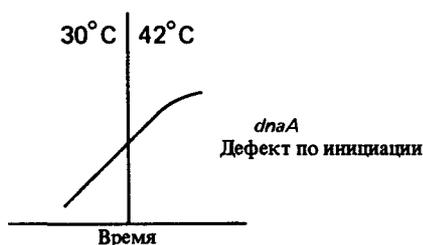
13.3. Мутант *w*: ген, кодирующий один из компонентов ДНК-полимеразы III

*x*: ген *dnaB* или *dnaC*

*z*: ген, кодирующий один из компонентов РНК-полимеразы.

		φX174	G4	M13
двойные мутанты	<i>w z</i>	-	-	-
	<i>x z</i>	-	+	-
	<i>w x</i>	-	-	-

13.5.



13.7. Для репликации ДНК фага λ необходимо использование соответствующих белков клетки-хозяина, кодируемых ее собственными генами. Напротив, в геноме фага T7 должны содержаться гены, кодирующие белки, которые обеспечивают независимую от клетки-хозяина репликацию фаговой ДНК.

13.9. 1) Вырезание неправильного нуклеотида при действии репарационной эндонуклеазы и 5' → 3'-экзонуклеазы, а затем - репаративный синтез.

2) Удаление неправильного основания при действии *N*-гликозилазы и *AP*-эндонуклеазы, затем – репаративный синтез.

13.11. В четырех различных экспериментах каждый из  $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}] \text{dNTP}$  использовали по отдельности для введения метки в ДНК, синтезируемую ДНК-полимеразой I при участии природной ДНК в качестве матрицы. Каждый из образцов меченой ДНК далее подвергали расщеплению, как описано в задаче, после чего определяли долю радиоактивности, связанной с каждым 3'-дезоксирибонуклеотидом. Эти данные позволяют определить частоты встречаемости «ближайших соседей» для ка-

ждого из 16 динуклеотидов, входящих в состав ДНК. Если бы цепи ДНК были параллельны, то выполнялось бы следующее соотношение между упомянутыми частотами:

$$p_{GrA} = p_{CrT}; \quad p_{CrG} = p_{GrC}; \quad \dots$$

В то же время при антипараллельной ориентации цепей двойной спирали эти соотношения выглядели бы иначе:

$$p_{GrA} = p_{TrC}; \quad p_{ArG} = p_{CrT}; \\ p_{TrG} = p_{CrA}; \quad p_{ArC} = p_{GrT}$$

## Глава 14

### 14.1.

Пример 1A

X	A	G	Y	5'
	T	C		3'
x	A	G	y	5'
	T	C		3'
X	A	G	y	5'
	T	C		3'
x	S	T	y	5'
	G	A		3'
x	A	G	Y	5'
	T	C		3'
x	S	T	y	5'
	G	A		3'
x	S	T	y	5'
	G	A		3'
x	S	T	y	5'
	G	A		3'

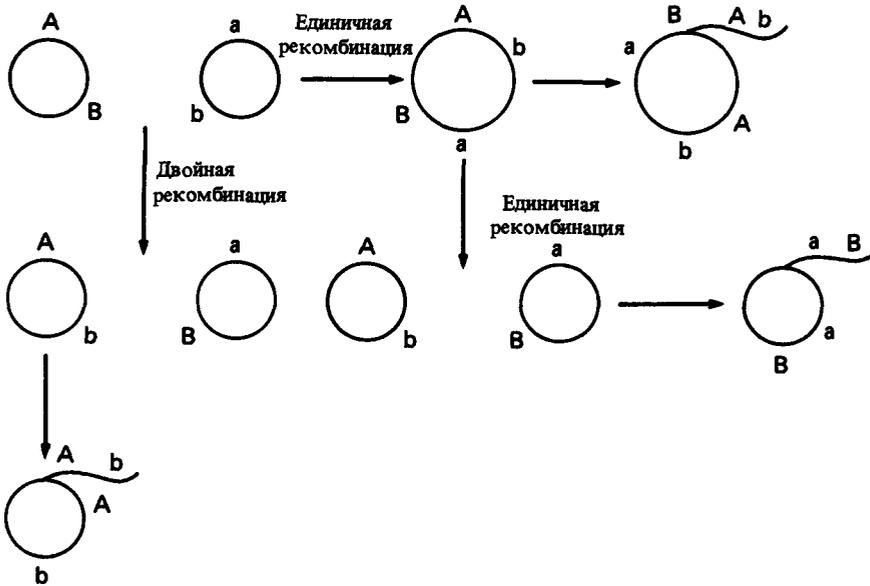
Обратите внимание, что этот аск является аберрантным 4:4 по маркерам, расположенным внутри нерепарированного гетеродуплексного участка ДНК, и обнаруживает при первом делении расщепление *X* и *x*, а при втором делении – расщепление *Y* и *y*.

14.3. У дрожжей после мейоза хроматида, содержащая гетеродуплексную ДНК, будет

обнаруживаться в единичной споре. Если не произойдет исправления ошибки спаривания, то при репликации ДНК, предшествующей прорастанию и делению споры, образуется пара хроматид, несущих различные аллели гена, содержавшего неисправленную ошибку. При первом клеточном делении произойдет расщепление аллелей по двум различным дочерним клеткам, и в ходе дальнейшего деления клеток образуется целая колония, содержащая клетки каждого из двух вариантов генотипа. Поскольку клетки дрожжей не проявляют высокой подвижности, клетки двух типов будут, как правило, обнаруживаться в разных секторах такой колонии. Выявить такие колонии можно при пересеве методом отпечатков на селективную среду, поскольку в отличие от обычных колоний, колонии, образованные клетками двух типов, будут иметь секториальную форму. С помощью дополнительных генетических тестов можно подтвердить присутствие в выявленной колонии клеток двух генотипов.

14.5. При расщеплении креста молекулы приобретают линейную форму в результате смещения области перекреста к одному из концов и последующего расхождения двух молекул ДНК (см. рис. 14.4).

14.7.

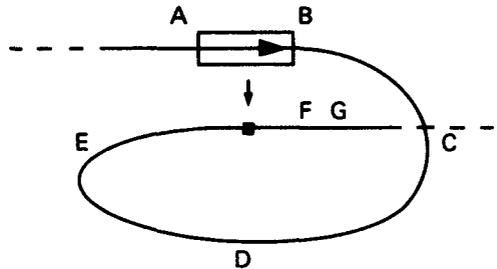


14.9. В ходе репликации РФ ДНК фХ174 расщепляется в области цистрона *A* белком *cis A*. Поскольку одноцепочечные разрывы ДНК необходимы для процесса рекомбинации, образование такого разрыва, вероятно, приводит к повышенной частоте рекомбинации в этой области ДНК по сравнению с частотой, характерной для остальной части молекулы. Более высокая вероятность рекомбинации в области цистрона *A* приводит к искажению генетической карты (рис. 14.19).

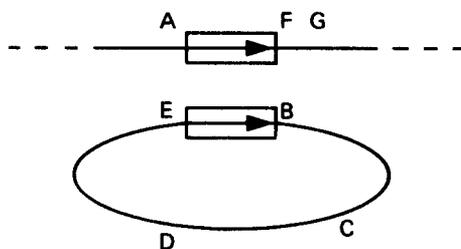
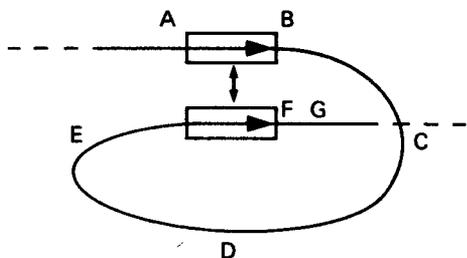
14.11. Аберрантные аски типа 5:3 могут возникать только за счет нерепарированной гетеродуплексной ДНК. Преобладание асков типа 6:2 по сравнению с асками 5:3 предполагает механизм рекомбинации, в соответствии с которым возникает относительно небольшая область гетеродуплекса, и образование асков 6:2 оказывается более предпочтительным, чем асков 5:3. Модель «двухцепочечный разрыв – репарация» может удовлетворительно объяснить наблюдаемую закономерность, если предположить, что величина образующейся двухцепочечной брешы (рис. 14.12) гораздо больше, чем размеры одноцепочечных концов с каждой стороны от этой брешы. Если это действительно так, то

аски 5:3 могли бы возникать только при наличии маркеров в тех небольших участках одноцепочечной ДНК, которые приводят к образованию гетеродуплексных районов (рис. 14.12). Однако маркеры, расположенные в области протяженной брешы, будут замещаться соответствующими маркерами из обеих цепей другой хроматиды с образованием асков типа 6:2.

14.13.



Конфигурация хромосомы *E. coli* в момент транспозиции к целевому сайту (показан стрелкой).



Образование коинтеграта с последующей сайт-специфической рекомбинацией. Обратите внимание на тандемное расположение двух элементов  $Tn3s$ . Что происходило бы при их

расположении в противоположной ориентации?

Кольцевая ДНК делетируется из хромосомы.

## Глава 15

### 15.1.

Все транскрипционные единицы	Все опероны	Все аттенуируемые опероны
Промоторы	Промоторы	Промоторы
Терминаторы	Терминаторы	Терминаторы
	Операторы	Аттенуаторы
	Репрессоры	Операторы
		Репрессоры

### 15.3.

(а) положительный	(к) положительный
(б) отрицательный	(л) положительный
(в) отрицательный	(м) положительный
(г) отрицательный	(н) положительный
(д) положительный	(о) положительный
(е) отрицательный	(п) и тот и другой
(ж) отрицательный	(р) отрицательный
(з) положительный	(с) и тот и другой
(и) отрицательный	(т) и тот и другой

### 15.5.

Мутации в локусе	Фенотип
<i>int</i>	Мутные бляшки; клетки внутри бляшек не способны передавать профаг потомству
<i>cI</i>	Прозрачные бляшки; неспособность существовать в виде профага
<i>cII</i>	Прозрачные бляшки; способность существовать в виде профага сохранена
<i>cIII</i>	То же, что и в случае <i>cII</i>
$P_{RE}$	То же, что и в случае <i>cII</i>
<i>cro</i>	Неспособность к литическому развитию
$O^R$	Прозрачные бляшки
$N^R$	Леталь; возможно существование в виде дефектного профага

15.7. Культивирование *E. coli* ( $\lambda cI^{ts} N^- O^-$ ) при 42°C приведет к инаktivации репрессора и соответственно транскрипции генов *N* и *cro*. Мутации  $N^-$  и  $O^-$  предотвратят протекание II стадии транскрипции и репликации ДНК. Таким образом, лизогены не погибнут. Транскрипция гена *cro* обеспечит наработку белка *cro*, который, связываясь с участком  $O_R$ , будет ингибировать трансляцию гена  $cI^{ts}$ . Такое состояние транскрипции должно поддерживаться при возвращении культуры к температуре 30°C. Клетки будут чувствительны к инфекции фагом  $\lambda$ , поскольку экспрессия гена *cro* препятствует экспрессии гена  $cI^{ts}$ , продукт которого необходим для установления иммунитета. Это состояние транскрипции, по всей видимости, не абсолютно стабильно и может «спонтанно» переключаться в режим «*cI* – включен, *cro* – выключен».

Эта гипотеза о функциональной роли гена *cro* может быть проверена с помощью аналогичного эксперимента с изменением температуры культивирования на лизогенном штамме *E. coli* ( $\lambda cI^{ts} cro^- N^- O^-$ ). Если гипотеза правильна, то клетки будут вновь приобретать иммунитет к инфекции фагом  $\lambda$  вскоре после снижения температуры до 30°C.

15.9. *lac*-Репрессор построен из четырех идентичных субъединиц. Следует ожидать, что у частичного диплоида  $lacI^+ / lacI^s$  белок будет существовать в форме гомо- и гетеротетрамеров  $I_4^+$ ;  $I_3^+ I^s$ ;  $I_2^+ I_2^s$ ;  $I^+ I_3^s$ ;  $I_4^s$ . Если мономер  $I^s$  не связывается с индуктором, а тетрамер в то же время сохраняет способность связываться с оператором, то фенотип доминантной суперрепрессии будет обусловлен необратимым связыванием молекул  $I_4^s$  (и возможно, гетеротетрамеров) с операторной

областью ДНК. Если за доминантную супер-репрессию ответственны главным образом тетрамеры  $I_4^+$ , то смещение относительного содержания различных гомо- и гетеротетрамеров в сторону значительного преобладания тетрамеров типа  $I_4^+$  по сравнению с  $I_4^-$  должно повлиять на уровень репрессии с восстановлением чувствительности к индукции. Эту гипотезу можно проверить с помощью введения в клетку гена  $lacI^+$  с суперпродукцией репрессора и последующей проверки оперона на индуцибельность.

15.11. У фага  $\lambda$  поздние гены, включая ген  $R$ , находятся под контролем продукта гена  $Q$ , который обеспечивает возможность продления синтеза (при участии полимеразы хозя-

ина) молекул мРНК, индуцированных на  $p'_R$ . Фаги 434 и  $\lambda$  обладают целым рядом общих генов, за исключением генов иммунитета и *att*-сайта. Инфекция лизогена по фагу 434 фагом  $\lambda R^-$  будет сопровождаться наработкой продукта гена  $Q$  фага  $\lambda R^-$ . Благодаря этому окажется возможной экспрессия гена  $R^+$  фага 434 за счет включения транскрипции поздних генов, которая инициируется на гомологичном промоторе  $p'_R$  профага 434. Это явление было названо «трансактивацией». Достоверность интерпретации можно проверить с помощью инфекции фагом  $\lambda R^-$  штамма, лизогенного по фагу 434, также несущему мутантный ген  $R^-$ . В этом случае лизис не должен наблюдаться.

## Глава 16

16.1. Приводим перечисление основных этапов. Каждый из них под влиянием различных мутаций может претерпевать разного рода изменения. Определенные мутации могут полностью блокировать данный этап, а другие — лишь снижать эффективность образования конечного продукта —  $\beta$ -глобулина.

Мутации, действующие на:	Фенотипическое проявление:
1. инициацию транскрипции	отсутствие $\beta$ -глобиновой гЯРНК
2. полиаденилирование	отсутствие $\beta$ -глобиновой мРНК
3. сплайсинг $\beta$ -глобиновой гЯРНК	отсутствие $\beta$ -глобиновой мРНК
4. инициацию трансляции мРНК	отсутствие $\beta$ -глобина
5. терминацию трансляции мРНК	синтез удлиненной цепи $\beta$ -глобина
6. область внутри транскрибируемой части мРНК	преждевременная остановка синтеза $\beta$ -глобина или аминокислотные замены

16.3. Отчетливо наследуемый характер могут иметь лишь те механизмы регуляции экспрессии генов, которые связаны с изменением структуры ДНК. Известны два таких механизма: метилирование оснований и структурные перестройки последовательности ДНК.

16.5. В пользу этой гипотезы свидетельствует наблюдение об участии определенной последовательности ДНК, локализованной со стороны 5' от гена *hsp70 Drosophila*, в ответе на тепловой шок в клетках млекопитающих, а также, вероятно, и в собственных клетках *Drosophila*. По-видимому, клетки млекопитающих располагают особыми регуляторными молекулами, которые активируются при тепловом шоке и могут узнавать данную последовательность ДНК. Существование такого рода общего регуляторного механизма можно рассматривать как свидетельство происхождения от общего эволюционного предшественника.

16.7. Трудности, связанные с использованием простого делеционного анализа для выяснения влияния данной последовательности ДНК на экспрессию прилегающего к ней гена, заключаются в том, что удаление определенной последовательности фактически приводит к ее замещению на другую, граничащую с ней последовательность. Эта последняя сама по себе может содержать участки, способные оказывать определенное влияние на экспрессию искомого гена. Ввиду этого интерпретация истинной роли делегированной последовательности может оказаться весьма неоднозначной. Метод линкерного сканирования не полностью свободен от вышеупомянутого ограничения. В то же время для выяснения функциональной роли замещаемой последовательности этот метод следует признать более адекватным, поскольку он основан на замене природных последовательностей на стандартный фрагмент ДНК того же размера.

16.9. На основании каждой из трех приведенных моделей могут быть сделаны различные предсказания относительно размеров рестриционных фрагментов (тестируемых с помощью гибридационных зондов на последовательности типа  $V_2$  и  $C$ ), образующихся при обработке препаратов эмбриональной ДНК и ДНК из клеток плазмы. Согласно модели (а), гены  $V_2$  и  $C$  должны в эмбриональной ДНК находиться на разных рестриционных фрагментах. В препаратах ДНК из клеток плазмы будут обнаруживаться  $V_2$ -содержащие фрагменты, аналогичные фрагментам эмбриональной ДНК, а также новые фрагменты, содержащие связанные между собой гены  $V_2$  и  $C$ . В отличие от этой мо-

дели, модели (б) и (в) предсказывают, что характер фрагментов, полученных на основе препаратов ДНК из клеток плазмы, будет резко отличаться от набора  $V_2$ - и  $C$ -содержащих фрагментов эмбриональной ДНК. Для выявления различий между предсказаниями моделей (б) и (в) необходимо располагать гибридационным зондом, специфичным к последовательностям, разделяющим гены  $V_2$  и  $C$ . Эти последовательности должны быть представлены в эмбриональной ДНК и отсутствовать в ДНК из клеток плазмы (если допустить, что кольцевая молекула в модели (в) после вырезания из хромосомы не реплицируется).

## Глава 17

17.1. Данный признак сцеплен с X-хромосомой. В связи со случайной инактивацией одной из X-хромосом женщины оказываются мозаичными по мутантному фенотипу. В некоторых клетках инактивированными окажутся мутантные хромосомы, в других — нормальные. Из-за такой мозаичности некоторые носители могут оказаться дальтониками только по одному глазу, а другие — иметь глаза, содержащие одновременно и цветочувствительные, и нечувствительные фоторецепторные клетки.

17.3. Как было показано и для других зрелых структурных формирований, расположение клетки в бластодерме определяет последующий путь развития ее митотического потомства. Наблюдаемая билатеральная мозаичность указывает на то, что клетки XO, расположенные в определенной области бластодермы, в ходе развития будут формировать мужские гениталии, в то время как локализующиеся на другом участке бластодермы клетки XX будут развиваться с образованием женских гениталий. Тот факт, что 1% гинандроморфов в ходе развития получает полностью сформированные органы обоих полов, показывает, что исходное расположение двух типов клеток-предшественников не может быть одинаковым. Каждому типу гениталий должны соответствовать свои фиксированные

участки локализации клеток-предшественников. Если оказывается, что область зачатка мужских гениталий «заселена» ядрами типа XO, а область зачатка женских гениталий — ядрами XX, то происходит развитие одновременно двух типов половых органов. То обстоятельство, что при билатеральной и других вариантах мозаичности часто возникают неполностью сформированные гениталии каждого типа, может означать, что для полноценного формирования зачатков каждого типа требуется значительное количество соответствующих клеток. Обнаружение в числе гинандроморфов 1% особей, полностью лишенных половых органов, может быть объяснено тем, что их развитие происходило из бластодермы, содержащих ядра XO в зачатке женских гениталий, а ядра XX — в зачатке мужских гениталий. Области локализации этих участков должны отстоять друг от друга на расстоянии 2 единиц карты, определяющей последующее развитие.

17.5. Сын имеет генотип ХХУ. Это означает, что он бесплоден и имеет верную ему жену.

17.7. Эти наблюдения означают, что зародыш формируется не более, чем из трех клеток внутренней клеточной массы.

17.9. Обратитесь к рисунку 17.8.

## Глава 18

**18.1.** Наиболее значительное сходство заключается в способности клеток к неограниченному росту путем митотического деления. Некоторые различия: бактериальные клетки — гаплоидны, а соматические, как правило, — диплоидны; бактериальные клетки значительно меньше, чем клетки эукариот, однако их можно получить в большом количестве, титр бактериальной культуры достигает  $10^9$ – $10^{10}$  на мл; при культивировании бактериальных клеток можно наблюдать экспрессию большей части их генов, в то время как в культуре клеток многоклеточного организма значительная часть генов не экспрессируется.

**18.3.** Первый этап — это слияние соматических клеток человека и мыши. После нескольких клеточных делений образуются клоны, сохранившие лишь одну или несколько человеческих хромосом. Следующим этапом является установление связи между экспрессией данного гена и присутствием определенной хромосомы (или участка хромосомы) в гибридных клонах.

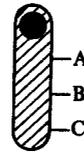
ДНК-зонды, содержащие последовательности искомым генов, дают возможность идентифицировать эти гены, даже если они и не экспрессируются. Это можно сделать с помощью таких методов, как гибридизация в растворе (достаточно устаревший подход), гибридизация по Саузерну и гибридизация *in situ*.

**18.5.** Поставленная задача может быть решена на основе следующей сетки данных:

Гибридные клоны	Хромосомы человека							
	1	2	3	4	5	6	7	8
A	+	–	+	–	+	+	–	–
B	+	+	+	+	–	–	–	–
C	+	+	–	–	+	–	+	–

Ген, экспрессирующийся во всех трех клонах, должен быть локализован на хромосоме 1; экспрессия другого гена только в клонах B и C будет означать, что он локализован в хромосоме 2, и т. д. Для создания оптимальной системы тестирования хромосомной локализации генов, выбирают клоны, содержащие только половину от общего количества тестируемых хромосом. При этом выбор клонов осуществляется таким образом, чтобы лишь половина хромосом второго клона совпадала с хромосомами первого и т. д. При таком принципе подбора клонов их минимальное количество (*c*), необходимое для локализации генов на той или иной из *n* хромосом, будет определяться из соотношения  $2^c \geq n$ . В рассмотренном примере:  $2^3 = 8$ .

**18.7.** Ген C расположен дальше всего от центromеры, поскольку только он представлен в клоне 3, лишенном наиболее протяженного, примыкающего к центromере фрагмента. Ген B расположен на наименьшем расстоянии от центromеры, так как он присутствует в клоне 1. Ген A занимает промежуточное положение.



## Глава 19

**19.1. а)** Между аллелями одного и того же локуса: доминантность — рецессивность (может иметь место также кодоминирование или частичное доминирование).

**б)** Между генами (или аллелями) в различных локусах: гены-модификаторы влияют на фенотипическую экспрессию других генов; эпистатические гены подавляют фенотипиче-

скую экспрессию генов, называемых «гипостатическими».

**в)** Между генами, расположенными или в одном, или в разных локусах: аддитивность, при которой каждый ген вносит равный вклад в фенотипическое проявление данного признака (в частности, когда гены взаимодействуют, не обнаруживая доминантности, если они ал-

лельны, или эпистаза, если они неаллельны.)

19.3. Гомозиготная линия серых крыс имеет генотип  $AA RR CC$ . Поэтому скрещивания всегда происходят по схеме:

Родители — —  $cc$  ×  $AA RR CC$   
 Альбиносы ↓ Серые

$F_1$ :  $A\_ R\_ Cc$  Серые

Мы должны вывести генотип родителей-альбиносов на основании данных о распределении фенотипов в потомстве  $F_2$ .

Во-первых, заметим, что по локусу  $C$  все скрещивания имеют вид  $Cc \times Cc$ , в результате чего потомство должно быть представлено на 1/4 альбиносами и на 3/4 неальбиносами. (В самом деле, доля альбиносов в потомстве составляет  $16/64 = 0,25$ ;  $44/181 = 0,24$ ;  $80/319 = 0,25$  и  $171/670 = 0,26$  для линий 1, 2, 3 и 4, соответственно.)

Линия 1. Имеется лишь серое потомство. Это означает, что родители-альбиносы были лишены либо аллеля  $a$  (в противном случае в потомстве  $F_2$  было бы какое-то количество черных особей), либо аллеля  $r$  (в противном случае в потомстве  $F_2$  имелись бы желтые особи).

Генотип альбиносов:  $ARRcc$ .

Ожидаемое потомство  $F_2$ : 3/4 серых, 1/4 альбиносы

$\chi^2 = 0$ , величина незначимая на уровне 0,05 с 1 степенью свободы.

Линия 2. Присутствие желтых крыс в потомстве  $F_2$  свидетельствует о наличии аллеля  $r$  у родителей-альбиносов. Если при этом имелась гомозиготность  $rr$ , то все потомство  $F_1$

будет  $Rr$ , а отношение количества серых крыс к числу альбиносов должно составлять 3:1 в потомстве  $F_2$ . Это согласуется с наблюдаемыми величинами. Поскольку в потомстве не встречаются ни черные, ни кремовые особи, альбиносы-родители должны быть гомозиготны по  $AA$ .

Родители-альбиносы:  $AArrcc$

Скрещивание  $F_1$ :  $AA Rr Cc \times AA Rr Cc$

Ожидаемое потомство  $F_2$ : 9/16 серые, 3/16 желтые, 4/16 альбиносы

$\chi^2 = 0,103$ , что незначимо на уровне 0,05 при 2 степенях свободы.

Линия 3. Рассуждая так же, как в случае линии 2, получаем:

Родители-альбиносы:  $aaRRcc$

Скрещивание  $F_1$ :  $AaRRCc \times AaRRCc$

Ожидаемое потомство  $F_2$ : 9/16 серые, 3/16 черные; 4/16 альбиносы

$\chi^2 = 0,615$ , что незначимо на уровне 0,05 при 2 степенях свободы.

Линия 4. Родители-альбиносы должны нести аллели  $a$  и  $r$ , поскольку в потомстве  $F_2$  обнаруживаются особи кремового цвета. Предполагая гомозиготность по обоим аллелям, получаем:

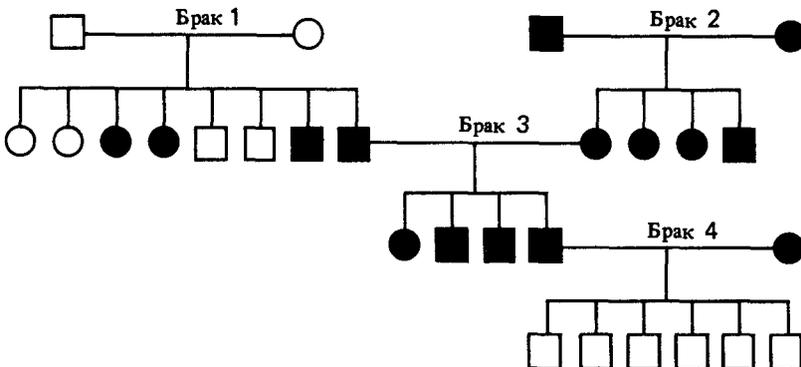
Родители-альбиносы:  $aarrcc$

Скрещивание  $F_1$ :  $AaRrCc \times AaRrCc$

Ожидаемое потомство  $F_2$ : 27/64 серые, 9/64 желтые, 9/64 черные, 3/64 кремовые, 16/64 альбиносы

$\chi^2 = 1,36$ , что незначимо на уровне 0,05 при 4 степенях свободы.

19.5. Родословные можно представить следующим образом:



Вероятно, признак детерминруется ауто-сомным геном, поскольку он приблизительно с одинаковой частотой проявляется и у сыновей, и у дочерей.

Анализ потомства от брака 1 позволяет предположить, что признак является ауто-сомно рецессивным, а каждый из родителей гетерозиготен. Браки 2 и 3 согласуются с этим предположением, если в обоих случаях оба родителя были рецессивными гомозиготами.

Анализ потомства от брака 4 позволяет предположить, что глухонмота может быть связана и с гомозиготностью по рецессивному аллелю другого локуса. Глухонемые родители и дети в рамках браков 1, 2 и 3 должны иметь генотип  $aaBB$ , а супруга в браке 4 —  $AAbb$ . Дети от последнего брака все будут  $AaBb$  и, следовательно, фенотипически нормальными.

19.7. Пурпурные цветы могут возникать в результате гомозиготности по рецессивному аллелю в одном из двух локусов:

- $AAbb \rightarrow$  пурпурные, гомозиготы
- $aaBB \rightarrow$  пурпурные, гомозиготы
- $AAbb \times aaBB \rightarrow AaBb$  синие, гетерозиготы

19.9. Ограничения эффективности искусственного отбора связаны с тем, что с определенного момента выделенная линия фиксируется (становится гомозиготной) по всем ценным аллелям. В то же время различные линии могут оказаться фиксированными по ценным аллелям в различных локусах. Скрещивание таких линий между собой дает возможность вести селекцию по ценным аллелям обеих линий.

19.11. Если различия между родительскими линиями связаны с тремя парами генов, можно ожидать, что  $1/64$  потомства  $F_2$  будет иметь тот же генотип, что и какой-либо из родителей (в данном случае растения весом 10 г).

19.13. 1) Обратное скрещивание представляет собой  $AaBb$  (промежуточные  $F_1$ )  $\times$   $AA BB$  (длинные колосья). Образуется потомство  $1/4 AA BB$  (длинные колосья).

2) Если различие определяется тремя парами генов, то,  $(1/2)^3 = 1/8$  потомства при обратном скрещивании будет иметь длинные колосья.

3)  $(1/2)^4 = 1/16$  потомства с длинными колосьями.

19.15. Аллель *Dichaete* ( $D$ ) является доминантным в отношении фенотипа крыла, но летальным в гомозиготном состоянии (т.е. рецессивным в отношении летальности). Таким образом, мухи с генотипом  $DD$  гибнут,  $Dd$  — имеют крылья типа *Dichaete*,  $dd$  — нормальные крылья.

Поэтому первое скрещивание дает:

$$Dd \text{ (Dichaete)} \times Dd \text{ (Dichaete)}$$

$$\downarrow$$

$$\frac{1}{4} DD \text{ — погибают}$$

$$\frac{1}{2} Dd \text{ — Dichaete (2/3 от числа выживших)}$$

$$\frac{1}{4} dd \text{ — нормальные (1/3 от числа выживших)}$$

Другое скрещивание:

$$Dd \text{ (Dichaete)} \times dd \text{ (нормальные)}$$

$$\downarrow$$

$$\frac{1}{2} Dd \text{ — Dichaete}$$

$$\frac{1}{2} dd \text{ — нормальные}$$

19.17.

Тяжелые мыши	Легкие мыши
$\bar{X} = 21,5$	$\bar{X} = 21,5$
$D = 27,5 - 21,5 = 6$	$D = 15,5 - 21,5 = -6$
$G = 22,7 - 21,5 = 1,2$	$G = 18,1 - 21,5 = -3,4$
$H = \frac{G}{D} = \frac{1,2}{6} = 0,20$	$H = \frac{G}{D} = \frac{-3,4}{-6} = 0,56$

Возможные причины различий:

1) если обе группы потомков растут в неблагоприятных условиях,  $G$  в обеих линиях уменьшится, что, в свою очередь, приведет к снижению  $H$  у тяжелой линии и повышению этого показателя у легкой;

2) в популяции может быть почти фиксирован «тяжелый» аллель, т.е. тяжелые мыши гомозиготны по «тяжелым» аллелям в большинстве локусов, в то время как легкие мыши — гетерозиготны;

3) ошибка выборки. Оценка наследуемости часто имеет большую дисперсию.

## Глава 20

**20.1.** T1—это вирулентный фаг, лизирующий зараженную им чувствительную клетку. Доказательство спонтанной природы фагоустойчивых клеток *E. coli*, полученное Ледербергами, состояло в демонстрации факта, что такие клетки появляются в фагочувствительной культуре до того, как культура подвергается действию фага. С другой стороны, лямбда-фаг—это фаг умеренный, и он способен лизогенизировать чувствительную бактериальную клетку, делая ее иммунной к последующей инфекции. Таким образом, при инфицировании фагом лямбда чувствительной культуры часть клеток окажется лизогенной и потому устойчивой. Поскольку такие клетки возникают с достаточно высокой частотой, они не будут производить впечатления возникающих спонтанно.

**20.3.** Можно предположить, что ЭМС алкилирует основание в каком-то сайте



где G\* означает алкилированное основание в ДНК спермия. Тот факт, что индуцированные мутации наблюдались у мозаичных самцов, свидетельствует о том, что возникшая в результате оплодотворения ДНК ядра зиготы должны реплицироваться до того, как появится мутагенный эффект, обусловленный гуанином.



**20.5.** Обследовано 6000 хромосом, в каждой существует по 164 мутабельных цистрона. Общее число мутаций во всех цистронах всех хромосом составляет 146. Следовательно, частота мутаций на цистрон равна  $146/(164 \cdot 6000) = 1,48 \cdot 10^{-4}$ .

**20.7.** Ниже приведены частоты цистронов с данным числом мутаций и теоретически ожидаемые частоты для  $x = 1,474$  и  $x = 1,931$ . Частоты цистронов определялись делением числа цистронов с данным числом мутаций на 164; обратите внимание на то, что число цистронов, в которых мутаций не было, равно  $164 - 59 = 105$ . Теоретически ожидаемые частоты вычислялись по формуле Пуассона  $p(k) = (x^k/k!)e^{-x}$ .

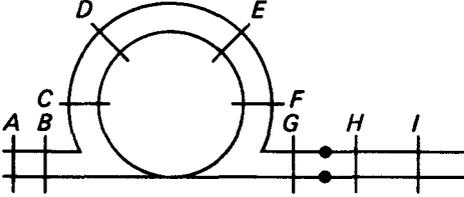
Число мутаций на цистрон	Наблю-даемое	$x = 1,474$	$x = 1,931$
0	0,640	0,229	0,145
1	0,183	0,338	0,280
2	0,073	0,249	0,270
3	0,030	0,122	0,174
4	0,018	0,045	0,084
5	0,024	0,013	0,032
6	0,006	0,003	0,010
7	0,006	0,0007	0,003
8	0,006	0,0001	0,007
9	0,006	0,00002	0,0001

Для обоих значений  $x$  ожидаемые частоты цистронов с девятью мутациями ниже наблюдавшихся частот, в то же время ожидаемые частоты цистронов с одной, двумя и тремя мутациями (большинство наблюдений относятся именно к этим цистронам) значительно выше наблюдавшихся частот. Это подтверждает вывод, к которому мы пришли при решении задачи 20.6 о том, что наблюдаемое распределение не описывается пуассоновским, вероятно, потому, что существуют цистроны («горячие точки»), особенно чувствительные к действию ЭМС. Метод, предлагаемый в дополнении 20.2, представляется более разумным, так как большинство наблюдений приходится на цистроны с одной и двумя мутациями (42 из 59 наблюдавшихся мутантных цистронов).

## Глава 21

21.1. Рентгеновские лучи вызвали делецию в одной из гамет растения с генотипом  $AA$ . Это привело к «псевдоминантности» у части потомства.

21.3.



21.5. Если предположить, что в процессе эволюции происходили только инверсии, то решение таково (чертой обозначается инвертированный участок, номера соответствуют порядку перечисления последовательностей в условии задачи):

1.  $ABCDEF GHIJ$
2.  $ABCGFEDHIJ \leftrightarrow$  3.  $ABCGFIHDEJ$
6.  $AFGC\overline{BED}HIJ$       4.  $AB\overline{HIFGC}DEJ$
5.  $AFGC\overline{DEB}HIJ$

Если предположить, что в процессе эволюции могли происходить не только инверсии, но и транспозиции, то возможно второе решение (... многоточие означает транспозированный фрагмент):

1.  $ABCDEF GHIJ$
2.  $ABCGF\overline{ED}HIJ$
3.  $ABCGFI\overline{HDE}J$
4.  $AB\overline{HIFGC}DEJ$
5.  $AFGC\overline{DEB}HIJ$
6.  $AFGC\overline{BED}HIJ$

21.7. Скрещивание испытуемого растения с растением другой линии. Если растение гетерозиготно по рецессивному летальному аллелю, то понижения плодovitости не будет, поскольку второе растение вряд ли окажется гетерозиготным по тому же самому аллелю.

21.9. Гаметы нормального диплоидного растения содержат по одной  $C$ -хромосоме. Трисомик дает гаметы типов  $C$  и  $CC$  с равной частотой. Следовательно, в потомстве от скрещивания будет половина трисомиков ( $CCC$ ) и половина нормальных растений ( $CC$ ).

21.11. В поколении  $F_1$  генотип потомства будет  $AAaa$ . Чтобы дифференцировать аллели различного происхождения, введем обозначения  $AA^*aa^*$ . Если образуются только гаметы с бивалентами, но любые парные комбинации возникают с одинаковой вероятностью, то схема образования гамет в  $F_1$  выглядит так:

	$A$	$A^*$	$a$	$a^*$
$A$	—	$AA^*$	$Aa$	$Aa^*$
$A^*$	$A^*A$	—	$A^*a$	$A^*a^*$
$a$	$aA$	$aA^*$	—	$aa^*$
$a^*$	$a^*A$	$a^*A^*$	$a^*a$	—

Распределение генотипов гамет будет следующим:  $1/6 AA : 4/6 Aa : 1/6 aa$ . В поколении  $F_2$  образуется следующее потомство:

	$1/6 AA$	$4/6 Aa$	$1/6 aa$
$1/6 AA$	$1/36 AAAA$	$4/36 AAAa$	$1/36 AAaa$
$4/6 Aa$	$4/36 AAAa$	$16/36 AAaa$	$4/36 Aaaa$
$1/6 aa$	$1/36 AAaa$	$4/36 Aaaa$	$1/36 aaaa$

При отсутствии доминирования соотношение фенотипов составит  $35A : 1a$

## Глава 22

**22.1.** Генотипические частоты:  $634/1110 = 0,571$ ;  $391/1110 = 0,352$ ;  $85/1110 = 0,077$ . Частота первого аллеля  $0,571 + 0,352/2 = 0,747$ ; второго  $-0,077 + 0,352/2 = 0,253$ .

**22.3.** Ожидаемая частота гетерозигот равна  $1 - (f_1^2 + f_2^2)$ , где  $f_1$  и  $f_2$  — частоты двух аллелей. Следовательно, ожидаемые частоты гетерозигот будут равны:

$$\text{задача 1: } 1 - (0,747^2 + 0,253^2) = 0,378$$

$$\text{задача 2: } 1 - (0,349^2 + 0,651^2) = 0,454.$$

Для задачи 1 критерий хи-квадрат определяется следующим образом:

	Гетерозиготы	Гомозиготы	Итого
Наблюдаемое			
(Н)	391	719	1110
Ожидаемое (О)	419,6	690,4	1110
$(Н - О)^2/О$	1,95	1,18	$\chi^2 = 3,13$

Для задачи 2  $\chi^2 = 23,3$ .

Хи-квадрат на уровне 0,05 для одной степени свободы равен 3,84 (см. табл. П.2). Следовательно, различия между наблюдаемым и ожидаемым числом гетерозигот для задачи 1 недостоверны, а для задачи 2 — статистически значимы.

**22.5.**

	Частоты аллелей			
	96	100	104	108
Январь	0,00	0,976	0,024	0,000
Февраль	0,011	0,989	0,000	0,000
Март	0,003	0,997	0,000	0,000
Апрель	0,001	0,978	0,020	0,001
Май	0,002	0,980	0,018	0,000
Июнь	0,000	0,962	0,038	0,000
Июль	0,000	0,974	0,024	0,002
Август	0,002	0,990	0,008	0,000
Сентябрь	0,000	0,990	0,010	0,000
Октябрь	0,000	0,997	0,003	0,000
Ноябрь	0,000	0,971	0,029	0,000
В целом	0,0011	0,9805	0,0180	0,0004

Для суммарной общегодовой выборки в соответствии с критерием хи-квадрат ожидаемые и наблюдаемые значения числа гете-

розигот достоверно не различаются:

	Гомозиготы	Гетерозиготы	Итого
Наблюдаемое			
(Н)	2250	87	2337
Ожидаемое (О)	2247,8	89,2	2337
$(Н - О)^2/О$	0,002	0,055	$\chi^2 = 0,057$

**22.7.** Шимпанзе: в локусе *Pgm-1* частота аллеля 96 равна 0,13, аллеля 100 — 0,87. Ожидаемая гетерозиготность составляет 0,227. По всем двадцати двум локусам ожидаемая гетерозиготность равна значению, наблюдаемому для локуса *Pgm-1* ( $6/23 = 0,261$ ), деленному на общее число локусов, т.е.  $0,261/22 = 0,012$ ; ожидаемая гетерозиготность равна  $0,227/22 = 0,010$ ; доля полиморфных локусов составляет  $1/22 = 0,045$ .

Для горилл наблюдаемая гетерозиготность равна 0,055, ожидаемая гетерозиготность — 0,047, доля полиморфных локусов 0,136.

**22.9.** Шимпанзе: наблюдаемая гомозиготность в локусе *Pgm-1* составляет  $17/23 = 0,739$ ,  $n_e = 1/0,739 = 1,35$ ; в остальных 21 локусе  $n_e = 1$ ; следовательно, средняя наблюдаемая гетерозиготность по всем 22 локусам равна  $(21 + 1,35)/22 = 1,016$ . Ожидаемая гетерозиготность по локусу *Pgm-1* равна 0,227,  $n_e = 1/(1 - 0,227) = 1,30$ ; следовательно, средняя ожидаемая гетерозиготность по всем локусам равна  $22,30/22 = 1,013$ . (Если при вычислении среднего значения  $n_e$  использовать среднюю гетерозиготность по всем локусам, то результат получается другим: наблюдаемая средняя гетерозиготность равна 0,012,  $n_e = 1/(1 - 0,012) = 1,012$ ; ожидаемая гетерозиготность равна 0,010,  $n_e = 1,010$ .)

Гориллы: наблюдаемые значения  $n_e$  для трех локусов равны соответственно 1,67; 2,00 и 1,43; по всем 22 локусам среднее наблюдаемое значение  $n_e = 24,10/22 = 1,095$ . Ожидаемые значения  $n_e$  по трем полиморфным локусам равны соответственно 1,47; 1,85 и 1,35. По всем 22 локусам среднее ожидаемое значение  $n_e = 23,67/22 = 1,076$ .

**22.11.** В локусе *Est-1* исходные значения  $H = 0,601$  и  $n_e = 2,509$ ; с учетом двух дополнительных вариантов  $H' = 0,765$  и  $n_e = 4,258$ ; соответственно  $H' - H = 0,164$  и  $n_e = 1,70$ .

Средние по всем трем локусам значения  $H = 0,295$  и  $n_e = 1,621$ ;  $H' = 0,349$  и  $n'_e = 2,024$ . Следовательно,  $H' - H = 0,055$  и  $n'_e/n_e = 1,25$ .

## Глава 23

23.1. Частоты аллелей:  $M = 0,560$ ;  $N = 0,440$ .

Ожидаемые частоты генотипов:

$$MM = p^2 = (0,560)^2 = 0,314; 0,314 \cdot 1100 = 345 \text{ человек}$$

$$MN = 2pq = 0,493; 542 \text{ человека}$$

$$NN = q^2 = 0,194; 213 \text{ человек}$$

$$\chi^2 = [(356 - 345)^2 / 345] + [(519 - 542)^2 / 542] + [(225 - 213)^2 / 213] = 2; \text{ при двух степенях свободы статистически незначимо.}$$

23.3. Так как дальтонизм — сцепленный с полом признак, то частота встречаемости этой аномалии зрения у мужчин совпадает с частотой обуславливающего дальтонизм гена,  $q$ . Соответственно  $q = 0,08$  и  $p = 1 - 0,08 = 0,92$ . Ожидаемые частоты различных генотипов среди женщин соответственно равны  $(0,92)^2 = 0,846$ ;  $2 \cdot 0,92 \cdot 0,08 = 0,147$ ;  $(0,08)^2 = 0,006$ .

23.5. Если в популяции реализуется равновесие Харди—Вайнберга, то частота болезни среди новорожденных равна  $q^2$ . Следовательно,  $q = \sqrt{10^{-5}} = 0,003$ ;  $2pq = 2 \cdot 0,003 \cdot 0,997 = 0,006$ .

23.7. В Хиросиме и Нагасаки  $2pq = 0,0009$ ;  $p = 1 - q$ ; следовательно,  $2q(1 - q) = 2q - 2q^2 = 0,0009$  или  $2q^2 - 2q + 0,0009 = 0$ . Используя формулу для корней квадратного уравнения, получаем  $x = (2 \pm \sqrt{4 - 0,0072}) / 4 = (2 \pm 1,9982) / 4$ , т.е. имеем два решения:  $q = 0,00045$  и  $p = 0,99955$ .

Тот же результат можно получить следующим способом. Поскольку величина  $2pq$  очень мала, мы можем считать, что очень мало  $q$  и,

следовательно,  $p$  близко к единице. Тогда  $2q \approx 2pq = 0,0009$  и  $q = 0,00045$ .

Во всей остальной Японии:  $2pq = 0,014$ ;  $2q \approx 0,014$ ; откуда  $q \approx 0,007$ ;  $p \approx 0,993$ .

23.9. Частоты аллелей в целом по популяции равны

$$A [400/1000 + (640 \cdot 2 + 320)/2000] / 2 = 0,6; \\ a [600/1000 + (320 + 40 \cdot 2)/2000] / 2 = 0,4.$$

Следовательно, равновесные частоты генотипов равны для самцов:  $A = 0,6$ ;  $a = 0,4$ ; а для самок:  $AA = 0,36$ ;  $Aa = 0,48$ ;  $aa = 0,16$ .

23.11. Эта доля во всех случаях равна  $q$ . Следовательно, для болезни Тэя—Сакса она равна  $0,003$ , а для кистозного фиброза —  $0,0004$ .

23.13. Частоты  $his^+$  и  $his^-$  равны соответственно

$$p = v / (u + v) = 4 \cdot 10^{-8} / (2 \cdot 10^{-6} + 4 \cdot 10^{-8}) = 0,02; \\ q = 0,98.$$

23.15. Частота  $p_t$  по прошествии  $t$  поколений вычисляется по формуле  $p_t = p_0(1 - u)^t$ . Если считать, что начальная частота  $p_0 = 1,00$ , то

$$p_{10} = (1 - 10^{-6})^{10} = 0,99999; \\ p_{1000} = (1 - 10^{-6})^{1000} = 0,999; \\ p_{100000} = (1 - 10^{-6})^{100000} = 0,905.$$

23.17. Если изменения частот обусловлены исключительно дрейфом генов, то вероятность фиксации данного аллеля за данный промежуток времени совпадает с его частотой в начальный момент. Следовательно, мы можем заключить, что начальная частота  $A_1$  составляет  $p = 0,220$ ; частота  $A_2 - q = 0,780$ .

23.19. На первой ферме  $N_e = 4 \cdot 100 \cdot 400 / (100 + 400) = 320$ ; на соседней ферме  $N_e = 4 \cdot 1 \cdot 500 / 501 = 4$ .

## Глава 24

24.1. Общая формула имеет вид

$$\Delta q = \frac{pq [p(w_2 - w_1) + q(w_3 - w_2)]}{\bar{w}}$$

где  $\bar{w} = p^2 w_1 + 2pq w_2 + q^2 w_3$ . (Напомним, что  $p + q = 1$  и  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ .)

Отбор против рецессивных гомозигот (табл. 24.4):  $w_1 = 1$ ;  $w_2 = 1$ ;  $w_3 = 1 - s$ . Следо-

вательно,  $\bar{w} = p^2(1) + 2pq(1) + q^2(1 - s) = 1 - sq^2$ .

$$\Delta q = \frac{pq [p(1 - 1) + q(1 - s - 1)]}{1 - sq^2} = \frac{-spq^2}{1 - sq^2}.$$

Отбор против доминантного аллеля (табл. 24.8):  $w_1 = 1 - s$ ,  $w_2 = 1 - s$ ,  $w_3 = 1$ . Следовательно,  $\bar{w} = p^2(1 - s) + 2pq(1 - s) + q^2(1) = 1 - sp^2 - 2pqs = 1 - s(p^2 + 2pq) = 1 - s(1 - q^2) = 1 - s + sq^2$ .

$$\Delta q = \frac{pq[p(1-s-(1-s)) + q(1-(1-s))]}{1-s+sq^2} = \frac{spq^2}{1-s+sq^2}$$

$$\Delta p = -\Delta q = \frac{-spq^2}{1-s+sq^2}$$

Отбор в отсутствие доминирования (табл. 24.9):  $w_1 = 1$ ;  $w_2 = 1 - s/2$ ;  $w_3 = 1 - s$ . Следовательно,  $\bar{w} = p^2(1) + 2pq(1 - s/2) + q^2(1 - s) = (p^2 + 2pq + q^2) - spq - sq^2 = 1 - sq(p + q) = 1 - sq$ .

$$\Delta q = \frac{pq[p(1-(1-s/2)) + q(1-s-(1-s/2))]}{1-sq} = \frac{pq[p(-s/2) + q(-s/2)]}{1-sq} = \frac{pq[-s/2(p+q)]}{1-sq} = \frac{-spq/2}{1-sq}$$

Отбор при сверхдоминировании (табл. 24.10):  $w_1 = 1 - s$ ;  $w_2 = 1$ ;  $w_3 = 1 - t$ . Следовательно,  $\bar{w} = p^2(1 - s) + 2pq(1) + q^2(1 - t) = 1 - sp^2 - tq^2$ .

$$\Delta q = \frac{pq[p(1-(1-s)) + q(1-t-1)]}{1-sp^2-tq^2} = \frac{pq(sp-tq)}{1-sp^2-tq^2}$$

Отбор против гетерозигот (табл. 24.13):  $w_1 = 1$ ;  $w_2 = 1 - s$ ;  $w_3 = 1$ . Следовательно,  $\bar{w} = p^2(1) + 2pq(1 - s) + q^2(1) = 1 - 2spq$ .

$$\Delta q = \frac{pq[p(1-s-1) + q(1-(1-s))]}{1-2spq} = \frac{pq[p(-s) + q(s)]}{1-2spq} = \frac{spq(q-p)}{1-2spq}$$

24.3. Это пример отбора против доминантного аллеля. Используя формулу для  $\Delta p$ , приведенную в таблице 24.8, получаем:

$$1) \Delta p = -spq^2/(1-s+sq^2) = (-0,53 \cdot 0,40 \cdot 0,36)/(1-0,53 + 0,53 \cdot 0,36) = -0,12,$$

$$2) \Delta p = -0,048,$$

$$3) \Delta p = -0,010.$$

Знаменатели в выражениях для  $\Delta q$  и  $\Delta p$  тождественны. Однако частота аллеля, против которого направлен отбор, равна  $q^2$  в случае отбора против рецессивного аллеля и  $p$  в случае отбора против доминантного аллеля. Соответственно по мере того, как частота аллеля, против которого направлен отбор, становится все меньше и меньше, отбор против рецессивного аллеля становится все менее и менее эффективным по сравнению с отбором против доминантного аллеля.

24.5. Аллель  $Hb^S$  не полностью доминантен по признаку серповидноклеточности. Что же касается его приспособленности, то он рецессивен в районах, где нет малярии, но обладает сверхдоминированием в местах, где малярия распространена.

Существует множество мутаций, например мутация изогнутых крыльев *Curly* у дрозофилы, доминантных в отношении одного фенотипического признака (форма крыльев), но рецессивных в других отношениях (в упомянутом примере — жизнеспособность: *Su* — рецессивная леталь).

24.7. Аллель является рецессивной леталью; следовательно, равновесная частота  $q \approx \sqrt{u} = \sqrt{10^{-5}} = 0,0032$ .

Равновесная частота рецессивной летали гораздо выше, чем доминантной, поскольку рецессивные аллели в гетерозиготном состоянии не подвержены действию отбора.

24.9. Приспособленности генотипов, приведенные в табл. 24.10, составляют:  $AA : (1 - s)$ ;  $Aa : 1$ ;  $aa : 0$ . В состоянии равновесия  $q = s/(s+t) = s/(1+s) = 0,333$ . Следовательно,  $s = 0,50$  и приспособленности равны:  $0,50$ ,  $1$  и  $0$ .

24.11. В эксперименте 1 приспособленности равны  $1$ ,  $1$  и  $0,50$ . В эксперименте 2 они равны  $0,50$ ,  $1$  и  $1$  для генотипов  $FF$ ,  $FS$ ,  $SS$  соответственно. Таким образом, имеет место частотно-зависимый отбор. Поскольку приспособленности гомозигот связаны с их частотой обратной зависимостью, следует ожидать возникновения устойчивого полиморфного равновесия. Приспособленности гомозигот, по-видимому, симметричны, и поэтому можно предположить, что равновесие установится при частоте аллелей, равной  $0,50$ .

## Глава 25

**25.1.** Поскольку С приходится дочерью А, у рассматриваемых особей имеется лишь один общий «предок» и существует лишь один замкнутый путь, состоящий из трех этапов: D-A-C-D. Следовательно,  $n = 3 - 1 = 2$ ,  $F = (1/2)^n = 1/4$ .

**25.3.** В этом случае имеется четыре общих предка и соответственно четыре пути, каждый из пяти этапов:  $n = 5$ , отсюда  $F = 4(1/2)^5 = 1/8$ .

**25.5.** Частоты гетерозигот равны  $2pq - 2pqF$ : а) 0,32; б) 0,192; в) 0,064.

**25.7.** Частоты аллелей равны  $p = (28 + 24/2)/(28 + 24 + 48) = 0,40$ ;  $q = 0,60$ . Следовательно,  $2pq = 0,48$ . Наблюдаемая частота гетерозигот составляет  $0,24 = 2pq - 2pqF = 0,48 - 0,48F$ .

Отсюда  $0,48F = 0,24$  и  $F = 0,50$ .

**25.9.**  $2pq = 0,4928$ ;  $2pq - 2pqF = 0,4435$ ; следовательно,  $2pqF = 0,4928 - 0,4435 = 0,0493$ ;  $F = 0,0493/0,4928 = 0,100$ .

**25.11.** Популяция большого озера в десять раз многочисленнее популяции малого озера; частоты гамет сразу после смешения популяций будут равны  $AB: 10/11$ ;  $ab: 1/11$ ;  $Ab: 0$ ;  $aB: 0$ . В исходный момент неравновесность по сцеплению составляет  $d = (10/11)(1/11) = 10/121 = 0,0826$ . Значение  $d$  будет с каждым поколением случайного скрещивания убывать в соответствии с формулой  $d_1 = (1 - c)d_0$ , где  $c = 0,5$ , если локусы несцеплены. После пяти поколений случайного скрещивания  $d_5 = (1 - c)^5 d_0 = (0,5)^5 (0,0826) = 0,0026$ .

**25.13.**

Большое озеро	Маленькое озеро
$A : p = 0,80$	
$A : p = 0,60$	$a : q = 1,0$
$B : r = 0,60$	$b : s = 1,0$
Частота $AB = 0,80 \cdot 0,60 = 0,48$	Частота
Частота $ab = 0,20 \cdot 0,40 = 0,08$	$ab = 1,0$
Частота $Ab = 0,80 \cdot 0,40 = 0,32$	
Частота $aB = 0,20 \cdot 0,60 = 0,12$	

Поскольку популяция большого озера в десять раз больше популяции малого, то после перемешивания частоты всех гамет, кроме  $ab$ , получаютя умножением соответствующих частот в большом озере на  $10/11$ ; частота гамет  $ab$  вычисляется как сумма ее частот в общей популяции. Следовательно, после объединения популяций

$$\text{Частота } AB = 0,48 \cdot 10/11 = 4,8/11$$

$$\text{Частота } ab = 0,08 \cdot 10/11 + 1(1/11) = 1,8/11$$

$$\text{Частота } Ab = 0,32 \cdot 10/11 = 3,2/11$$

$$\text{Частота } aB = 0,12 \cdot 10/11 = 1,2/11$$

$$d = (4,8/11) \cdot (1,8/11) - (3,2/11) \cdot (1,2 \cdot 11) = (8,64 - 3,84)/121 = 0,0397.$$

После пяти поколений случайного скрещивания:

1) если локусы несцеплены

$$d_5 = (1 - 0,5)^2 \cdot 0,0397 = 0,0012;$$

2) при  $c = 0,10$

$$d_5 = 0,9^5 \cdot 0,0397 = 0,0234.$$

**25.15.**

$$d_4 = (0,453 \cdot 0,019) - (0,076 \cdot 0,452) = -0,0257,$$

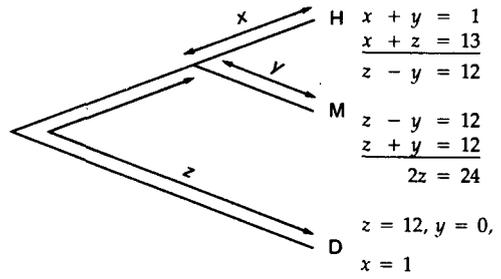
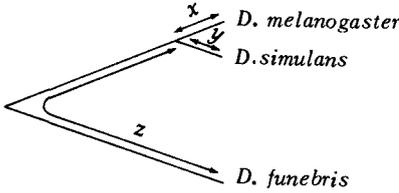
$$d_{14} = (0,407 \cdot 0,004) - (0,098 \cdot 0,491) = -0,0465,$$

$$d_{26} = (0,354 \cdot 0,003) - (0,256 \cdot 0,387) = -0,0980.$$

Увеличение неравновесности по сцеплению происходит, вероятно, в результате отбора в пользу определенных комбинаций гамет. Росту неравновесности по сцеплению благоприятствует самоопыление, понижающее частоту рекомбинаций (поскольку при самоопылении частота гомозигот выше, чем при равновесии Харди—Вайнберга).

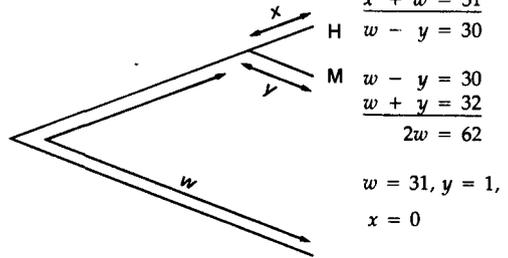
# Глава 26

26.1. Поскольку *D. melanogaster* имеет гораздо больше общего с *D. simulans*, чем с *D. funebris*, наиболее правдоподобной схемой филогении будет следующая:



Для того чтобы определить  $x$ ,  $y$  и  $z$ , нужно знать три генетических расстояния, а нам известны только два. Поэтому самое лучшее, что мы можем сделать, это предположить, что  $x = y$ . Тогда получаем  $x = 1,5\%$ ;  $y = 1,5\%$ ;  $z = 13 - 1,5 = 11,5\%$  нуклеотидных замен. Определить, одинаковое ли число нуклеотидных замен произошло при эволюции *D. melanogaster* и *D. simulans* от их общего предка, мы не можем, поскольку не имеем данных для сравнения *D. simulans* с *D. funebris*.

26.3. Пусть Н – человек, М – обезьяна, Д – собака и Т – тунец; тогда



26.5. Смотри таблицу 26.1. Механизмом репродуктивной изоляции является экологическая изоляция, поскольку виды размножаются в различных местах.

26.7. Смотри табл. 26.1. Временная изоляция.

α-Цепь	α-Цепь	β-цепь	Минимальное число замен
His: CAU, CAC	Gln: CAA, CAG		1
Ser: UCU, UCC, UCA, UCG, AGU, AGC	Ala: GCU, GCC, GCA, GCG		1
Leu: UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, CUG	Tyr: UAU, UAC		2
Asp: GAU, GAC	Gln: CAA, CAG		2
Phe: UUU, UUC	Val: GUU, GUC, GUA, GUG		1
Leu: UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, CUG	Val: GUU, GUC, GUA, GUG		1
Ser: UCU, UCC, UCA, UCG, AGU, AGC	Gly: GGU, GGC, GGA, GGG		1
Ser: UCU, UCC, UCA, UCG, AGU, AGC	Ala: GCU, GCC, GCA, GCG		1
Thr: ACU, ACC, ACA, ACG	Asn: AAU, AAC		1
Val: GUU, GUC, GUA, GUG	Ala: GCU, GCC, GCA, GCG		1
Thr: ACU, ACC, ACA, ACG	Ala: GCU, GCC, GCA, GCG		1
Ser: UCU, UCC, UCA, UCG, AGU, AGC	His: CAU, CAC		2
Arg: CGU, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG	His: CAU, CAC		1
			1
	Итого		16

26.9. В таблице (см. табл. на стр. 300) приводятся различия в аминокислотных последовательностях  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей гемоглобина с указанием соответствующих кодонов и минимально необходимого числа замен.

26.11. Метод расчета  $I$  и  $D$  изложен в дополнении 26.1. Последовательности выкладки для сравнения шимпанзе ( $A$ ) и гориллы ( $B$ ) приводятся ниже:

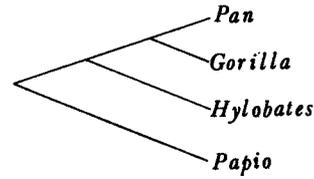
Лocus	$\sum a_i b_i$	$\sum a_i^2$	$\sum b_i^2$
1	0	1	$0,2^2 + 0,8^2 = 0,68$
2	1	1	1
3	1	1	1
4	0	1	1
5	0	1	$0,67^2 + 0,33^2 = 0,5578$
6	0	1	1
7	1	1	1
8	1	1	1
9	1	1	1
10	1	1	1
11	0	1	1
12	0	1	1
13	1	1	1
14	1	1	1
15	1	1	1
16	1	1	1
17	0,15	1	$0,15^2 + 0,85^2 = 0,7450$
18	0,88	$0,12^2 + 0,88^2 = 0,7888$	1
19	0	1	1
Всего	11,03	18,7888	17,9828
Среднее значение	$I_{ab} = 0,5805$	$I_a = 0,9889$	$I_b = 0,9465$

Следовательно,  $I = I_{ab} / \sqrt{I_a I_b} = 0,6000$ ;  $D = -\ln I = 0,5108$ . Проредив аналогичные выкладки для всех остальных пар видов, получим следующую таблицу, в которой значения  $I$  приведены над диагональю, а значения  $D$  — под диагональю.

	Шимпанзе	Горилла	Гиббон	Павиан
Шимпанзе ( <i>Pan</i> )	—	0,6000	0,4844	0,3764
Горилла ( <i>Gorilla</i> )	0,5108	—	0,5756	0,4466
Гиббон ( <i>Hylobates</i> )	0,7248	0,5523	—	0,5050
Павиан ( <i>Papio</i> )	0,9771	0,8061	0,6833	—

Заметим, что генетическое расстояние минимально между шимпанзе и гориллой ( $D = 0,5108$ ). Среднее расстояние между этими двумя видами и гиббоном равно  $D = (0,7248 + 0,5523)/2 = 0,6385$ , тогда как между этими же двумя видами и павианом  $D = (0,9771 + 0,8061)/2 = 0,8916$ . Следовательно, наиболее правдоподобна следующая схема

эволюции:



# Словарь терминов

**Автополиплоидия.** Полиплоидия, обусловленная присутствием более чем двух наборов хромосом одного и того же вида.

**Адаптация.** Структурные и функциональные особенности организма, которые обеспечивают ему оптимальную приспособленность к окружающей среде; эволюционный процесс, при котором организм становится приспособленным к окружающей среде.

**Адаптивная (селективная) ценность.** Степень репродуктивной эффективности организма (или генотипа) по сравнению с другими организмами (или генотипами) той же популяции.

**Аддитивная вариация.** Генетическая вариация, обусловленная аддитивностью генов.

**Аддитивные гены.** Взаимодействующие гены, которые не обнаруживают доминантности (если являются аллельными) или эпистаза (в случае неаллельных генов).

**Акроцентрическая хромосома.** Хромосома, у которой центромера находится

вблизи одного из концов, при этом одно из плеч хромосомы длинное, другое – короткое.

**Алель.** Одна из двух или более альтернативных форм гена, каждая из которых характеризуется уникальной последовательностью нуклеотидов; различные аллели данного гена обычно распознаются фенотипически, в общем случае – при сравнении их нуклеотидных последовательностей.

**Аллозимы.** Альтернативные формы фермента, кодируемые различными аллелями одного и того же гена.

**Аллопатрические популяции.** Популяции одного вида, населяющего различные географические области (ср. *Симпатрические популяции*).

**Аллополиплоидия.** Полиплоидия, обусловленная присутствием в одной клетке хромосомных наборов двух различных видов.

**Аллостерический переход.** Изменение одной конформации белка на другую (см. *Эффекторная молекула*).

**Аминоацил-тРНК.** Молекула тРНК,

ковалентно связанная с аминокислотой через адильную связь между карбоксильной группой аминокислоты и 3'-ОН группой тРНК.

**Аминоацил-тРНК-синтегаза.** Фермент, катализирующий образование молекул специфических аминоацил-тРНК. Например, при использовании аланина, соответствующей ему тРНК (тРНК<sup>Ala</sup>) и АТР образуется аланил-тРНК<sup>Ala</sup>.

**Аминокислоты.** Строительные блоки белков. Известны сотни аминокислот, но в белках обнаружено только 20.

**Амниоцентез.** Метод пренатальной диагностики генетических аномалий.

**Анаболический.** Термин относится к ферментативным реакциям, приводящим к синтезу более сложных биологических молекул из менее сложных (ср. *Катаболический*).

**Анагенез.** Эволюционное изменение отдельной линии с течением времени (ср. *Кладагенез*).

**Анализирующее скрещивание.** Скрещивание между гетерозиготой (по одному или более локусам) и соответствующей рецессивной гомозиготой.

**Анафаза.** Третья стадия митоза или мейоза, во время которой хромосомы расходятся к противоположным полюсам клетки.

**Анеуплоидия.** Состояние клетки, ткани или организма, при котором одна или несколько целых хромосом из обычного набора или отсутствуют, или представлены дополнительными копиями (ср. *Эуплоидия*).

**Антиген.** См. *Антитело*.

**Антикодон.** Три смежных нуклеотида в молекуле тРНК, которые комплементарны и спариваются с тремя нуклеотидами кодона в молекуле мРНК в процессе синтеза белка.

**Антитело.** Белок, синтезируемый иммунной системой высшего организма, связывающийся специфически с чужеродной молекулой (*антиген*), которая индуцирует его синтез.

**Аск.** Сумка с восемью аскоспорами в плодовом теле грибов-аскомицетов.

**Аскопора.** См. *Аски*.

**Ассортативное скрещивание.** Скрещи-

вание, при котором выбор брачного партнера в отношении какого-то одного или нескольких признаков неслучаен. Ассортативное скрещивание положительно (отрицательно), когда частота скрещиваний между сходными (различными) особями больше, чем можно было бы ожидать при случайном выборе (ср. *Случайное скрещивание*).

**АТР.** Аденозинтрифосфат, основной носитель химической энергии клетки.

**Аттенуатор.** Последовательность нуклеотидов, локализованная в лидерной области между промотором и структурными генами оперона, вызывающая прекращение транскрипции в лидерной области.

**Ауксотрофы.** Микроорганизмы, неспособные синтезировать определенную органическую молекулу и вследствие этого не растущие на минимальной среде (ср. *Протрофы*).

**Аутбридинг.** Скрещивание между генетически различными, а не близкородственными особями.

**Аутосома.** Любая неполовая хромосома.

**Бактериофаг (фаг).** Вирус, хозяином которого является бактериальная клетка.

**Бивалент.** Две конъюгированные гомологичные хромосомы, наблюдаемые во время первого мейотического деления.

**Бластодерма.** Многоядерная стадия эмбриогенеза; результат деления ядер, не сопровождающегося делением цитоплазмы зиготы и миграций ядер к периферии ооцита. Клеточная бластодерма возникает, когда клеточные мембраны формируются вокруг каждого ядра на периферии ооцита.

**Бластоциста.** Одна из стадий эмбриогенеза млекопитающих; состоит из 64 клеток, организованных в два слоя, внешний из которых называется трофобластом; способна к имплантации в стенку матки.

**Бластула.** Многоклеточная стадия эмбриогенеза. Возникает в результате цитокинеза зиготы с образованием большого количества мелких клеток. Стадия бластулы предшествует гастрюляции и органогенезу.

**Бляшка (негативная колония).** Прозрачное пятно на газоне бактериальных клеток, образованное в результате размножения фага и связанной с этим гибели клеток.

**«Бутылочное горлышко».** Период, когда популяция состоит из очень небольшого числа особей.

**Варианса (дисперсия).** Мера изменчивости признака, рассчитанная как сумма квадратов отклонений между значениями признака у каждой особи и средним значением этого признака в популяции, деленная на число проанализированных особей без единицы.

**Вегетативное (бесполое) размножение.** Развитие организма из одной или более клеток, не сопровождающееся каким-либо половым процессом.

**Веретено.** Собранные в пучок эллипсоидальной формы нити в эукариотических клетках, участвующие в расхождении гомологичных хромосом или сестринских хроматид в процессах мейоза и митоза.

**Видообразование.** Процесс образования видов.

**Виды.** Группы скрещивающихся природных популяций, репродуктивно изолированные от других таких групп.

**Вирулентный фаг.** Бактериофаг, способный только к литическому развитию, завершающемуся гибелью клетки, и неспособный к лизогенизации (ср. *Умеренный фаг*).

**Внегенный супрессор.** Мутация в одном гене, подавляющая фенотипическое проявление мутации в другом гене.

**Внедряющиеся последовательности.** Некодирующие нуклеотидные последовательности в эукариотической ДНК, которые разделяют на две части нуклеотидные последовательности, обнаруживаемые непрерывными в цитоплазматической мРНК.

**Внутренний супрессор.** Какая-либо мутация, подавляющая фенотипическое проявление другой мутации в том же самом гене.

**Возвратное скрещивание.** Скрещивание потомка с одним из родителей.

**Вторичное соотношение полов.** См. *Соотношение полов*.

**Вырожденный код.** Код, в котором единичный элемент одного языка определяется более чем одним элементом другого языка. Например, одной из аминокислот, изолейцину, соответствует три различных кодона.

**Гамета.** Зрелая репродуктивная клетка, способная при слиянии с аналогичной клеткой противоположного пола образовать зиготу.

**Гаметофит.** Гаплоидное половое поколение, продуцирующее гаметы у растений, для которых характерно чередование гаплоидной (половой) и диплоидной (вегетативной) фазы развития (ср. *Спорофит*).

**Гаплоид.** Клетки (например, гаметы), содержащие половинный набор хромосом соматических клеток; иногда используется как синоним термина моноплоид, т.е. клетка, ткань или организм, имеющий только один набор хромосом (ср. *Диплоид, Полиплоид*).

**Галлотип.** Комбинация аллелей тесно сцепленных локусов; комбинация определенных последовательностей нуклеотидов в данной молекуле ДНК.

**Гастрюла.** Стадия эмбрионального развития, характеризующаяся началом движения клеток и инициацией органогенеза.

**Гемизиготный ген.** Ген, представленный в генотипе в единственном экземпляре.

**Ген.** Последовательность нуклеотидов, которой может быть приписана определенная функция в организме. Например: последовательность нуклеотидов, кодирующая полипептид; последовательность нуклеотидов, кодирующая тРНК; последовательность нуклеотидов, необходимая для обеспечения транскрипции другого гена.

**Генетический дрейф.** См. *Случайный дрейф генов*.

**Генетический локус.** См. *Локус*.

**Ген-модификатор.** Ген, который при взаимодействии с другими генами изменяет их фенотипическое проявление.

**Ген-мутатор.** Ген, повышающий скорость мутирования другого гена.

**Геном.** Генетический состав клетки или вируса; для эукариот иногда употребляется в значении «единичный полный (гаплоидный) набор хромосом».

**Генотип.** Вся генетическая информация организма, генетическая структура организма по одному или нескольким изучаемым генным локусам (ср. *Фенотип*).

**Генотипическая варианса (дисперсия).** Часть фенотипической вариансы, обусловленная различиями генетической структуры особей в популяции.

**Гермафродит.** Особь, образующая зрелые гаметы мужского и женского типа.

**Гетероаллель.** Аллель, отличающийся от других аллелей того же гена по нуклеотидной последовательности в различных участках вдоль гена; в противоположность истинным аллелям, число которых для каждого сайта (нуклеотидной пары) внутри гена равно четырем.

**Гетерогаметный пол.** Особи этого пола образуют гаметы, различные по составу половых хромосом.

**Гетерогамное скрещивание.** Скрещивание между особями из различных популяций или видов.

**Гетеродуплексная ДНК.** Двухцепочечная ДНК, в которой цепи имеют различное происхождение. Гетеродуплексная ДНК может быть образована *in vivo* на промежуточной ступени рекомбинации, а также *in vitro* в результате отжига комплементарных единичных цепей из различных молекул ДНК.

**Гетерозигота.** Клетка или организм, содержащий два различных аллеля в данном локусе гомологичных хромосом.

**Гетерозиготность.** Доля особей в популяции, гетерозиготных по данному локусу; доля гетерозиготных локусов в геноме особи.

**Гетерозис (гибридная сила).** Превосходство гетерозиготы над гомозиготой по степени экспрессии одного или нескольких признаков.

**Гетерохроматин.** Область хромосомы или целая хромосома, имеющая плотную, компактную структуру в телофазе,

интерфазе и ранней профазе (ср. *Эухроматин*).

**Гибрид.** Потомок скрещивания между двумя генетически не идентичными организмами.

**Гибридная сила.** См. *Гетерозис*.

**Гинандроморф.** Особь, у которой одна часть тела имеет мужской фенотип, а другая – женский.

**Гистон.** Любой из основных белков, образующих комплекс с ДНК в хромосоме эукариот.

**Гифы.** Нитевидные клеточные структуры, составляющие тело гриба.

**Гомеотические мутации.** Мутации, вызывающие замену одной из структур тела на другую в процессе индивидуального развития.

**Гомогаметный пол.** Особи этого пола образуют гаметы, одинаковые по составу половых хромосом.

**Гомогамное скрещивание.** Скрещивание между особями одной популяции или вида.

**Гомозигота.** Клетка или организм, содержащий два одинаковых аллеля в данном локусе гомологичных хромосом.

**Гомозиготность.** Доля особей в популяции, гомозиготных по данному локусу; доля гомозиготных локусов в геноме особи.

**Гомологичные хромосомы.** Хромосомы (или их сегменты), идентичные по структуре составляющих их локусов; в эволюционном смысле – хромосомы, сходные в различных организмах в силу их происхождения от общего предка.

**Горячая точка.** Область молекулы ДНК, значительно более подверженная мутациям, чем другие области сходного размера.

**Группа сцепления.** Группа генных локусов одной хромосомы, которая могла быть расположена в линейном порядке по степени сцепления между ними.

**гЯРНК (гетерогенная ядерная РНК).** Первичные транскрипты РНК, обнаруживаемые в ядре эукариотической клетки. Сплайсинг экзонов и элиминация интронов в этих транскриптах приводит к созреванию мРНК.

**Дальтон.** Единица атомной массы, один дальтон соответствует 1/12 массы одного атома  $^{12}\text{C}$ , наиболее распространенного изотопа углерода.

**Дарвиновская приспособленность.** Относительная приспособленность одного генотипа по сравнению с другими, оцениваемая по его вкладу в следующие поколения.

**Двудомные организмы.** Организмы (обычно растительные), у которых отдельная особь формирует репродуктивные органы одного типа — только мужские или только женские (ср. *Однодомные*).

**Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК).** Полинуклеотид, содержащий в качестве углеводного остатка дезоксирибозу; представляет собой основной генетический материал всех клеток.

**Делеция.** Хромосомная мутация, при которой утрачивается участок хромосомы (ср. *Дупликация*).

**Денатурированная ДНК.** ДНК, превращенная из двухцепочечной в одноцепочечную форму в результате разрыва водородных связей, удерживающих вместе две комплементарные цепи (ср. *Нативная ДНК*).

**Денатурированный белок.** Белок, утративший нативную конфигурацию в результате воздействия денатурирующего агента, например тепла.

**Дефишенси.** Делеция концевого участка хромосомы.

**Дигибридное скрещивание.** Скрещивание между организмами, несущими различные аллели в двух различных локусах.

**Дизиготные близнецы.** Близнецы, развивающиеся из двух независимо оплодотворенных яйцеклеток; двуйцевые близнецы.

**Дикарион.** Клетка, содержащая два ядра от организмов различных видов, например мышцы и человека.

**Дикий тип.** Преобладающий фенотип или преобладающий аллель в природной популяции.

**Диплоид.** Клетка, ткань или организм, имеющие два набора хромосом (ср. *Гаплоид*, *Полиплоид*).

**ДНК.** См. *Дезоксирибонуклеиновая кислота*.

**ДНК-лигаза.** Фермент, «сшивающий» полинуклеотиды, путем образования фосфодиэфирной связи между концевым остатком 5'- $\text{PO}_4$  одного полинуклеотида и концевым остатком 3'-ОН другого полинуклеотида, в результате чего образуется единый полинуклеотид большего размера.

**ДНК-полимераза.** Фермент, ответственный за синтез ДНК из дезоксирибонуклеотидтрифосфатов.

**Доминантный.** Аллель или соответствующий признак, проявляющийся в гетерозиготе (ср. *Рецессивный*).

**Дрейф генов.** См. *Случайный дрейф генов*.

**Дупликация.** Хромосомная мутация, при которой происходит удвоение какого-то участка хромосомы в гаплоидном наборе. (Ср. *Делеция*).

**Естественный отбор.** Дифференциальное воспроизведение различных генотипов, обусловленное их различной приспособленностью (ср. *Искусственный отбор*).

**Закон Харди—Вайнберга.** Закон, согласно которому частоты генотипов в популяции могут быть предсказаны по частотам генов при условии случайного скрещивания.

**Зародышевая линия.** Линия клеток организма, выделяющаяся в раннем эмбриогенезе; даст начало половым клеткам.

**Затравка.** Субстрат, необходимый для инициации реакции полимеризации (например, синтеза ДНК); структурно подобен продуктам этой реакции.

**Зигота.** Диплоидная клетка, формируемая в результате слияния яйцеклетки и сперматозоида.

**Идентичные близнецы.** См. *Мозозиготные близнецы*.

**Идентичные по происхождению гены.** Два гена, имеющие одинаковые нуклеотидные последовательности, по причине происхождения от общего предка.

**Идентичные по структуре гены.** Два гена, имеющие одинаковые нуклеотидные последовательности, независимо

от того, происходят они от общего предка или нет.

**Имагинальные клетки.** См. *Имаго*.

**Имагинальный диск.** См. *Имаго*.

**Имаго.** Половозрелая форма насекомого, развивающаяся из имагинальных клеток и имагинальных дисков личинки.

**Инбредная депрессия.** Снижение приспособленности, вызванное инбридингом.

**Инбридинг.** Скрещивание между родственными особями.

**Инверсионный полиморфизм.** Присутствие двух или более хромосомных последовательностей, отличающихся инверсиями, в гомологичных хромосомах особей одной популяции.

**Инверсия.** Хромосомная мутация, при которой последовательность генов в каком-либо участке хромосомы меняется на обратную.

**Индуктор.** Эффекторная молекула, ответственная за индукцию синтеза фермента.

**Индукция.** Синтез новых молекул фермента в ответ на воздействие среды.

**Инсерционные последовательности.** Различные последовательности нуклеотидов, обнаруженные в бактериях и способные к перемещению из одного хромосомного локуса в другой. Спонтанное перемещение таких последовательностей может вызывать мутации в исходном или новом участке внедрения. Эти последовательности могут нести активные промоторы или терминаторы синтеза мРНК и служить участками-мишенями для интеграции эписом.

**Интерсекс.** Особь в норме двудомного вида, у которой репродуктивные органы или вторичные половые признаки частично соответствуют одному полу, частично — противоположному.

**Интерфаза.** Стадия клеточного цикла, при которой метаболизм осуществляется без каких-либо заметных признаков деления клетки.

**Интерференция.** Влияние одного кроссинговера на хроматиде на вероятность другого кроссинговера на той же хроматиде. Положительная (отрицательная) интерференция означает, что первый

кроссинговер снижает (повышает) вероятность второго.

**Интрон.** См. *Внедряющаяся последовательность*, экзон.

**Искусственный отбор.** Отбор человеком из поколения в поколение животных и растений по одному или нескольким наследуемым признакам (ср. *Естественный отбор*).

**Кариотип.** Хромосомный набор клетки или организма; характеризуется числом, размером и конфигурацией хромосом.

**Карта сцепления.** Хромосомная карта, показывающая порядок линейного расположения генов на хромосоме.

**Катаболический.** Относящийся к ферментативным реакциям, приводящим к распаду сложных биологических молекул на менее сложные компоненты; выделяемая при этом энергия может запасаться в форме АТФ, а продукты распада — использоваться в последующих анаболических реакциях.

**Квадриваленты.** Четыре полностью или частично гомологичные хромосомы, связанные друг с другом в результате конъюгации, в период от профазы до метафазы первого мейотического деления.

**Квантовое видообразование.** Быстрое возникновение новых видов, обычно в малых изолятах; как правило, важную роль при этом играют эффект основателя и случайный дрейф генов. Синоним: *сальтационное видообразование*.

**Кладогенез.** Разветвление одной эволюционной линии на две или несколько линий (ср. *Анагенез*).

**Nfg-клетки.** См. *F-фактор*.

**Клеточный цикл.** Цикл развития индивидуальной клетки.

**Клина.** Постепенное изменение (градиент) частоты генотипов или фенотипов у ряда смежных популяций.

**Кодадаптация.** Согласованное взаимодействие генов; процесс отбора, в результате которого в популяции устанавливается согласованное взаимодействие генов.

**Код.** Набор правил перевода информации с одного алфавита или языка на другой.

**Кодоминантные аллели.** Пара аллелей, каждый из которых проявляется фенотипически в гетерозиготе.

**Кодон.** Группа из трех смежных нуклеотидов в молекуле мРНК, либо кодирующая одну из аминокислот, либо обозначающая конец синтеза белка.

**Количественный признак.** Признак, варьирующий более или менее непрерывно от одной особи к другой, что позволяет распределить особей в классы в соответствии со степенью выраженности признака.

**Коллинеарность.** Линейное соответствие между последовательностью аминокислотных остатков в полипептидной цепи и последовательностью нуклеотидов в молекуле ДНК.

**Комплементационная группа.** Группа мутантных аллелей, проявляющих мутантный фенотип при объединении друг с другом в гетерозиготе.

**Комплементационный тест.** Генетический тест для установления принадлежности двух мутаций к одному гену; *цис-транс-тест*.

**Конверсия.** Процесс, в результате которого аллель в целой хромосоме утрачивается и заменяется другим аллелем из гомологичной хромосомы.

**Конидии.** Вегетативные споры сумчатых и базидиальных грибов. Если конидии гаплоидные, то их слияние приводит к появлению диплоидных клеток, которые, пройдя мейоз, дают начало аскам.

**Контролирующий элемент.** Эукариотический транспозируемый элемент, присутствие которого выявляется по изменению обычной активности гена.

**Конъюгация.** Процесс переноса ДНК от бактерий одного полового типа к другому при контакте клеток.

**Коэффициент инбридинга.** Вероятность того, что два гена в данном локусе идентичны по происхождению.

**Коэффициент отбора.** Мера эффективности отбора, измеряемая по уменьшению частоты встречаемости гамет данного типа в следующем поколении.

**Кроссинговер.** Обмен участками между гомологичными хроматидами в про-

цессе мейоза. Если хроматиды имели разные наборы аллелей, то кроссинговер может быть выявлен генетически по образованию рекомбинантных хроматид.

**Кэп.** Метилированный гуанозин на 5'-конце транскрипта РНК эукариотических клеток.

**Леталь.** Генная или хромосомная мутация, вызывающая гибель (всех носителей при доминантности или гомозиготных носителей при рецессивности) до достижения репродуктивного возраста.

**Лигаза.** См. ДНК-лигаза и Аминоацил-тРНК-синтаза.

**Лидер.** Область молекулы мРНК от 5'-конца до начала кодирующей области первого структурного гена; может содержать участок связывания рибосомы, а также аттенуатор.

**Лизоген.** Штамм бактерий, содержащих профаг.

**Лизогения.** Один из двух возможных исходов инфекции бактерии-хозяина умеренным фагом. При этом фаговый геном репрессирован и ДНК фага реплицируется в составе бактериальной хромосомы, формируя лизогенную, устойчивую к повторной инфекции этим фагом клетку. Иногда лизогенная клетка может индуцироваться и бактерия может лизироваться, освобождая большое количество фаговых частиц. Другой исход инфекции – литический цикл развития.

**Лимфоцит.** Клетка, стимулируемая антигеном к выработке специфических антител к этому антигену и способная к пролиферации, с образованием группы клеток, синтезирующих данное антитело.

**Локус.** Местоположение данной мутации или гена на генетической карте; часто используется вместо термина «мутация» или «ген».

**Макроэволюция.** Эволюция на уровне более высоких систематических категорий, чем вид; приводит к возникновению новых родов, семейств и других более высоких таксономических единиц.

**Маркер.** Аллель, наследование которого прослеживается в скрещивании.

**Массовый отбор.** Искусственный отбор путем скрещивания в каждом поколении особей с максимальной (мини-

мальной) степенью выраженности данного признака.

**Матрица.** Одноцепочечная ДНК, комплементарная синтезируемой цепи РНК или ДНК; определяет последовательность нуклеотидов в синтезируемой цепи.

**Матричная РНК (мРНК).** Молекула РНК, нуклеотидная последовательность которой транслируется в последовательность аминокислот на рибосомах в процессе синтеза полипептида.

**Мегаспора.** Более крупная из двух типов гаплоидных спор, образуемых сосудистыми растениями; более мелкая из спор называется микроспорой. В семени растения мегаспора развивается в эмбриональную сумку (женский гаметоцит), а микроспора дает начало клеткам пыльца (мужской гаметоцит).

**Межгенный супрессор.** Мутация, которая супрессирует фенотипическое проявление мутации в другом гене.

**Мейоз.** Два последовательных деления ядра клетки, сопровождаемых лишь одним циклом репликации хромосом, в результате чего образуются четыре гаплоидные клетки.

**Менделевская популяция.** Группа скрещивающихся между собой организмов, имеющая общий пул генов.

**Мерозигота.** Частично диплоидная бактериальная клетка, возникающая в результате конъюгации, трансдукции или трансформации.

**Метафаза.** Вторая стадия митоза или мейоза, в которой конденсированные хромосомы распределяются в плоскости между полюсами клетки.

**Метацентрическая хромосома.** Хромосома, у которой центромера расположена приблизительно в середине.

**Метилирование.** Модификация в результате добавления метильной ( $-\text{CH}_3$ ) группы к какому-либо основанию в молекуле ДНК или РНК. Метилирование ДНК в клетках эукариот коррелирует с подавлением транскрипции. См. *Рестрицирующие ферменты*.

**Механизм изоляции.** См. *Механизм репродуктивной изоляции*.

**Механизм репродуктивной изоляции.** Любое биологическое свойство организ-

ма, которое влияет на его способность к скрещиванию с особью другого вида.

**Микроспора.** См. *Мегаспора*.

**Митоз.** Деление ядра, следующее за репликацией хромосом, в результате чего дочерние ядра содержат то же число хромосом, что и родительские.

**Множественные аллели.** Наличие у особей данного вида более чем двух аллелей для определенного локуса.

**Модифицирующие ферменты.** См. *Рестрицирующие ферменты*.

**Мозаик.** Особь, содержащая группы клеток, имеющих различный генотип и фенотипическое проявление.

**Монозиготные (идентичные) близнецы.** Близнецы, развившиеся из одной и той же оплодотворенной яйцеклетки, давшей начало двум эмбрионам на ранней стадии развития.

**Моноплоид.** Клетка, ткань или организм, имеющий только один хромосомный набор.

**Моносомик.** Анеуплоидная клетка, ткань или организм, в хромосомном наборе которого одна из хромосом представлена в единственном экземпляре.

**мРНК.** См. *Матричная РНК*.

**Мутант.** Организм, несущий мутантный (отличный от дикого типа) аллель.

**Мутирование.** Процесс, в результате которого в гене появляются наследуемые изменения.

**Мутации сдвига рамки.** Мутации, вызванные либо инсерцией, либо делецией нуклеотидов ДНК, в результате которых изменяется рамка трансляции кодонов в молекуле мРНК; приводят к появлению ненормальной последовательности аминокислот в молекуле белка, начиная с точки, соответствующей положению мутации.

**Мутои.** Наименьшая единица мутирования в гене; пара оснований.

**Наследуемость.** В широком смысле — часть общей фенотипической изменчивости, остающаяся после исключения изменчивости, обусловленной действием среды. В узком смысле — отношение суммарной генетической изменчивости к общей фенотипической изменчивости.

**Нативная ДНК.** Двухцепочечная ДНК, выделенная из живого организма и сохранившая водородные связи между цепями (ср. *Денатурированная ДНК*).

**Нежизнеспособность гибридов.** Пониженная жизнеспособность или выживаемость гибридных организмов.

**Негомологичные хромосомы.** Хромосомы, содержащие несходные гены и не конъюгирующие при мейозе.

**Неоплазма.** Опухолевая ткань.

**Непрерывная изменчивость.** Изменчивость в отношении признака, по которому особи лишь слегка отличаются друг от друга, но не распадаются на четко очерченные классы.

**Неравновесность по сцеплению.** Неслучайное распределение частот аллелей, принадлежащих разным локусам.

**Нерасхождение.** Потеря способности к расхождению при делении двух сестринских хроматид или гомологичных хромосом, в результате которой обе они отходят к одному полюсу, образуя анеуплоидное ядро.

**Неслучайное скрещивание.** Система скрещиваний, при которой частоты сочетаний особей, обладающих данным признаком, отличаются от частот, ожидаемых на основе случайного подбора пар.

**Ник-трансляция** (смещение разрыва). Способ введения меченых трифосфатов в нативную ДНК *in vitro*, с помощью ДНК-полимеразы I *E. coli*. При этом используется 5'-PO<sub>4</sub>/3'-ОН-разрыв только в одной из двух цепей нативной молекулы ДНК; ДНК-полимераза I катализирует удаление 5'-PO<sub>4</sub> концевого нуклеотида и добавление экзогенного меченого нуклеотида к 3'-ОН группе. В результате удаления и достройки нуклеотида происходит смещение разрыва на один нуклеотид. Последующие циклы удаления и полимеризации смещают разрыв вдоль молекулы ДНК, при этом среди замещенных нуклеотидов появляется все больше меченых.

**Норма реакции.** Ряд всех возможных фенотипов, которые могут сформироваться на основе данного генотипа в различных условиях среды.

**Нуллисомик.** Анеуплоидная клетка, ткань или организм с утраченной парой гомологичных хромосом.

**Обратные мутации.** Изменения мутантного гена, приводящие к восстановлению функции дикого типа (ср. *Прямые мутации*).

**Однодомные организмы.** Организмы (обычно растительные), формирующие репродуктивные органы мужского и женского типа на одной и той же особи и образующие мужские и женские гаметы (ср. *Двудомный*).

**Олигомер.** Белок, состоящий из двух или нескольких идентичных субъединиц.

**Онкоген.** Ген, вызывающий рак.

**Оогенез.** Процесс дифференцировки клеток зародышевой линии, сопровождаемый мейозом и приводящий к образованию зрелой яйцеклетки.

**Оогоний.** Примордиальная зародышевая клетка, дающая при митозе начало ооцитам, из которых путем мейоза развиваются полярные тельца и яйцеклетка.

**Ооцит.** См. *Оогоний*.

**Оплодотворение.** Слияние двух гамет противоположного пола с образованием зиготы.

**Оператор.** Участок ДНК в опероне, который связывается с белком репрессором, в результате чего транскрипция этого оперона подавляется (ср. *Промотор*).

**Оперон.** Участок регуляции транскрипции (промотор и оператор) и два или более прилежащих к нему структурных гена, транскрибируемых с образованием единой молекулы мРНК. В результате экспрессия структурных генов в опероне координированно регулируется единственным промотором и оператором.

**Органогенез.** Стадия эмбриогенеза, на которой формируются главные органы тела.

**Ортологичные гены.** Гомологичные гены, которые неодинаково эволюционировали у различных видов, имеющих общего предка (ср. *Паралогичные гены*).

**Отбор.** См. *Естественный отбор* и *Искусственный отбор*.

**Отжиг.** Процесс, называемый также гибридизацией нуклеиновых кислот, при

котором два одноцепочечных полинуклеотида формируют двухцепочечную молекулу в результате образования водородных связей между комплементарными нуклеотидами двух цепей. Отжиг может происходить либо между комплементарными цепями ДНК (или РНК) с образованием двухцепочечной молекулы, либо между цепью ДНК и цепью РНК с образованием гибридной молекулы РНК—ДНК.

**Палиндром.** Последовательность символов, идентичная при прочтении в противоположных направлениях.

**Панмиктическое скрещивание.** Случайный подбор пар по одному или более признаков (ср. *Ассортативное скрещивание*).

**Паралогичные гены.** Гомологичные гены, возникшие в результате дубликации и эволюционировавшие параллельно в одном и том же организме (ср. *Ортологичные гены*).

**Пара оснований.** Два азотистых основания, которые соединены водородными связями в составе молекулы двухцепочечной ДНК или РНК.

**Парацентрическая инверсия.** Хромосомная инверсия, не захватывающая центромеру.

**Партеногенез.** Образование эмбриона из гаметы женского типа без участия мужской гаметы.

**Пенетрантность.** Вероятность фенотипического проявления у особи определенного признака, кодируемого доминантным геном или рецессивным геном в гомозиготном состоянии.

**Пептидная связь.** Ковалентная связь, формируемая между  $\text{NH}_2$ -группой одной аминокислоты и  $\text{COOH}$ -группой другой, с удалением молекулы  $\text{H}_2\text{O}$ .

**Первичное соотношение полов.** См. *Соотношение полов*.

**Перитений.** Плодовое тело грибов-аскомицетов, содержащее аски с аскоспорами.

**Перицентрическая инверсия.** Инверсия участка хромосомы, содержащего центромеру.

**Пермиссивные условия.** См. *Условно-летальные мутации*.

**Пластиды.** Самореплицирующиеся органеллы клеток растений, которые могут дифференцироваться в хлоропласт.

**Плейотропность.** Влияние одного гена на два или более фенотипических признака особи.

**Повтор.** Дубликация части хромосомы, при которой дублированные сегменты прилежат друг к другу в прямой или обратной ориентации.

**Подвиды.** Популяции, отличающиеся от других популяций того же вида по частоте определенных аллелей, хромосомным перестройкам, наследуемым фенотипическим признакам; между подвидами иногда наблюдается частичная репродуктивная изоляция, недостаточная, однако, для того, чтобы считать их различными видами.

**PolyA-«хвост».** Последовательность остатков адениловой кислоты, добавляемая к 3'-концу мРНК в процессе ее созревания в клетках эукариот.

**Полигенные признаки.** Признаки, определяемые многими генами, каждый из которых оказывает лишь небольшое влияние на степень экспрессии данного признака.

**Полимераза.** Фермент, связывающий большое число сходных или идентичных субъединиц в большую единицу или полимер; примеры — ДНК-полимераза, РНК-полимераза.

✓ **Полиморфизм.** Присутствие в популяции нескольких форм гена или признака.

**Полипептид.** Цепь аминокислотных остатков, ковалентно связанных пептидной связью.

**Полиплоид.** Клетка, ткань или организм, имеющий три или более набора хромосом.

**Полирибосома.** См. *Полисома*.

**Полисома.** Полирибосома, состоящая из двух или более рибосом, связанных вместе в процессе одновременной трансляции одной и той же молекулы мРНК.

**Полисомик.** Клетка, ткань или организм, имеющий одну из хромосом, в количестве трех или более копий.

**Политенная хромосома.** Интерфазная хромосома, прошедшая большое количество циклов репликации, не сопровож-

давшихся делением ядра, в результате чего хромосомные нити остались соединенными бок о бок, образуя гигантские хромосомы, проявляющие характерную поперечную исчерченность при специфическом окрашивании.

**Половая клетка.** См. *Гамета*.

**Половой фактор (F-фактор).** Эписома, способная перемещаться из  $F^+$ -клетки (имеющей F-фактор) в бактериальные клетки  $F^-$ , не содержащие F-фактора. Если F-фактор интегрирован в хромосому хозяина (Hfr-клетки), то он способен мобилизовать перенос бактериальной хромосомы в  $F^-$ -клетки.

**Половые хромосомы.** Хромосомы, различающиеся у представителей разных полов и определяющие пол особи (ср. *Аутосомы*).

**Полярные мутации.** Мутации в одном гене, влияющие на экспрессию прилежащих немутантных генов, расположенных только по одну сторону от мутации.

**Полярные тельца.** Мелкие клетки, образующиеся при мейозе в оогенезе и не развивающиеся в функциональную яйцеклетку (ср. *Сперматиды*).

**Поток генов.** Медленный обмен генами (односторонний или двусторонний) между популяциями, обусловленный распространением гамет или миграцией особей.

**Признаки, ограниченные полом.** Генетически контролируемые признаки, которые имеют фенотипическое проявление лишь у особей одного пола.

**Приспособленность.** Вклад организма или генотипа в численность следующего поколения.

**Прокариоты.** Организмы, клетки которых не содержат ядра, окруженного мембраной, например вирусы, бактерии, сине-зеленые водоросли.

**Промотор.** Последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК, расположенная в начале транскрипционной единицы; распознается РНК-полимеразой как участок, с которого начинается транскрипция (ср. *Оператор*).

**Протеин.** Полимер, состоящий из одной или более полипептидных субъ-

диниц; обладает специфической трехмерной структурой, заданной первичной последовательностью составляющих его аминокислотных остатков.

**Прототрофы.** Микроорганизмы, способные расти на определенных минимальных средах, из компонентов которой организм синтезирует все сложные, составляющие его органические молекулы (ср. *Ауксотроф*).

**Профага.** Репрессированная форма генома фага, представленная в лизогенной бактерии.

**Профаза.** Первичная стадия митоза и мейоза, в которой хромосомы конденсируются и становятся различимыми в световом микроскопе.

**Прямые мутации.** Мутации от дикого типа к мутантному (ср. *Обратные мутации*).

**Псевдоаллели.** Мутации, аллельные друг другу на основании комплементационного теста но отделяющиеся друг от друга при рекомбинации.

**Псевдоминантность.** Проявление рецессивного гена (аллеля), обусловленное утратой соответствующего гена в гомологичной хромосоме.

**Пул генов.** Совокупность генов в популяции скрещивающихся особей.

**Реверсия.** Вторичная мутация, восстанавливающая генетическую информацию, измененную первичной мутацией.

**Регуляторный ген.** В широком смысле любой ген, который модифицирует или регулирует активность других генов. В узком смысле – ген, кодирующий аллостерической белок, который (самостоятельно или в комбинации с корепрессором) регулирует транскрипцию структурных генов в опероне путем связывания с оператором (ср. *Ген-модификатор*, *Структурный ген*).

**Рекомбинантный тип.** Сочетание генетических маркеров в потомстве, которое отличается от сочетания этих маркеров у родителей.

**Рекомбинация.** Образование новых сочетаний отдельных участков ДНК (хромосом).

**Рекон.** Единица генетической рекомби-

нации; отдельная нуклеотидная пара в молекуле ДНК.

**Репликон.** Самореплицирующийся генетический элемент, содержащий участок инициации репликации ДНК и гены, контролирующие репликацию.

**Репрессор.** Белок, связывающийся с операторным участком молекулы ДНК и подавляющий транскрипцию прилежащих генов, что препятствует взаимодействию РНК-полимеразы с промотором этих генов.

**Репродуктивная изоляция.** Неспособность организмов скрещиваться друг с другом вследствие биологических различий между ними.

**Рестрицирующие ферменты.** Эндонуклеазы, распознающие специфическую последовательность нуклеотидов в ДНК и осуществляющие затем двухцепочечный разрез в ее молекуле. ДНК организма, продуцирующего такой фермент, обычно модифицирована по участку узнавания эндонуклеазой, чтобы предотвратить расщепление собственной ДНК. Модификация осуществляется модифицирующим ферментом, который узнает специфическую последовательность и метилирует в ней определенный нуклеотид.

**Рецессивный.** Аллель или соответствующий признак, который проявляется только в гомозиготном состоянии (ср. *Доминантный*).

**Реципрокные скрещивания.** Скрещивания, в которых каждая из двух линий выступает как материнская в одном скрещивании и как отцовская в другом, например ♀ A × ♂ B и ♀ B × ♂ A.

**Реципрокные транслокации.** Транслокации, при которых происходит взаимный обмен сегментами между двумя негомологичными хромосомами.

**Рибонуклеиновая кислота.** Полинуклеотид, в котором остатки сахара представлены рибозой, а вместо тимина, обнаруживаемого в ДНК, присутствует урацил.

**Рибосома.** Органелла, состоящая из двух субъединиц, построенных из РНК и белков. Рибосомы синтезируют полипептиды, аминокислотная последовательность которых определяется последова-

тельностью нуклеотидов в молекулах мРНК.

**Рибосомные РНК (рРНК).** Молекулы РНК, являющиеся структурными компонентами рибосом—5S, 16S и 23S РНК у прокариот и 5S, 18S и 28S РНК у эукариот.

**РНК.** См. *Рибонуклеиновая кислота*.

**РНК-полимераза.** Фермент, ответственный за транскрипцию—перевод информации с молекулами ДНК на молекулу РНК.

**Родительский тип.** Комбинация генетических маркеров у потомства, идентичная таковой у родительской особи.

**Родословная.** Схема, показывающая родство по вертикали между членами одной семьи в двух или более поколениях.

**рРНК.** См. *Рибосомная РНК*.

**Самооплодотворение.** Объединение мужской и женской гамет, образованных одной и той же особью.

**Сбалансированные летали.** Рецессивные летальные мутации, расположенные в различных локусах таким образом, что каждая из гомологичных хромосом содержит по крайней мере одну летальную мутацию, связанную с инверсией, в результате чего между гомологичными хромосомами не происходит рекомбинации.

**Сведберг (S).** Единица измерения скорости, с которой частица оседает при центрифугировании,  $1S = 10^{-13}$  сек. Чем больше масса частицы, тем выше наблюдаемая скорость седиментации.

**Сверхдоминирование.** Феномен более сильного проявления признака у гетерозиготы, чем любой из гомозигот.

**Сверхсамка.** Особь, имеющая увеличенную дозу детерминант женского пола.

**Сверхспиральная ДНК.** Двухцепочечная молекула ДНК, содержащая дополнительные витки спирали ДНК, заставляющие спираль скручиваться саму на себя. Чтобы сверхвитки сохранялись, необходимо, чтобы концы двухцепочечной спирали не могли свободно вращаться относительно друг друга, т.е. молекула ДНК должна быть ковалентно замкнутой, обычно—кольцевой.

**Сверхчувствительные сайты.** Специфические участки ДНК, локализованные в области хроматина, увеличивающие чувствительность этой области к эндонуклеазам. Появление сверхчувствительных сайтов коррелирует с транскрипцией прилежащих участков ДНК эукариотической клетки.

**Селективная ценность.** См. *Адаптивная ценность*.

**Селективный сдвиг.** При искусственном отборе разность между средними значениями признака у потомства отобранных родителей и в родительском поколении в целом.

**Селекционный дифференциал.** При искусственном отборе разность между средними значениями признака у особей, отбираемых в качестве родителей следующего поколения, и в целой популяции.

**Серповидноклеточная анемия.** Наследственное заболевание человека, при котором эритроциты имеют серповидную форму; обусловлено гомозиготностью по аллелю, кодирующему аномальную цепь  $\beta$ -гемоглобина.

**Синдром Дауна.** Заболевание человека, обусловленное присутствием дополнительной 21-й хромосомы. Характеризуется физиологическими, поведенческими и умственными отклонениями.

**Синдром Клайнфельтера.** Заболевание человека, обусловленное присутствием дополнительной X-хромосомы в мужском кариотипе (XXY).

**Синдром Тернера.** Заболевание человека, обусловленное моносомией по X-хромосоме при отсутствии Y-хромосомы (XO), развитие организма происходит фенотипически по женскому типу, но гонады обычно недоразвиты.

**Симпатрические популяции.** Популяции или виды, обитающие по крайней мере частично на одной территории (ср. *Аллопатрические популяции*).

**Синапсис.** Конъюгация хромосомы в мейозе.

**Синаптомембральный комплекс.** Структура, обнаруживаемая в мейозе; обеспечивает тесный контакт между гомологичными сегментами хроматид.

**Синкарион.** Ядро, образуемое при слиянии двух генетически различных ядер, иногда ядер различных видов.

**Синтения.** Связь генов с определенными хромосомами, устанавливаемая в культуре соматических клеток.

**Система скрещиваний.** Характер выбора брачного партнера в популяциях, размножающихся половым путем; различают случайное и асортативное (предпочтительное) скрещивание.

**Слияние.** См. *Центрическое слияние*.

**Случайная выборка.** Выборка, организуемая таким образом, что каждая особь популяции или каждый ген в геноме обладает равной с другими вероятностью попасть в нее.

**Случайный дрейф генов.** Изменение частот генов в ряду поколений, происходящее в результате случайных флуктуаций.

**Соматические клетки.** Все клетки тела, кроме гамет и клеток, из которых гаметы развиваются.

**Соотношение полов.** Отношение числа мужских особей к числу женских сразу после оплодотворения (первичное соотношение полов), при рождении (вторичное соотношение полов) и при достижении половой зрелости (третичное соотношение полов).

**Сперматиды.** Клетки, образуемые в результате мейоза в процессе сперматогенеза и развивающиеся в конечном счете в сперматозоиды (ср. *Полярные тельца*).

**Сперматогенез.** Процесс дифференциации зрелых клеток спермы из недифференцированных клеток зародышевой линии, включающий процесс мейоза.

**Сперматогоний.** Примордиальные зародышевые клетки, дающие в процессе митоза начало сперматоцитам, из которых путем мейоза развиваются сперматозоиды.

**Сперматозоид.** Мужская гамета животных.

**Сперматоциты.** См. *Сперматогоний*.

**Спорофит.** Диплоидное «бесполое» поколение, продуцирующее споры у растений, для которых характерно чередование гаплоидной (половой) и диплоидной

(бесполой) фазы развития (ср. *Гаметофит*).

**Стерильность гибридов.** Неспособность или пониженная способность гибридных организмов к воспроизведению.

**Структурный ген.** Ген, кодирующий полипептид (ср. *Ген-модификатор*, *Регуляторный ген*).

**Суперген.** Сегмент ДНК, содержащий большое количество тесно сцепленных генов, контролирующих один и тот же признак или группу взаимосвязанных признаков.

**Супрессор.** См. *Межгенный супрессор* и *Внутригенный супрессор*.

**Супрессор-чувствительные мутации.** Мутации, фенотипическое проявление которых подавляется при наличии в геноме того же организма межгенных супрессорных мутаций — *amber*, *ochre* или *opal*.

**Сцепление.** Исключительная или предпочтительная передача потомству данной пары аллелей одного из родителей; степень связи аллелей двух генов в мейозе или генетическом скрещивании.

**Сцепление с полом.** Сцепление генов, находящихся в половых хромосомах.

**Сцепленные X-хромосомы.** Две X-хромосомы дрозофилы, соединенные вместе одной центромерой.

**Тандемная дупликация.** Дупликация, при которой повторенные сегменты хромосомы расположены непосредственно друг за другом.

**Телофаза.** Четвертая, заключительная стадия митоза и мейоза.

**Телоцентрическая хромосома.** Хромосома, у которой центромера расположена на конце.

**Терминатор.** Последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК, вызывающая прекращение транскрипции РНК-полимеразой.

**Тетраплоид.** Клетка, ткань или организм, имеющий четыре набора хромосом.

**Тетрасомик.** Клетка, ткань или организм, в котором одна из хромосом представлена четыре раза.

**Тип спаривания.** Генетически контролируемая способность одного штамма

микробного организма к скрещиванию с другим штаммом.

**Тотипотентность.** Способность некоторых соматических клеток давать начало целому организму.

**Транзиция.** Мутация замены пары оснований, при которой один пуриновый нуклеотид заменяется другим пурином или один пиримидин заменяется другим пиримидином (ср. *Трансверсия*).

**Трансверсия.** Мутация замены пары оснований, при которой пуриновый нуклеотид замещается на пиримидин или наоборот (ср. *Транзиция*).

**Трансдукция.** Перенос ДНК от одной клетки к другой, опосредованный вирусом.

**Транскриптаза.** См. *РНК-полимераза*.

**Транскрипция.** Перенос генетической информации, закодированной в последовательности нуклеотидов ДНК, в последовательность нуклеотидов молекулы РНК.

**Транслокация.** Хромосомная мутация, характеризующаяся изменением положения сегмента хромосомы.

**Транспозиция.** Перемещение сегмента ДНК из одного положения в другое без реципрокного обмена (ср. *Реципрокная транслокация*).

**Транспозон.** Транспозируемая последовательность ДНК, несущая один или несколько генов, ограниченная с обеих сторон идентичными инсерционными последовательностями, которые обеспечивают транспозону способность перемещаться из одного локуса в другой.

**Транспортная РНК (тРНК).** Специализированная молекула РНК, которая связывается с аминокислотой с образованием аминоацил-тРНК и переносит эту аминокислоту к растущей полипептидной цепи, ассоциированной с рибосомой.

**Трансфекция.** В генетике соматических клеток синоним трансформации, т. е. включение генетического материала донорного организма в хромосому реципиентной клетки. В генетике бактерий — инфекция клеток фаговой ДНК.

**Трансформация.** Превращение нормальных клеток в опухолевые.

**Трансформация.** Прямое поглощение экзогенной ДНК клетками, приводящее к рекомбинации между этой ДНК и ДНК клетки.

**Тригибридное скрещивание.** Скрещивание между особями, несущими различные аллели в трех различных локусах.

**Триплоид.** Клетка, ткань или организм, имеющий три хромосомных набора.

**Трисомик.** Клетка, ткань или организм, в котором одна из хромосом представлена три раза.

**тРНК.** См. *Транспортная РНК.*

**Умеренный фаг.** Бактериофаг, способный к лизогенизации клетки хозяина (ср. *Вирулентный фаг*).

**Унивалент.** Неконъюгировавшая хромосома на стадии первого мейотического деления.

**Условно-летальные мутации.** Мутации, приводящие к гибели организма в одних условиях внешней среды (непермиссивные или рестриктивные условия), но не летальные в других условиях (пермиссивные условия).

**Фаг.** См. *Бактериофаг.*

**Фагоциты.** Белые клетки крови, поглощающие и разрушающие бактериальные и другие клетки, несущие на поверхности комплекс антиген-антитело.

**F-фактор.** См. *Половой фактор.*

**Фенокопия.** Ненаследуемая фенотипическая модификация, имитирующая сходный фенотип, обусловленный мутацией.

**Фенотип.** Наблюдаемые признаки особи, проявляющиеся в результате реализации генотипа в определенных условиях среды.

**Фенотипическая вариация (дисперсия).** Дисперсия частоты распределения особей по какому-нибудь признаку или совокупности признаков.

**Хиазма.** Участок контакта между гомологичными хроматидами, наблюдаемый от поздней профазы мейоза до начала первой анафазы; на этом участке происходит обмен гомологичными частями между несестринскими хроматидами в процессе кроссинговера.

**Хроматиды.** Две продольные субъединицы дуплицированной хромосомы, которые становятся видимыми при митозе или мейозе.

**Хроматии.** Материал, выявляемый в ядре клеток по способности к специфическому окрашиванию, состоящий из ДНК гистонных и негистонных белков.

**Хромосома.** Нитевидная структура в ядре клетки, состоит из генов, расположенных в линейной последовательности; геном прокариотической клетки может содержать единичную молекулу ДНК, в эукариотических клетках молекула ДНК образует комплекс с гистонами и другими белками.

**Хромосомные aberrации.** См. *Хромосомные мутации.*

**Хромосомные мутации.** Изменение в структуре или числе хромосом.

**Хромосомный набор.** Совокупность хромосом в ядре нормальной гаметы или зиготы.

**Хромосомный полиморфизм.** Присутствие в популяции более чем одной последовательности для определенного гена в данной хромосоме.

**Центрическое слияние.** Слияние двух акроцентрических или телоцентрических хромосом в одну метацентрическую хромосому.

**Центромера.** Область хромосомы, к которой прикрепляются нити веретена при митотическом или мейотическом делении клетки.

**Цис-транс-тест.** См. *Комплементарный тест.*

**Цитрон.** Последовательность нуклеотидов в ДНК, определяющая единичную генетическую функцию, выявляемую в *цис-транс-тесте*; последовательность нуклеотидов, кодирующая единичную полипептидную цепь.

**Частотно-зависимый отбор.** Естественный отбор, направление и (или) интенсивность которого зависят от частоты генотипов или фенотипов в популяции.

**Шаг отбора.** При искусственном отборе — различие в степени выраженности селектируемого фенотипического признака

между потомством и родительским поколением.

**Экзон.** Последовательность ДНК, соответствующая части транскрипта, сохраняющейся в зрелой мРНК, т.е. после удаления интронов из гетерогенной ядерной РНК.

**Эксонуклеаза.** Фермент, гидролизующий концевые фосфодиэфирные связи (на 3'- или 5'-конце) полинуклеотида (ср. *Эндонуклеаза*).

**Экспрессивность.** Степень фенотипического проявления признака.

**Электроморфы.** Аллоферменты, выявляемые при электрофорезе.

**Электрофорез.** Техника разделения молекул, основанная на их различной подвижности в электрическом поле.

**Эндонуклеаза.** Фермент, гидролизующий внутренние фосфодиэфирные связи в полинуклеотиде (ср. *Эксонуклеаза*).

**Эндосперм.** Специализированная ткань цветковых растений, питающая развивающийся зародыш.

**Эписома.** Генетический элемент (молекула ДНК), существующая либо как интегрированная часть молекулы ДНК хозяина, либо как независимо реплицирующаяся молекула ДНК (плазмида), не связанная с хромосомой клетки.

**Эпистаз.** Взаимодействие двух неаллельных генов, при котором один из них (эпистатичный ген) влияет на (или даже подавляет) фенотипическое проявление другого гена (гипостатичный ген).

**Эукариоты.** Организмы, клетки ко-

торых имеют ядро, окруженное мембраной.

**Эуплодия.** Состояние клетки, ткани или организма, характеризующее присутствием одного или более полных наборов хромосом.

**Эухроматин.** Область хромосомы или целая хромосома, имеющая нормальное сродство к красителям и проходящая нормальный цикл спирализации.

**Эффект основателя.** Генетический дрейф, обусловленный тем, что исходно популяция состоит из очень небольшого числа особей.

**Эффект положения.** Изменение в фенотипическом проявлении гена, обусловленное изменением положения этого гена в геноме.

**Эффективная численность популяции.** Число особей популяции, принимающих участие в воспроизведении потомства.

**Эффекторная молекула.** Небольшая молекула, концентрация которой регулирует активность молекулы определенного белка путем взаимодействия со специфическим участком связывания на молекуле белка и изменения его структуры (аллостерический переход).

**Ядро.** Органелла эукариотической клетки, окруженная мембраной и содержащая хромосомы.

**Ядрышко.** Органелла ядра эукариот, связанная с участком хромосомы, содержащим гены рРНК.

**Яйцеклетка.** Гамета женского типа.

# Именной указатель

- Аристотель (Aristotle) I: 37  
Барр Мэррей (Barr Murray) II: 276  
Баур Эрвин (Baur Erwin) III: 213  
Бензер Сеймур (Benser Seymour) I: 161, 163, 168, 175, 176  
Бидл Джордж (Beadle George) II: 11, 17, 18, 32  
Бит Е. (Beet E.) II: 18  
Блуменбах Иоган (Blumenbach Johann) III: 195  
Бовери Теодор (Boveri Theodor) I: 64  
Бонне Шарль (Bonnet Charles) II: 8  
Бреннер Сидней (Brenner Sidney) I: 231; II: 70  
Бриджес Кальвин (Bridges Calvin) I: 66, 67, 70, 72, 88  
Бэр Карл (von Baer Karl) II: 8  
Бэтсон Вильям (Bateson William) I: 39  
Вейсман Август (Weismann August) I: 37, 38  
Ветмур Джеймс (Wetmur James) I: 265  
Вилкокс Кент (Wilcox Kent) I: 261  
Вильсон Эдмунд (Wilson Edmund) I: 75  
Вольф Каспар Фридрих (Wolff Kaspar Friedrich) II: 8  
Гальтон Фрэнсис (Galton Francis) II: 353  
Гарсия Беллидо Антонио (Garcia-Bellido Antonio) II: 256  
Гердон Джон (Gurdon John) II: 249  
Гиллеспай Джон (Gillespie John) III: 237  
Гриффит Фредерик (Griffith Frederick) I: 94  
Гэррод Арчибальд (Garrod Archibald) II: 10, 11, 18  
Дарвин Чарльз (Darwin Charles) I: 37; III: 74, 137, 185  
Дельбрюк Макс (Delbruck Max) I: 191; III: 18, 24, 26  
Джоунс Кеннет (Jones Kenneth) II: 278  
Добржанский Феодосий (Dobzhansky Theodosius) I: 13  
Дэвидсон Норман (Davidson Norman) I: 265  
Жакоб Франсуа (Jacob Francois) I: 231; II: 173, 174, 177, 204  
Инграм Вернон (Ingram Vernon) II: 19, 20  
Иоганнсен Вильгельм (Johannsen Wilhelm) I: 56; II: 344–346  
Карпеченко Г. Д. III: 69  
Кастль Вильям (Castle William) I: 39  
Кейн Артур (Cain Arthur) III: 187  
Кейрнс Джон (Cairns John) I: 120  
Кимура Мотоо (Kimura Motoo) III: 233  
Кинг Мэри-Клер (King Marie-Claire) III: 239  
Корренс Карл (Correns Karl) I: 38, 150  
Крейтон Харриет (Creighton Harriet) I: 144  
Крик Френсис (Crick) I: 101, 104–108, 111; II: 34, 70, 71, 81  
Кузин Франсуа (Cuzin Francois) I: 231  
Кэттлуэлл (Kettlewell) III: 145  
Лавдштейнер Карл (Landsteiner Karl) I: 54  
Лаш Джей (Lush Jay) II: 354  
Леван Альберт (Levan Albert) III: 61  
Левонтин Ричард (Lewontin Richard) III: 190  
Ледерберг Джошуа (Lederberg Joshua) III: 26  
Ледерберг Эстер (Lederberg Esther) III: 26  
Лежен Жером (Lejeune Jerome) III: 62  
Ленгли Чарльз (Langley Charles) III: 236, 237  
Линней Карл (Linnaeus Carolus) III: 195  
Лурия Сальвадор (Luria Salvador) III: 18  
Льюис Харлан (Lewis Harlan) III: 212  
Льюис Эдвард (Lewis Edward) I: 168; II: 268, 271, 273  
Майр Эрнст (Mayr Ernst) III: 130  
Мак-Карти Маклин (McCarty Maclyn) I: 94, 95, 97  
Мак-Клинток Барбара (McClintock, Barbara) I: 144, 245; III: 54  
Мак-Леод Колин (MacLeod Colin) I: 94, 95  
Максам Аллан (Maxam Allan) I: 273  
Маттэи Генрих (Matthaei Heinrich) II: 76  
Мезелсон Мэтью (Meselson Matthew) I: 108, 111, 120  
Мендель Грегор (Mendel Gregor) I: 13, 38–40, 48, 60, 128, 137; II: 10, 131, 290, 334, 335, 341, 343; III: 168, 258, 261  
Мерриам Джон (Merriam John) II: 256  
Мёллер Герман (Muller Herman) I: 89; II: 19  
Моно Жак (Monod Jacques) II: 173, 174, 177, 204  
Морган Томас Хант (Morgan Thomas Hunt) I: 66, 67, 70, 135  
Мортимер Роберт (Mortimer Robert) II: 142  
Нил Джеймс (Neel James) II: 18  
Нильсон-Эле Герман (Nilson Ehle Herman) II: 344, 346, 349, 351, 364  
Ниренберг Маршалл (Nirenberg Marshall) II: 76  
Оказаки Рейджи (Okazaki Reiji) II: 105  
Полинг Лайнус (Pauling Linus) II: 18, 24  
Пракаш Сатайя (Prakash Satya) III: 190  
Раус Пейтон (Raus Peyton) II: 49  
Робертсон Вильям (Robertson William) I: 56  
Родригес Раймонд (Rodriguez Raymond) I: 277  
Сандлер Лоуренс (Sandler Lawrence) III: 52

- Саттон Вальтер (Sutton Walter S.) I: 64  
Саузерн Эдвин (Sauthern Edwin) I: 283  
Сваммердам Ян (Swammerdam Jan) II: 8  
Симпсон Джордж Гейлорд (Simpson George Gaylord)  
III: 238  
Сингх Ладжи (Singh Lalji) II: 278, 279  
Смит Гамильтон (Smith Hamilton) I: 261  
Сталь Франклин (Stahl Franklin) I: 108, III: 120  
Стенли Венделл (Stanley Wendell M.) I: 14  
Стертевант Альфред (Sturtevant Alfred) I: 134, 135, 137;  
II: 255, 288  
Сэнгер Фредерик (Sanger Frederick) I: 204  
Татум Эдуард (Tatum Edward L.) II: 11, 18  
Тио (Tjio Joe-Hin) III: 61  
Турпин (Turpin Raymond) III: 62  
Уоллес Альфред Рассел (Wallace Alfred Russel) III: 137  
Уотсон Джеймс (Watson James) I: 104–108, 111
- Фитч Волтер (Fitch Walter) III: 236  
Фишер Рональд А. (Fisher Ronald) III: 74  
Фогель (Fogel Seymour) II: 142  
Херши Альфред (Hershey Alfred) I: 96, 97  
Хогнесс Дэвид (Hogness David) I: 283  
Холлидей Робин (Holliday Robin) II: 132  
Чаргафф Эрвин (Chargaff Erwin) I: 101  
Чейз Марта (Chase Martha) I: 96, 97  
Чермак Эрих (Tschermak Erich) I: 38  
Шепард Филип (Sheppard Philip M.) III: 187  
Эвери Освальд (Avery Oswald) I: 94, 95, 97  
Эвис (Avisе J.C.) III: 108  
Эймс Брюс (Ames Bruce) III: 22  
Эквадро (Aquadro C.F.) II: 108  
Эллис Эмори (Ellis Emory) I: 191  
Эфрусси Борис (Ephrussi Boris) II: 17  
Юл Джордж Удни (Yule George Udney) II: 344

# Предметный указатель

- Аберрации III: 32  
Австралийские аборигены, частота групп крови MN III: 77  
Автополиплоидия III: 68, 69  
Адаптация и мутации III: 28  
Аденовирусы, неметилированная вирионная ДНК II: 229  
Азотистая кислота, индукция транзиции GC → AT и AT → GC III: 12  
-- мутагенность III: 12  
Акроцентрическая хромосома I: 23  
Алкаптоурия II: 10; III: 115  
-- блокирование метаболического этапа II: 10  
Алкилирующие агенты, канцерогенность II: 126  
Алкогольдегидрогеназа, «отпечатки пальцев» III: 98  
Аллели I: 46  
-- множественные I: 53  
-- определение I: 176  
-- Харди—Вайнберга закон III: 114  
-- эффективное число III: 98  
Аллолактоза и *lac*-репрессор II: 181  
-- синтез β-галактозидазы II: 168, 169  
Аллостерическое изменение II: 177, 194  
Аллотетраплоидия III: 68, 69  
Аллотриплоидия III: 68  
Альбинизм I: 61; II: 11; III: 115, 116  
Аминоацил-тРНК II: 41, 47, 79  
Аминоацил-тРНК-синтетаза II: 41  
-- активация аминокислоты II: 41  
Аминокислотная последовательность белков I: 13  
-- лизоцима II: 27  
-- лизоцимных белков фага T4 III: 14  
-- свиного проинсулина II: 29  
Аминокислотные остатки II: 21  
Аминокислоты, активация аминоацил-тРНК-синтетазой II: 41  
-- белков II: 22  
-- гемоглобина II: 20  
-- замены в триптофасинтетазе *A. coli* III: 13  
-- кодоны II: 81  
-- образование пептидных связей II: 23  
-- пептидные связи II: 21  
-- соотношение с кодонами II: 77  
-- химическая структура II: 21  
2-аминопуриин III: 10  
-- мутагенность II: 70  
-- сравнение с тиминном и цитозинном III: 10, 12  
Амиоцитоз I: 288; III: 64  
AMP циклический, внутриклеточная концентрация, регуляция II: 181, 182  
Анаболизм I: 228  
Анагенез III: 202–205  
Анализирующее скрещивание I: 48, 130–133  
-- полное сцепление у дрозофилы I: 131  
Анафаза I: 26  
Ангидротическая эктодермальная дисплазия II: 276, 277  
Андалузские куры, наследование окраски I: 45  
Анеуплоидия III: 34, 35, 58  
-- по половой хромосоме III: 65  
-- сегментная (частичная) III: 52, 53  
-- у человека III: 65  
Антибиотики и мутации бактерий I: 229  
Антитела II: 237–240, III: 229  
-- вируса ящура I: 289  
-- группы крови Даффи II: 294  
-- крови I: 41  
Антикодоны II: 39, 40, 44, 47  
Антитела II: 237–240; III: 229  
Антитерминация, экспрессия генов II: 194  
Аргинин, синтез, биохимические пути II: 14  
Аски I: 141, 144; II: 141, 142  
Аттенуаторы II: 195, 197  
Аттенуация II: 195, 197, 198  
Ауксотрофные мутации I: 229  
Ауксотрофы I: 91, 228, 232; II: 291; III: 29  
Аутосомы I: 22  
Ахоидроплазия III: 151, 152  
Ахоидропластические карлики III: 140, 152  
Бабочки, определение пола I: 81  
Бактериальный геном I: 227  
Бактерии I: 17  
-- биосинтез триптофана II: 16  
-- индукция сдвига рамки считывания III: 15  
-- как экспериментальный объект I: 89  
-- мутанты, устойчивые к фагам и антибиотикам I: 229  
-- простое деление I: 17  
-- типы I: 17  
Бактериофаг Mu I: 244  
-- T2 I: 96, 97  
-- организация генома I: 213–221  
-- 14, жизненный цикл I: 191, 193  
-- кольцевая генетическая карта I: 214  
-- коикатемеры ДНК I: 219  
-- *rII*-мутанты, индукция реверсий II: 70  
-- фенотипы II: 72  
-- *amber*-мутации II: 75  
-- *rII*-мутации I: 161–166  
-- картирование с помощью делений I: 170  
-- со сдвигом рамки III: 14

- функциональные особенности I: 166
- организация генома I: 213-221
- сборка I: 192
- $\lambda$  I: 204-212; II: 183
- геном I: 190
- ДНК, карта II: 184, 186
- и генная инженерия 280, 281
- электронная микрофотография I: 122
- последовательности ДНК, РНК и белков II: 190
- продукты генов *ci* и *cro* II: 191
- профилаги (провирусы) I: 204
- рестрицирующие ферменты I: 271
- трансдуцирующие фаги I: 210, 212
- умеренный I: 204
- фХ174, генетическая карта I: 205; II: 165
- геном I: 190, 204
- физическая карта II: 90
- инициация синтеза ДНК II: 119, 120
- мутантный, частоты рекомбинаций при скрещиваниях I: 198, 200, 202
- нуклеотидная последовательность I: 270; II: 83-89
- условно летальные мутации I: 195, 197
- электронная микрофотография I: 196
- Бактериофаги I: 17, 89, 160
- вирулентные I: 161
- и мутации бактерий I: 229
- морфология I: 16
- мутантные I: 193
- скрещивание I: 162
- размножение I: 191
- регуляция генов II: 168
- умеренные I: 161
- экспериментальное исследование I: 91
- Барра телца II: 276
- Белки, аминокислоты II: 22
- денатурированные II: 28
- и геи II: 18
- клеточной поверхности трипаносомы II: 236
- кодирование последовательностями эукариотических ДНК II: 207
- молекулярная эволюция III: 227
- негативный регулятор II: 181
- олигомерные II: 26
- позитивный регулятор II: 181
- регуляторные II: 170
- связывающиеся с ДНК II: 193
- фага  $\lambda$  II: 189-194
- репрессоры I: 209
- синтез и перенос генетической информации II: 38
- использование *E. coli* I: 290
- *amber*-мутации II: 82
- образование пептидной связи II: 43-46
- структура II: 20
- электрофоретическая подвижность III: 97
- *D. melanogaster* II: 207
- Белки-катализаторы II: 20
- Белок, активатор катаболитных генов (CAP-белок) II: 181, 182
- головки вируса VP1 I: 289
- Rec A II: 136, 138
- перенос цепей при образовании структуры Холлидея II: 137
- Бесполое (вегетативное) размножение I: 19
- Библиотека геномов I: 281
- Биваленты I: 29
- Биохимические превращения при метаболизме II: 12
- Бластодерма синцитиальная II: 252, 253
- Бластоциста II: 259
- Близнецовый метод определения наследуемости II: 354, 357
- Бляшки (негативные колонии фагов) I: 90, 160
- 5-бромурацил III: 9
- индукция транзиций III: 11
- мутагенность II: 70
- таутомерные формы III: 11
- Вакуоли эукариот I: 18
- Вакцины I: 288, 289
- Вариация фаз II: 201, 202
- Видообразование III: 206-208
- генетическая дифференциация III: 213-218
- географическое III: 209-211
- квантовое III: 212
- модель III: 207
- Виды III: 204-206
- Вирус гепатита В II: 49
- герпеса Саймири, метилирование ДНК II: 229
- саркомы Малони II: 322
- Пауса II: 49, 323
- Харвея II: 322
- Сеидай, гибридизация клеток в культуре II: 295
- ящура I: 288, 289
- SV40, модель для изучения репликативных функций у эукариот II: 20
- Вирусы I: 14
- геном I: 190
- линейная молекула ДНК I: 123
- наследственное вещество I: 97, 99, 100. См. также
- Нуклеиновые кислоты
- электронная микрофотография I: 15
- Внеядерная наследственность I: 150
- Внутригенная комплементация II: 30-31
- Внутригенные (взаимосупрессорные) мутации II: 71
- Врожденные ошибки метаболизма II: 10
- ВТМ (вирус табачной мозаики) I: 14, 97, 99, 100
- белковая оболочка, аминокислотные замены II: 78
- разделение частиц на РНК и белковые субъединицы I: 99
- Вырожденный код II: 68
- $\beta$ -Галактозидаза II: 173, 174
- синтез, регуляция II: 168
- Гаметическая изоляция III: 206
- Гаметы III: 112
- образование I: 20, 21
- образующиеся у тригибридной особи I: 50
- «отталкивание» III: 181, 182
- отцовская и материнская хромосомы I: 33
- «притяжение» III: 181, 182
- Гапло-диплоидия I: 81
- Гаплоидия I: 22; II: 291; III: 36
- Гаплоидные хромосомные наборы дрозофилы III: 56
- Гемизиготность I: 75, 80
- Гемоглобин I: 288
- аминокислотные замены II: 78
- генетическое определение III: 41
- кодирование экзонами гена III: 250
- нуклеотидные последовательности II: 55
- пространственная структура  $\beta$ -цепи II: 25
- серповидноклеточный II: 18, 19
- синтез II: 206
- глобиновых полипептидов в процессе развития человеческого организма II: 231
- структурная модель II: 26
- $\beta$ -цепь, аминокислотные замены II: 80
- остатки II: 20
- электрофоретическая подвижность II: 19
- А II: 19
- anti-Lepore III: 40, 41
- Lepore II: 40, 41
- Гемофилия I: 75, 78, 86; III: 117
- наследование в потомстве I: 76, 77
- королевы Виктории I: 76
- Ген гемофилии, сцепленный с X-хромосомой II: 33, 276

- коллагена III: 246, 248
- определяющий фенилкетонурию II: 343
- тимидинкиназы II: 210
- эпистатический II: 337-339
- I<sup>+</sup>, доминантность II: 175
- Генетическая дифференциация в процессе видообразования III: 213-218
- между популяциями *D. willistoni* III: 215
- человеком и человекообразными обезьянами III: 238
- на разных стадиях эволюционной дивергенции III: 216
- при квантовом видообразовании III: 217
- изменчивость II: 353-355, 360
- в природных популяциях III: 95-100
- индивидуальная III: 81
- и эволюция III: 74, 76
- критические различия III: 97
- метод электрофореза III: 86
- оценка III: 84, 85
- увеличение III: 99, 100
- электрофоретические оценки III: 92
- интерференция I: 137
- карта фага фХ174 I: 202; II: 165
- человека II: 316-318
- коадаптация III: 177
- Генетические карты I: 134
- маркеры I: 194
- обозначения I: 55
- Генетический анализ I: 127, 128, 166
- Менделя I: 40
- развития II: 259
- рекомбинации II: 136-139
- дрейф (случайный дрейф генов) III: 123-128
- и численность популяции III: 125
- эффект из одного поколения в другое III: 126
- Генетический код II: 34, 69; III: 223
- митохондрий II: 95
- человека II: 97
- особенности построения II: 80
- природа II: 70-73
- расшифровка II: 76
- таблица II: 54, 69
- трансляция II: 91-95
- универсальность II: 67
- элемент sex realizer III: 54
- Генетическое картирование I: 246
- *E. coli* I: 239, 246
- расстояние III: 214, 219, 239
- сходство III: 214, 219
- Генная инженерия (клонирование) I: 277
- конверсия II: 139, 142
- в локусе arg4 с рекомбинацией фланкирующих маркеров II: 146
- Генные мутации, молекулярные основы III: 8
- Геном, анализ с помощью транслокаций III: 52
- величина III: 243
- эволюция III: 242
- карты вирулентного фага и профага λ I: 209
- мыши, последовательности ДНК I: 264
- человека II: 293, 294
- *E. coli* I: 190, 238
- Генотип (ы) I: 52, 56
- влияние на фенотип I: 58
- потомства в F<sub>2</sub> I: 129, 133
- от анализирующего скрещивания I: 130
- тригибридных особей I: 51
- число при заданном числе аллелей I: 56
- Генофонд III: 193
- и популяция III: 72
- Гены I: 46-50, 64-67; II: 334, 335. См. также
- сцепленные гены
- бактерий, физическое картирование I: 236
- гемоглобиновые, регуляция в процессе развития организма II: 230
- α-глобиновые, гомология III: 42
- гомологичные III: 225
- горизонтальный перенос III: 251-252
- дрожофилы II: 262
- и белки II: 18
- иммуноглобулиновые II: 237
- кодирующие резистентность к антибиотикам I: 244, 277
- метилированные последовательности II: 227
- независимое комбинирование I: 48
- ортологичные III: 225
- паралогичные III: 227
- пенетрантность и экспрессивность II: 335
- связь с ферментами II: 11
- согласованно регулируемые, 5'-концевые повторы II: 225
- соотношение с хромосомами у человека II: 297, 309
- сцепленные с полом III: 116
- тонкая структура I: 159
- фага λ I: 205
- химоотрипсиногена В, локализация II: 312
- человека, гибридизация in situ II: 315
- β-глобиновые II: 293
- картированные на хромосоме 1 II: 320
- с помощью рестрикционного анализа II: 313
- эукариот, фланкирующие последовательности II: 209
- lac II: 173-180
- rec II: 136-139
- ik, транскрипция, нуклеотидные последовательности II: 213
- Гены-модификаторы II: 337-340
- Гены-мутаторы III: 9
- Географическая дифференциация III: 191
- Географическое видообразование III: 209-211
- Гермафродитизм I: 83, 84, 86
- Гетероаллели I: 176
- внутривидовая комплементация II: 31
- Гетероаллельная конверсия II: 142, 146
- Гетерогаметный пол I: 22, 81; II: 278
- Гетерогамное скрещивание III: 211
- Гетеродуплексное картирование I: 244
- Гетеродуплексные молекулы I: 212, 241
- Гетерозиготность III: 90-92
- метод электрофореза III: 93
- на уровне отдельных нуклеотидов III: 102, 103
- распределение локусов III: 95
- расчет III: 91
- Гетерозиготы I: 47
- инверсии III: 43-45
- и серповидноклеточный гемоглобин II: 18
- по реципрокным транслокациям III: 50
- транслокации III: 49-52
- преимущество при отборе III: 154-158
- Гетерозис III: 154
- и инбредная депрессия III: 171, 172
- у кукурузы III: 172
- Гетерокарионы II: 15
- образование у *N. crassa* II: 15
- Гетерохроматин, последовательности ДНК I: 264
- Гетерохроматиновые участки хромосом I: 23, 145; III: 40
- Гибридизация ДНК III: 220
- клеток в культуре II: 294-297
- межвидовая III: 241
- in situ II: 313-315
- Гибридная мощность III: 172
- недостаточность III: 206
- Гибридные клетки, метод Саузерна II: 311
- Гидроксилламин, индукция транзиции GC → AT III: 12
- мутагенность III: 13
- Гинандроморфы II: 254-256, 287
- Гистоны I: 18
- Гликозилазы II: 125, 126

- Гликопротеины II: 20  
 Глобиновые гены, организация ДНК II: 231  
 -полипептиды, синтез в процессе развития организма II: 231  
 Глухонемые II: 363  
 Голадрическое наследование I: 80  
 Голдберг-Хогнесс-бокс II: 209  
 Гольджи аппарат I: 18  
 Гомогаметный пол I: 22, 81  
 Гомогамное скрещивание III: 211  
 Гомозиготность III: 173  
 Гомозиготы I: 47  
 -и серповидноклеточный гемоглобин II: 18  
 -рецессивные и естественный отбор III: 141-146  
 Гомункулус II: 8  
 Горизонтальный перенос генов III: 251  
 Гормон роста, недостаток I: 277  
 Горох огородный, число хромосом I: 20  
 Горчишный газ, мутагенность III: 21  
 Горячие точки III: 8  
 Грибы, мейоз I: 140  
 Группы крови системы АВО I: 56; III: 115  
 ---- антигенные реакции I: 54  
 ---- различия у разных народов III: 195  
 ---- частоты аллелей и генотипов III: 114  
 Дальтонизм I: 75  
 Дарвиновская приспособленность III: 137-140  
 Дауна синдром I: 74; III: 62, 63, 152  
 -- и возраст матери III: 63  
 Двухфакторное скрещивание I: 198-201, 223  
 Дезоксирибонуклеозидтрифосфаты II: 105, 112  
 Делеция (исхватка) III: 33-38  
 Делеция у дрозофилы III: 36, 55  
 -*E. coli* III: 36  
 Денатурация II: 27, 28  
 Диабет, методы рекомбинантных ДНК I: 277  
 Диакнез I: 26, 30  
 -движения хиазм I: 30  
 Дигибридное скрещивание I: 48  
 Дизиготные близнецы II: 357  
 Дикарионы II: 295  
 Димеры II: 30  
 Диметилнитрозамин, канцерогенность II: 126  
 Диплоидия I: 22; II: 291  
 -у растений табака II: 329, 330  
 Диплоиды, фенотипическое проявление мутаций II: 173  
 Диплотена I: 29  
 Дискордантность однояйцевых близнецов I: 58  
 Дисперсия II: 351; III: 267  
 Дисульфидные мостики II: 21, 26  
 Дифференциальное окрашивание хромосом II: 299  
 ДНК I: 93-95  
 -в гаплоидном наборе клеток различных организмов I: 128  
 -вырезание и репарация поврежденного участка II: 126  
 -гетеродуплексные участки I: 212, 213, 241; II: 132, 139, 144, 145, 150  
 -гибридизация III: 220  
 -двойная спираль I: 106-109  
 -двухцепочечная I: 113-115  
 -денатурация и ренатурация фрагментов I: 261-265  
 -и гибридационный анализ II: 308  
 -клонирование, векторы I: 277  
 -комментарные II: 308  
 -конформационные превращения I: 115  
 -метаболизм II: 162  
 -метилирование II: 226  
 -CG-сайты II: 228  
 -митохондриальные человека, специфическое расщепление и полиаденилирование II: 100  
 -модифицирующие ферменты I: 266  
 -и клетку, классификация организмов III: 242  
 ----распределение III: 244  
 -нуклеиновые основания II: 9  
 -нуклеотидные последовательности, определение I: 273; II: 113-115  
 -образование тиминовых димеров II: 125  
 -общая рекомбинация II: 132  
 -одноцепочечная, репликация, участие белков II: 108, 129  
 -организация в хромосомах I: 116  
 -пары связанных оснований I: 106  
 -полимеризация II: 104-109  
 -полиморфизм III: 100  
 -последовательность в альбуминовом гене II: 55  
 -пространственная модель I: 108  
 -радиоавтограмма II: 59  
 -радиоактивная цепь, синтез *in vitro* II: 114  
 -раковых клеток, трансформация нормальных клеток II: 323, 324  
 -распределение плотности молекул I: 112  
 -рекомбинационные, образование II: 133, 134  
 -ренатурация, кинетика I: 261-265  
 -репарация II: 122-127  
 -репликация I: 120-124; II: 7, 109  
 ---- полуконсервативная I: 108  
 ---- сигма-тип I: 123, 195  
 ---- тета-тип I: 120  
 ---- участие праймосомы II: 119  
 -рестрицирующие ферменты I: 266-268, 270  
 -рестриционные фрагменты, электрофоретический анализ I: 271  
 -рестриционный анализ I: 270-272  
 -сателлитная I: 152, 153  
 -синтез в репликативной вилке II: 106  
 -и перенос генетической информации II: 35  
 -инициация в точке начала репликации II: 118-120  
 -- исправление ошибок репликации II: 122-127  
 -- положение генов II: 111  
 -- репарационный II: 150  
 -- у эукариот II: 120, 121  
 -- ферменты II: 104  
 -содержание в хромосомах человека II: 321  
 -состав оснований I: 104  
 -структурные формы I: 114  
 -трансляция II: 51  
 -Уотсона-Крика модель I: 109  
 -участки, контролирующие транскрипцию II: 170, 208  
 -F-фактор, передача от F<sup>+</sup>-клетки к F<sup>-</sup>-клетке I: 234  
 -Z-форма II: 163  
 -химерные (рекомбинантные) молекулы I: 275, 276  
 -хлоропластов I: 151, 152  
 -хроматиновая, участки, чувствительные к расщеплению ДНКазой II: 221  
 -центрифугирование в градиенте плотности I: 110  
 -электронная микрофотография I: 216, 217  
 кДНК овальбуминовая, рестрикционная карта II: 58  
 -- сайты узнавания для рестриктаз II: 57  
 ДНКазы I, расщепление хроматиновой ДНК II: 221  
 ДНК-лигаза I: 208, 269  
 -и образование фосфолиэфирной связи II: 107, 109  
 ДНК-полимераза II: 105, 121, 122  
 -- применение II: 113-115  
 ДНК-последовательности эукариот, кодирующие белки II: 207  
 ДНК-N-гликозилаза II: 125  
 Дозовая компенсация II: 274-277  
 Доминантность I: 40  
 -и отбор III: 148-149  
 Доминирование неполное I: 41  
 Дрожжи, генная конверсия II: 142  
 -гетероаллельная конверсия II: 142, 146  
 -использование для синтеза белков I: 190  
 -почкование и переключение типа спаривания II: 235  
 -рекомбинационный механизм II: 150, 151

- совместная конверсия II: 147
- типы спаривания II: 234-236
- хромосома VIII II: 142
- число хромосом I: 20
- Дрозофила, ген *rosy*, тонкая структура I: 181
- *white* тонкая структура и карта ДНК I: 183
- гены комплекса *bithorax* II: 267, 270, 273, 274
- гибридизация *in situ* II: 314
- гомеозисная трансформация при смене температур II: 288
- гомеозисные мутации II: 266-274
- детерминация клеток зародышевой линии II: 249
- дозовая компенсация II: 274-275
- карта зачатков бластодермы II: 252-258
- митотическая рекомбинация в X-хромосоме II: 283, 284
- мутантные аллели гена *white* I: 182
- образование гамет I: 31
- определение пола II: 274, 275
- политенные хромосомы I: 115
- рекомбинационный анализ I: 179-183
- рецессивные мутации I: 176
- скрещивание в потомстве двух последовательных поколений I: 190
- тройной мутант II: 268
- Дупликации (удвоение) III: 33, 38-42
- тандем III: 38
- Дупликация генов III: 245
- Душистый горошек, число хромосом I: 20
- Единица эволюции III: 205
- Естественный отбор II: 167; III: 136
- в результате полового предпочтения при спаривании III: 163
- и мутации III: 150-151
- по одному локусу III: 160, 161
- преимущество гетерозигот III: 154-158
- против гетерозигот III: 158
- доминантных аллелей III: 148-149
- рецессивных гомозигот III: 141-146
- леталей III: 146-147
- частотно-зависимый III: 161-163
- *Dr. equinoxialis* III: 177, 178
- Животные, число хромосом I: 20
- Закон расщепления, хромосомная основа I: 65
- Законы наследственности I: 38
- Замены пар оснований III: 9-13
- Зародышевая плазма I: 37
- Зародышевые клетки II: 248
- Зиготена I: 26
- Зиготы, образование I: 19; II: 7
- Зимогены II: 28
- Идентичные близнецы II: 357
- Имагинальные диски дрозофилы II: 253
- Иммунный ответ, иммуноглобулины II: 238
- Иммуноглобулин G, структура II: 239
- Иммуноглобулиновые гены II: 237
- нуклеотидная последовательность II: 55
- образование в ходе иммунного ответа II: 238
- субъединичная структура II: 240
- Иммунологические расстояния III: 229, 230
- и межвидовая гибридизация III: 241
- Иммунология и электрофорез III: 228
- Инбредная депрессия III: 171, 172
- в популяции человека III: 175
- Инбридинг III: 167
- в популяции человека III: 174-176
- коэффициент III: 167-170
- Индустриальный меланизм III: 144
- Инверсии III: 33, 34, 43-48
- полиморфизм III: 187
- Индукторы II: 169, 174
- Индукция II: 168
- Инсерционные последовательности I: 241-244
- Инсулин, недостаточность I: 277
- протеолиз II: 30
- Интеграза II: 153, 158
- сайты связывания II: 157
- Интерференция высокая отрицательная II: 139
- Интроны II: 60, 216
- Искусственный отбор III: 83, 84
- Кальцитонин, роль в обмене кальция II: 217
- Карликовость и метод рекомбинантных ДНК I: 277
- Карта(ы) генома I: 138
- зачатков органов II: 256
- трофобластов мыши II: 259
- рестрикции I: 272, 296
- Карттирование генов клонированных II: 310
- после трансфекции II: 307
- с помощью ДНК-зондов II: 308
- хромосомных перестроек II: 301
- человека, маркеры II: 317
- Кассетная модель II: 234-235
- Катаболизм I: 229
- Катаболическая репрессия II: 181
- Квантовое видообразование III: 212
- Кладогенез III: 202-205
- Клайнфельтера синдром I: 75; III: 65
- Клетки внутренней клеточной массы (ВКМ) II: 259
- человека, клоны II: 291
- размеры II: 281
- Клеточные гибриды, метод НАТ II: 298, 299
- линии II: 290
- хромосомный состав II: 303
- Клеточный цикл I: 22, 23
- Клонирование I: 277
- вируса ящура I: 288
- Клонирование векторы I: 290
- ДНК I: 276, 277
- Клоны клеток человека II: 291
- Коадаптация III: 177
- Кодоминирование I: 41
- Кодон-антикодонные взаимодействия II: 52, 55
- Кодоны II: 38, 44, 47, 68, 80, 81
- бессмысленные II: 83
- последовательность II: 77, 78
- соотнесение с аминокислотами II: 77
- терминаторные II: 47, 48, 67, 74, 82
- частоты встречаемости II: 77
- эффективность терминации II: 94
- Коллинеарность генов и полипептидов у прокариот II: 52, 55
- Комплекс *bithorax* (BX-C) II: 267, 270, 271, 273, 274
- карта II: 270
- точечные мутации II: 269
- Комплементарное тестирование, биохимические превращения II: 15
- Комплементарный анализ I: 166-169
- у высших эукариот I: 176
- цистроны A и B II: 74
- Конкатемеры I: 219
- Конкордантность однойцевых близнецов I: 58
- Контролирующая функция II: 42
- Контролирующие элементы I: 245; III: 54
- транс*-Конфигурация I: 168-170
- цис*-Конфигурация I: 168-170
- Конъюгационная трубка I: 234
- Конъюгационное картирование I: 247
- Конъюгация I: 246
- Корепрессоры II: 194
- Корректирующая функция II: 42
- Котрандукция I: 252, 253
- Котрансформация II: 307
- Кошачьего крика синдром III: 36, 37

- Коэффициент инбридинга III: 167–170  
 --вычисление III: 168  
 --увеличение III: 171  
 -интеллектуальности детей с синдромом кошацкого крика III: 36  
 -коинцидентии I: 139; II: 140  
 -отбора III: 139  
 Кровное родство III: 175  
 Кровосмещение III: 174  
 Кролик, генетическое определение окраски меха I: 53  
 Кроссинговер I: 29, 132, 139  
 - в гетерозиготе по парацентрической инверсии III: 44, 45  
 -гемоглобины Lepore и anti-Lepore III: 40, 41  
 -цитологические наблюдения I: 144  
 Ксантин-дегидрогеназа I: 180  
 Ксеродерма пигментная II: 126  
 Кукуруза, длина початков II: 345  
 -подвижные (мобильные) генетические элементы I: 245  
 -скрещивания в потомстве двух последовательных поколений I: 190  
  
 Лактоза и синтез  $\beta$ -галактозидазы II: 168  
 -усвоение людьми III: 192  
 Лапчатка, влияние внешних условий I: 57  
 Лептотена I: 26  
 Лизогенизация I: 206, 209  
 Лизогены двойные I: 224  
 Лизоцим, аминокислотная последовательность II: 27  
 Линии, гомозиготные по двум рецессивным мутациям I: 129  
 Линкеры, клонирование фрагментов чужеродной ДНК I: 279  
 Липкие концы I: 208  
 Липопротеины II: 20  
 Лямбдоидные фаги I: 212  
  
 Макак-резус, число хромосом I: 20  
 Макрозволюция III: 202  
 Максимального подобия метод III: 31  
 Малатдегидрогеназа, выявление III: 89  
 Малярия III: 155, 156  
 -распространение III: 156  
 Мегаспоры I: 33  
 Мезелсона-Рэддинга модель II: 149, 150, 152  
 Мейоз I: 22, 26–35  
 -значение I: 33  
 -сравнение с митозом I: 34  
 -стадии I: 24, 26–28, 30  
 -у грибов I: 140; II: 141  
 Мёллер-5 метод III: 19, 20  
 Менделеевская популяция III: 73  
 Менингит I: 14  
 Мерозигота I: 246, 247  
 Метафаза I: 26  
 Метacentрическая хромосома I: 23  
 Метилирование I: 270  
 -ДНК II: 226  
 5-метилцитозин, дезаминирование III: 9  
 Метонин, биосинтез I: 228  
 -структура II: 44  
 Метод массового отбора, определение наследуемости II: 354, 358  
 -Менделя I: 39  
 -рекомбинантных ДНК I: 14, 246, 275; II: 55, 230  
 Механическая изоляция III: 206  
 Миграция III: 121–122  
 Микроклетки II: 304–307  
 Микроспоры I: 33  
 Микроэволюция III: 202  
 Миоглобин II: 20  
 -четвертичная структура полипептидов II: 25  
 Митоз I: 20, 22–26  
 -соматических клеток II: 290  
 -сравнение с мейозом I: 34  
 -фазы I: 26  
 Митохондриальный геном, генетическая организация II: 98–101  
 --человека II: 99, 100  
 Митохондрии, генетический код II: 95  
 -рибосомы II: 43  
 -эукариот I: 18  
 Млекопитающие, определение пола II: 277–283  
 Множественная миелома II: 238  
 Множественные факторы II: 349  
 Модель двухпочечный разрыв-репарация II: 151  
 Модифицирующие ферменты I: 266  
 Мозаики II: 276; III: 66  
 Мозаицизм III: 66  
 Молекулярная эволюция, теория нейтральности III: 233  
 Молекулярные часы III: 235  
 Монозиготные (однояйцевые) близнецы I: 56, 57; II: 357  
 Моноплоидия III: 34, 35  
 Моносомия III: 58, 61  
 Морганида I: 135  
 Морула II: 259  
 Морфогены II: 263, 265  
 Муравьи, определение пола I: 81  
 Мутагенез в репарации III: 16–18  
 --эволюция II: 22  
 Мутагены II: 70  
 -аналоги нуклеотидных оснований III: 10  
 -выявление III: 22  
 -и мутации бактерий I: 229  
 Мутантные гены II: 211  
 Мутантный ген *tk*, эффективность транскрипции II: 212  
 -фаг  $\phi$ X174, рекомбинационный анализ I: 197  
 Мутанты суперчувствительные I: 194  
 -температурочувствительные I: 194  
 -условно летальные I: 194  
 -*E. coli* I: 228  
 -*N. crassa* II: 15  
 -*S. typhimurium* II: 15  
 Мутации III: 7, 117–120  
 -ауксотрофности I: 252, 254  
 -гомеозисные II: 266–274  
 -затрагивающие эмбриогенез у мышей II: 260  
 -и адаптация III: 28  
 --отбор III: 150–151  
 -индуцированные профлавином II: 70  
 -как случайный процесс III: 23  
 -полярные II: 175  
 -связанные с X-хромосомой II: 275, 276  
 -с материнским эффектом II: 262, 263  
 -со сдвигом рамки II: 74, 91, 102; III: 8, 14–16  
 -температуро-чувствительные I: 229  
 -условно летальные I: 161; II: 82, 83, 91  
 -хромосомные III: 32  
 -частота III: 18–22  
 -*ram* II: 94  
 -*rII* I: 161–166  
*amber*-мутации II: 74, 76  
*missense*-мутации, вневенные супрессоры II: 93  
*nonsense*-мутации II: 83  
*nonsense (amber)*-мутации, полярный эффект II: 175, 177  
*ochre*-мутации II: 83  
*opal*-мутации II: 83  
 Мутационный анализ II: 267  
 Мутация *Antennapedia* II: 266, 273  
 -*bicaudal* II: 263, 265  
 -*dorsal* II: 263, 265  
 -*Ophthalmoptera* II: 266  
 -*Proboscipedia* II: 266

- Мутон I: 176  
 Мышь, генетический анализ развития II: 260  
 - генотип XX *sex-reversed* (s × r) II: 279  
 - карта зачатков трофобластов II: 259  
 - T-локус, генетические свойства I: 178  
 - исследование гена *sex-reversed* II: 280  
 - число хромосом I: 20  
 - эмбриогенез II: 258, 260, 261
- Наследование, сцепленное с полом I: 67–70, 75, 78, 79  
 Наследственность I: 46  
 - хромосомная теория I: 64  
 Наследуемость, близнецовый метод II: 354, 357  
 - в различных популяциях II: 359  
 - метод массового отбора II: 354, 358  
 - признаков II: 354–361  
 НАТ-метод II: 298, 299  
 Невырожденный код II: 68  
 Негативные колонии фагов (бляшки) I: 160  
 --- идентификация мутантов фага λ I: 205–208  
 Нежизнеспособность гибридов III: 206  
 Независимое комбинирование I: 48; II: 131  
 --- при независимом расхождении негомологичных хромосом I: 60  
 Неидентичные (дизиготные) близнецы II: 357  
 Неомичив-II: 51  
 Неопластические клетки, гены, вызывающие раковую трансформацию II: 324  
 --- трансформирующие последовательности ДНК, рестрикционный анализ II: 328  
 Неперекрывающийся код II: 68  
 Непрерывная изменчивость II: 334, 343  
 Неравномерность по сцеплению III: 181–184  
 Нерасхождение хромосом, вторичное I: 72, 73  
 --- у человека I: 74  
 --- X-хромосом I: 70  
 --- у дрозофилы I: 71–73  
 Нормализация III: 143  
 Нуклеиновые кислоты I: 96–103  
 --- нуклеотидная последовательность I: 274  
 --- нуклеотиды I: 102, 103  
 --- химический состав и структура I: 100–103  
 Нуклеозиды I: 101  
 Нуклеотиды I: 120  
 Нуклеосомы, строение I: 116, 117  
 Нуклеотидная последовательность I: 260, 261; II: 155  
 --- аттенуаторного лидерного транскрипта *trp*-оперона *E. coli* II: 196  
 --- бактериофага ФХ174 II: 83–89  
 --- вируса ящура I: 288  
 --- ДНК и аминокислотная последовательность в белках I: 13  
 --- определение I: 273; II: 113–115  
 --- связывающаяся с *lac*-репрессором II: 179  
 --- *lac*-оперона у *E. coli* II: 178  
 --- промоторы II: 171  
 Нуклеотидные замены в ходе эволюции III: 237  
 Нуклеотидный триплетный код II: 68  
 Нуклеотиды I: 100–103  
 Нуллисомы III: 58
- Обезьяний вирус 40, SV 40 пассивная репликация I: 190  
 Обобщенные последовательности II: 170  
 Обратная транскрипция II: 50, 51  
 --- и перенос генетической информации II: 49  
 Овальбумин, структура II: 55  
 Овальбуминовый ген мРНК, структура II: 55  
 Один ген – один фермент, гипотеза II: 11, 13  
 Однойяевые близнецы, конкордантность и дискордантность I: 58  
 Онкогены II: 50, 322–324  
 - *c-myc* II: 327  
 Операторы II: 174, 175
- с репрессором и индуктором при транскрипции у *E. coli* II: 174  
 Оперонная теория II: 177  
*Lac*-оперон II: 173–180  
 Опероны биосинтеза аминокислот II: 194–199  
 Оплодотворение I: 21  
 Определение пола I: 80; II: 274–277  
 --- влияние внешних условий I: 84  
 --- типы I: 82  
 --- у млекопитающих II: 277–283  
 --- тыквенных I: 83  
 --- *Bonellia* II: 84  
 --- *Drosophila* I: 81  
 --- *Labroides dimidiatus* I: 84  
 --- *Megaselia scalaris* III: 54  
 Опухолевые клетки, ДНК, трансформация нормальных клеток III: 323, 324  
 Органеллы эукариот I: 18  
 Организмы, половое размножение, рост и жизненный цикл I: 19  
 Основания нуклеиновых кислот, возможные комбинации II: 9  
 --- закодированная генетическая информация II: 9  
 --- таутомерные формы III: 10  
 Отношение полов I: 84  
 --- хромосомный механизм I: 84  
 Ошибки выборки III: 123, 124  
 --- репликации II: 122–127, 129
- Палиндромные последовательности II: 177  
 Пангенез I: 37, 38  
 Партогенетические самки III: 67  
 Патау синдром III: 63  
 Пахитена I: 26, 29  
 Пенетрантность II: 335–337  
 Пенициллин III: 30  
 Пентапептиды II: 23  
 Пентидилтрансфераза II: 45  
 Пентидное картирование III: 98  
 Пептидные связи II: 21  
 --- образование между аминокислотами II: 23  
 --- при синтезе белка II: 43–46  
 Пептиды II: 23  
 Переключение классов II: 244  
 Перекрывающийся код II: 68  
 Перенос генетической информации, запрещенные (неизвестные) варианты II: 51  
 --- и обратная транскрипция II: 49–51  
 --- репликация РНК II: 49  
 --- синтез белка II: 38  
 --- ДНК II: 35  
 --- трансляция ДНК II: 51  
 --- между макромолекулами II: 35  
 --- генов с помощью целых хромосом II: 306  
 Перепечатывание колоний метод I: 229, 230, 252; III: 26  
 Перестройки хромосомные III: 32  
 Пигментация кожи у человека II: 351, 353  
 Пион, митоз I: 25  
 Пиримидиновое основание I: 101, 104  
 Питательная потребность, генетическая природа II: 13  
 Плазмиды I: 231, 276  
 - pBR322 I: 277, 278; II: 154, 212, 229  
 --- интеграция чужеродной ДНК I: 278  
 --- последовательность I: 277  
 Пластиды I: 151  
 Плейотропия II: 341, 342  
 - гена, определяющего фенилкетонурию II: 343  
 Плодовитость, значение Y-хромосомы I: 80  
 Пневмококки, выращивание на питательной среде I: 93  
 --- определение штаммов I: 93  
 --- трансформирующий фактор I: 93  
 Поведенческая изоляция III: 206

- Подвижные генетические элементы (транспозоны) I: 241–245; II: 158  
 Позиционная информация II: 252  
 Полигенное наследование II: 349–353  
 Полигены II: 349  
 Полидактилия, экспрессивность II: 337  
 Полиморфизм III: 90–92  
 – ДНК III: 100  
 – по инверсиям III: 187  
 Полиморфность, расчет III: 90  
 Полимерные хромосомы I: 293  
 Полинуклеотидкиназа I: 273  
 Полинуклеотид-фосфорилаза, синтез сополимеров II: 76  
 Полиомиелит I: 14  
 Полипептиды II: 23–28  
 – вторичная структура II: 23  
 – первичная структура II: 23  
 – синтез II: 44–48  
 –  $\alpha$ -спираль II: 23, 24  
 – третичная структура II: 26  
 – четвертичная структура II: 26  
 Полиплоидия III: 34, 35, 67–69, 212, 243  
 – культурных растений II: 68  
 – цветковых растений III: 67  
 Полирибосомы (полисомы) II: 47  
 Полисомы III: 60  
 Полиуридиловая кислота II: 76  
 Полифенилаланин, синтез II: 76  
 Полиэтиленгликоль и гибридизация клеток в культуре II: 295  
 Половая детерминизация и тестостерон II: 282  
 Половое размножение I: 19  
 Половые хромосомы I: 22  
 Полярные клетки II: 249  
 – дрозиды II: 251  
 – тельца I: 33  
 Полярный эффект II: 177  
 Популяции и генофонды III: 72  
 – локальные III: 73  
 – менделевские III: 73  
 – структура, модели III: 79, 80  
 Популяционная генетика III: 72  
 Популяция человека, гаплотипы семейства  $\beta$ -глобинов III: 184  
 – географические и локальные расы III: 198  
 – инбредная депрессия III: 175  
 – инбридинг III: 174–176  
 – усвоение лактозы III: 192  
 – эффективная численность III: 126  
 ТАТА-последовательность II: 209, 223  
 Поток генов III: 21–22  
 Правила неоднозначного соответствия (гипотеза качаний) II: 81  
 Праймаза II: 107  
 – синтез отстающей цепи ДНК II: 108  
 Праймосома II: 117  
 – репликация ДНК II: 119  
 Преформация II: 7–8  
 Прибнов-бокс II: 170  
 Приматы, иммунологические расстояния III: 229  
 – филогения III: 222, 228  
 Природные популяции, генетическая изменчивость III: 95–100  
 Приспособленность III: 139, 140  
 – генотипов III: 138  
 Провирусы II: 50, 51  
 Прогулка по хромосоме I: 283, 287, 288  
 Продукты генов фага  $\lambda$  II: 191  
 Пронсулли свиной, аминокислотная последовательность II: 29  
 Прокариоты I: 17  
 – количественность генов и полипептидов II: 52  
 – образование мРНК II: 38  
 – синтез белка II: 95  
 Промоторы II: 37, 89, 170. См. также ТАТА-последовательность  
 – *f. coli* II: 171  
 Протеолиз II: 28  
 – белок ResA II: 139  
 Протоонкогены II: 326  
 Прототрофы I: 89, 228  
 Профаг  $\lambda$  I: 208; II: 153  
 Профаза I: 26  
 Профлавин, мутагенность II: 70  
 Псевдоаллели I: 159, 168  
 Псевдогены II: 232; III: 182, 249  
 Птицы, определение пола I: 81  
 Пуассоновское распределение III: 18, 31, 268  
 Пульсовое введение метки II: 105  
 Пуриновое основание I: 101, 104  
 Пчелы, определение пола I: 81  
 Пшеница, окраска семян II: 346–349  
 Пятифакторное скрещивание II: 140  
 Пятнистая окраска у мышей, наследование II: 338, 339  
 Равновесия типы III: 141  
 Радиоавтография I: 120  
 Размножение эукариот I: 19  
 Расовые группы, географическое распределение III: 197  
 Растения двудомные I: 81  
 – жизненный цикл и образование гамет I: 32  
 – соматические клетки, генетика II: 329  
 – число хромосом I: 20  
 Расщепление I: 42  
 Расы III: 193  
 – человека III: 194–198  
 Резолваза II: 160  
 Рекомбинантные типы реципрокные I: 144  
 – частоты I: 132–134  
 Рекомбинации в частичных диплоидах I: 241  
 Рекомбинационные процессы у *E. coli* II: 134  
 Рекомбинационный анализ дрозофилы I: 179–183  
 – мутантов фага  $\phi$ X174 I: 197  
 – мутаций *rII* I: 163, 164  
 – предельная разрешающая способность I: 175  
 – тест I: 166  
 Рекомбинация, генетический анализ II: 136–139  
 – митотическая II: 283–285, 289  
 – незаконная II: 131, 152  
 – общая II: 131, 132  
 – модель двухцепочечный разрыв–репарация II: 150, 151  
 – Мезелсона–Рэддинга II: 149, 150, 152  
 – сайт-специфическая II: 131, 152  
 – регуляция экспрессии генов II: 199  
 Рекон I: 176  
 Ренатурация ДНК I: 261–265  
 Рентгеновские лучи, мутагенность III: 21  
 Репарационная эндонуклеаза II: 124  
 SOS-репарация II: 16–18  
 Репликативная вилка, полимеризация ДНК II: 104–109  
 Репликация ДНК, биохимический анализ II: 112  
 Репликоны I: 231, 234, 276  
 Репрессоры II: 274  
 – взаимодействие с индуктором и оператором при транскрипции II: 174  
 – генов ВХ–С II: 272  
 – фага  $\lambda$  II: 139  
*lac*-Репрессоры II: 177–180  
 Репродуктивные изолирующие механизмы (РИМ) III: 205–206  
 Рестрицирующие ферменты (рестриктазы) I: 266–270  
 – типы I: 267  
 Рестриционные эндонуклеазы, узнаваемые последовательности I: 267

- Рестрикционный анализ, картирование генов человека II: 313  
 --молекул ДНК I: 270–272  
 --трансформирующих последовательностей ДНК неопластических клеток II: 328  
 Ретинобластома III: 165  
 Ретровирусы II: 49–51  
 --онкогенные II: 322  
 Рецессивность I: 40  
 Рецессивные детали и естественный отбор III: 146–147  
 Рибонуклеаза и инфекционность РНК ВТМ I: 100  
 --панкреатическая II: 77  
 Рибосомы I: 43  
 --образование II: 45  
 --синтез полипептидов II: 94  
 --*E. coli*, структура II: 43, 47  
 Рифампицин II: 65  
 --и синтез ДНК II: 118  
 РНК репликация и перенос генетической информации II: 49  
 --синтез и перенос генетической информации II: 35–37  
 --и РНК-полимераза II: 170, 171  
 --контроль II: 170  
 --транскрипционные единицы II: 35–37  
 --транскрипция, схема II: 36, 37  
 --ВТМ I: 97, 99, 100  
 гЯРНК (гетерогенная ядерная РНК) II: 59  
 мРНК гистоновая II: 215  
 --индукция II: 169  
 --кальцитониновая II: 218  
 --кодирование β-галактозидазы II: 169  
 --коичевые последовательности II: 172  
 --образование II: 38  
 --овальбуминовая последовательность II: 56  
 --полицистронная II: 89, 170, 173, 177  
 --последовательности, предшествующие области пост-транскрипционного полиаденилирования II: 215  
 --транскрипция, образование терминаторных шпилек II: 199  
 --траисляция II: 38  
 тРНК II: 38  
 --гены, nonsense-супрессоры II: 92  
 --молекулярная модель II: 40  
 --структура II: 39, 40, 96  
 --*E. coli*, структура II: 93, 96  
 РНК-полимераза II: 35, 170  
 --и синтез РНК II: 170, 171  
 --ТАТА-последовательность II: 213  
 --сборка in vitro II: 65, 66  
 --эукариот II: 215  
 --*E. coli* II: 37, 63  
 --II, транскрипционная единица, структура II: 216, 217  
 РНК-репликаза II: 49  
 РНК-сополимеры II: 76  
 РНК-транскрипты человеческого митохондриального генома II: 100  
 гЯРНК-транскрипты, сплайсинг II: 216–219  
 Робертсовские перестройки III: 56  
 Родственные браки, частота в Европе III: 176  
 Рост мужчин, распределение II: 344
- Самооплодотворение III: 167  
 Самоопыление III: 167  
 --в популяции, состоящей из гетерозигот III: 168  
 Сантиморганда I: 135  
 Саузерн метод I: 283, 285; II: 308, 310, 311  
 --анализ гибридных клеток II: 311  
 Сверхдоминирование (гетерозис) II: 154  
 Сегментация внешних органов дрозофилы II: 267  
 Сегментная анеуплоидия III: 52, 53  
 Сегрегация центромер I: 169, 170  
 Семенники, образование II: 277  
 Серповидноклеточная анемия I: 288; II: 18, 18; III: 155, 157, 200  
 --мутация на уровне ДНК I: 289  
 Серповидноклеточность, причины II: 18, 19  
 Синапсис I: 26  
 Сине-зеленые водоросли I: 17  
 Синкарियोны II: 296  
 Синтезия II: 297  
 Синцитиальная бластодерма, формирование II: 252  
 Система скрещивания II: 167  
 Складчатый β-слой II: 23  
 Скрещивание ассортативное III: 111, 167  
 --случайное III: 110  
 --по двум локусам III: 183  
 Случайный дрейф генов III: 126  
 --клубок II: 24  
 «Снятия отпечатков пальцев» метод III: 98  
 Согласованная регуляция II: 224  
 Соковерсия II: 142, 147  
 Соленоид I: 117  
 Соматические клетки, генетика II: 290–292  
 --деление I: 20  
 --дифференциальная экспрессия генов II: 248  
 --размножение по механизму митоза II: 290  
 --растений, генетика II: 329  
 --сцепление генов II: 297  
 Соматоплазма I: 37  
 Сперматогенез II: 254  
 --и X-хромосома II: 280, 281  
 --Y-хромосома I: 80  
 Сперматозоид I: 33  
 --и теория преформации II: 8  
 α-Спираль II: 23, 24  
 Сплайсинг II: 60  
 Средовая изменчивость II: 353–355  
 Стрептолидин II: 65  
 Стрептомицин I: 233; II: 51  
 Структура Холлидея II: 132–134, 137, 139, 143, 150  
 --образование у эукариот II: 148  
 --фотография II: 138  
 Суперген HLA III: 187  
 Супергены III: 185  
 Супрессоры внегенные II: 91, 93  
 --внутригенные II: 91  
 amber-Супрессоры II: 92  
 nonsense-Супрессоры II: 92, 93  
 Сферопласты I: 100  
 Сцепленные гены, рекомбинация I: 129
- Табак, диплоидия II: 329, 330  
 Талассемия II: 233  
 Таутомеры III: 10  
 Телофаза I: 26  
 Телоцентрические хромосомы I: 23  
 Темп мутирования, оценка III: 153  
 Теория нейтральности III: 233–234  
 Терминаторы II: 37, 90, 171  
 Терьера синдром I: 80; III: 65  
*cis-транс*-Тест I: 169–175  
*spot*-Тест I: 166  
 Гестикалярная феминизация II: 281  
 Тестостерон II: 277, 282  
 Тетраплоидия III: 35  
 Тетрасомики III: 61  
 Томаты, рецессивные мутации I: 176  
 Топоизомераза II: 109  
 Тотипотентность II: 248, 249, 258, 329  
 --ядра дифференцированной клетки II: 250  
 Транзиция III: 9, 10  
 Трансверсии III: 9, 10  
 Трансдукционное картирование I: 246  
 Трансдукция I: 210, 246  
 --трехфакторное скрещивание I: 252–254  
 Транскрипционные единицы хромосомной ДНК II: 35–37

- Транскрипция, два взаимно исключающих варианта II: 188  
 — и структура хроматина II: 220–223  
 Транслокации III: 33, 34, 48–52  
 Трансляция генетического кода II: 91  
 — мРНК II: 38  
 ник-Трансляция II: 113  
 Транспозиции III: 54–56  
 Транспозон(ы) (Tn) I: 241, 244; II: 158  
 — и хромосомные перестройки II: 159  
 — Tn3, генетическая организация II: 160  
 — модель транспозиции II: 160, 161  
 Трансфекция генов и рак II: 324  
 — и картирование генов II: 307  
 — наследственные болезни II: 321  
 Трансформация раковая II: 322  
 Трансформирующий фактор, определение природы I: 95  
 — пневмококка I: 93–95  
 Трехфакторные скрещивания I: 135, 137, 200, 223, 224; II: 140, 148  
 — при трансдукции I: 252–254  
 Тригибридное скрещивание I: 50  
 Тригибридные особи, гаметы I: 50  
 Триплетный код II: 68  
 Триплоидия III: 35  
 Триптофан, биосинтез II: 16  
 Триптофансинтетазы II: 52, 53  
 Трисомии III: 60, 61, 63, 65  
 Трисомия XV II: 65  
 Трофобласты II: 259  
 Тэя—Сакса болезнь III: 140
- Униенные хромосомы I: 293  
 Уотсона—Крика модель I: 104–111, 159; II: 67  
 Условно летальные мутации, комплементационный анализ I: 195
- Фактор устойчивости I: 231, 244  
 F-фактор I: 231  
 — *E. coli*, физическая карта I: 243  
 Фенилкетонурия II: 342, 363; III: 116, 146  
 Фенотип I: 52, 56; II: 334, 335  
 — влияние генотипа и среды I: 58  
 — sex-reversed II: 279  
 Фенотипическая изменчивость II: 360  
 Фенотипическое проявление мутаций в частичных диплоидах II: 173  
 Ферментные маркеры для определения групп сцепления генов у человека II: 309  
 Кор-фермент II: 37  
 Ферменты II: 20  
 — связь с генами II: 11  
 Филогения III: 203, 226  
 — аминокислотных последовательностей III: 221–228  
 — генетические изменения III: 220  
 — приматов III: 222, 228  
 — хромосом III: 48  
 — *D. willistoni* III: 230, 231  
 Флуктуационный тест мутантов *E. coli*, устойчивых к фагу T1 III: 25  
 N-формилметионин, структура II: 44  
 Фосфатаза кислая, выявление III: 89  
 — ген II: 301  
 Фосфоглюкомутаза, выявление III: 88  
 Фрагменты Оказаки II: 105  
 SOS-функции II: 139  
 Футпринтинг II: 154, 188
- Харди—Вайнберга закон III: 111, 167, 182  
 — применение III: 115  
 Харон-фаги λ I: 281, 284, 292  
 — клонирование ДНК мыши I: 280  
 Хеликаза II: 108, 117
- Херши—Чейза эксперимент I: 97, 98  
 Хиазмы I: 29, 30  
 Хлебная плесень, мейоз I: 140, 144  
 Хлоропласты I: 150–153  
 — рибосомы II: 43  
 — зукариот I: 18  
 Холофермент II: 37  
 Хорея Гентингтона II: 336  
 — первое проявление симптомов II: 336  
 Хроматиды I: 26  
 — и рекомбинации I: 137  
 — общая рекомбинация II: 132  
 Хроматин нуклеосомы I: 116  
 Хромосома Hfr, поляриность переноса I: 237  
 X-хромосома II: 254, 255  
 — генетическая карта I: 135  
 — дрозофилы, гены II: 262  
 — и дальтонизм II: 294  
 — сперматогенез II: 280, 281  
 — инактивация II: 275–277  
 — и отношение полов I: 85  
 — карта рестрикции I: 284  
 — определение пола II: 275  
 — Мёллер-5 III: 19  
 — политеменная I: 146, 148  
 — сцепление I: 72, 74, 140  
 Y-хромосома I: 80  
 — и антиген гистосовместимости I: 80  
 — дифференциация семенников I: 80; II: 277  
 — мужской фенотип I: 81  
 — размер зубов I: 80  
 — определение пола II: 275  
 Хромосомная локализация генов млекопитающих, гомологичных генам человека III: 59  
 — теория наследственности I: 64  
 Хромосомные мутации, классификация III: 33–38  
 — нарушения у человека III: 61–66  
 — перестройки, картирование генов II: 31  
 Хромосомы I: 64  
 — биваленты I: 29  
 — взаимное расположение в метафазной пластинке I: 35  
 — генетическая и цитологическая карты, корреляция I: 145  
 — гомологичные I: 22, 64  
 — и микролетки II: 304–307  
 — интерфазная и метафазная I: 118  
 — метафазные, поперечная исчерченность III: 38  
 — мужчины I: 21  
 — негомологичные I: 22, 64  
 — политеменные III: 43  
 — соматических клеток I: 21  
 — фага T2, радиоавтография I: 214  
 — человека, ген химотрипсина, локализация II: 312  
 — гибридизация in situ II: 314, 315  
 — дифференциальное окрашивание II: 293  
 — картированные гены II: 320  
 — распределение флуоресценции II: 306  
 — содержание ДНК II: 321  
 — соотношение с генами II: 297  
 — сцепление генов, определение II: 309  
 — транслокации II: 302  
 — эволюция III: 57  
 — зукариот I: 20–22  
 — *Drosophila* I: 67, 145  
 — *E. coli* I: 121
- Цвет кожи у негров и белых II: 353  
 Цветовая слепота и X-хромосома II: 294  
 Центральная догма II: 34, 62, 69  
 Центрическое разделение III: 34  
 — слияние III: 34  
 Центромера I: 23, 30

- Цистрон I: 168; II: 71; III: 26  
 Цистроны, кодирующие белки фага фХ174 II: 90  
 — определение I: 175  
 Цитозин, дезаминирование III: 9  
 Цитохром с III: 221, 222
- Ч**  
 Частичная анеуплоидия III: 52, 53  
 Частичные диплоиды I: 239  
 Частота мутаций в генах различных организмов III: 19  
 — рекомбинации между сцепленными с полом мутациями I: 134  
 Частоты аллелей III: 77–79  
 — вычисление III: 120  
 — изменение III: 116, 120  
 — и мутации III: 118, 119  
 — отбор против гетерозигот III: 159  
 — поток генов III: 212–122  
 — локусов в популяциях человека III: 123  
 — полиморфных локусов III: 94  
 — при отсутствии доминирования III: 149  
 — сверхдоминирования III: 154  
 — против генотипов, несущих доминантный аллель III: 48  
 — распределение в последовательных поколениях III: 129  
 — у дрозофилы III: 190  
 — генов и генотипов III: 76  
 Человек, число хромосом I: 20  
 Четырехфакторное скрещивание II: 140
- Ш**  
 F'-штаммы I: 239  
 Hfr-штаммы I: 234, 238, 240
- Э**  
 Эволюционная генетика III: 72  
 Эволюция III: 109  
 — и генетическая изменчивость III: 74, 76  
 — рекомбинация II: 131  
 — молекулярные часы III: 235  
 — мутагенез III: 22  
 — посредством дупликации генов III: 245  
 — размеров генома III: 242  
 — структурных и регуляторных генов III: 238  
 — теория нейтральности III: 233  
 — хромосом человека III: 57  
 Эдвардса синдром III: 63
- Экзоны II: 60, 217  
 Экспрессивность II: 335–337  
 — полидактилии II: 337  
 — у дрозофилы II: 335  
 Экспрессионный центр II: 237  
 Экспрессия генов дифференциальная II: 248  
 — контроль, основанный на перестройках ДНК II: 234  
 — регуляция II: 199–202, 208, 224  
 — у эукариот II: 206  
 Экспизионаза II: 153  
 Электрофорез и генетическая изменчивость III: 86  
 — последовательный III: 97  
 — разделение фрагментов ДНК I: 271, 273, 291  
 F'-элементы, гетеродуплексное картирование I: 244  
 Эмбриогенез II: 248  
 — у мыши II: 258, 260, 261  
 Эмбрион bicaudal II: 263, 265  
 Эмбрион-химера II: 259  
 Эндонуклеаза I: 267  
 — репарационная II: 124  
 Эндоплазматический ретикулум эукариот I: 18  
 Эпигенез II: 7–9  
 Эписомы I: 228, 231, 234, 276  
 Эпистаз II: 337–339  
 Эукариотическая хромосома интерфазная и метафазная I: 118  
 Эукариоты, геном последовательностей ДНК I: 264  
 — ДНК, изучение на уровне последовательности нуклеотидов I: 277  
 — коллинеарность генов и полипептидов II: 55  
 — комплементационный анализ I: 176  
 — образование мРНК II: 38  
 — одноклеточные и многоклеточные I: 18  
 — рибосомные субъединицы II: 43  
 — РНК-полимеразы II: 215  
 — синтез белков II: 95  
 — ДНК II: 120  
 — структуры Холлидея II: 148  
 Эухроматинные участки хромосомы I: 23, 145  
 Эффективная численность популяции III: 126  
 Эффекторы, регуляция генов II: 170  
 Эффект основателя III: 128–132
- Я**  
 Ядро эукариот I: 18  
 Яйцеклетка I: 33

# Указатель латинских названий

- Acridium arenosum* III: 187  
*Amauris albimaculata* III: 179  
– *mavius* III: 179  
*Anopheles maculipennis* III: 255  
*Antirrhinum majus* III: 213  
– *molle* III: 213  
*Apis mellifera* I: 86  
*Apotettix eurycephalus* III: 187  
*Aspergillus nidulans* I: 18
- Bacillus cereus* II: 102  
*Biston betularia* III: 144–146, 164, 165  
*Boniella* sp. I: 84  
*Brassica oleracea* III: 69
- Cepaea nemoralis* III: 187  
*Chironomus nuditaris* III: 50  
*Chlamidomonas reinhardi* I: 18, 158  
*Clarkia biloba* III: 212, 217  
– *lingulata* III: 212  
*Colchicum autumnale* III: 68  
*Colias eurytheme* III: 97  
*Culex pipiens* I: 218
- Datura stramonium* III: 60, 61  
*Drosophila equinoxialis* III: 177, 178, 210, 211  
– *funbris* III: 254  
– *heteroneura* III: 218  
– *melanogaster* I: 18, 20, 62, 66–74, 133–136, 145, 287;  
II: 17, 32, 33, 142, 207, 253–255, 262, 264; III: 100, 131,  
254  
– *montana* III: 201  
– *paulistorum* III: 211  
– *pseudoobscura* III: 83, 88, 105, 106, 157, 158, 162,  
188–190  
– *serrata* III: 76, 77, 191  
– *simulans* III: 254  
– *sylvestris* III: 218  
– *tropicalis* III: 177, 178  
– *willistoni* III: 78, 79, 95, 210, 211, 214–216, 230, 231
- Ecballium elaterium* I: 86  
*Escherichia coli* I: 17, 89, 231, 233, 238, 239, 243, 246, 249,  
262, 263; II: 37, 43, 47, 52, 53, 96, 111, 113–115, 121, 122,  
124, 129, 134, 171, 178, 180, 194–199  
*Euphausia superba* III: 107
- Gorilla gorilla* III: 106
- Harmonia axyridis* III: 82  
*Homo sapiens* I: 18  
*Hordeum vulgare* III: 201
- Labroides dimidiatus* I: 85  
*Lacerta agilis* III: 74  
*Lysandra atlantica* III: 32
- Megaselia scalaris* III: 54  
*Micrococcus lysodeikticus* II: 102  
*Mirabilis jalapa* I: I&I  
*Maraba viatica* III: 213  
– *scurra* III: 213  
*Mus musculus* I: 18
- Neurospora crassa* I: 18; II: 11, 12, 14, 15, 141  
*Nicotiana longiflora* II: 352  
– *tabacum* III: 61
- Oenothera lamarkiana* III: 51, 52  
*Ophioglossum reticulatum* III: 32
- Papilio dardanus* III: 179, 180  
*Pan troglodytes* III: 106  
*Paramecium aurelia* I: 18  
*Parascaris univalens* III: 32  
*Paratettix texanus* III: 187  
*Phoronopsis viridis* III: 90, 94  
*Photobacter leiognathi* III: 252  
*Plasmodium falciparum* III: 155, 156  
*Peromyscus maniculatus* III: 108  
*Pneumococcus pneumoniae* I: 17  
*Primula* III: 187  
– *officinalis* III: 186  
*Proechimys guairae* III: 218  
*Psammechinus miliaris* III: 251
- Raphanobrassica* III: 69  
*Raphanus sativus* III: 69
- Saccharomyces cerevisiae* I: 18  
*Salmonella typhimurium* II: 15  
*Sequoia sempervirens* III: 67  
*Sordaria fimicola* II: 141  
*Spalax ehrenbergi* III: 217  
*Stephanomeria exigua* III: 217  
– *malheurensis* III: 217  
*Strongylocentrotus drobachiensis* III: 251  
– *purpuratus* III: 252
- Tetrahymena pyriformis* II: 102  
*Thomomys talpoides* II: 218  
*Tisbe reticulata* III: 165  
*Tripneustes gratilla* III: 252  
*Triticum aestivum* III: 61
- Xenopus oocytes* II: 214  
– *laevis* III: 250

---

# Оглавление

20	Мутации генов	7
	Молекулярные основы генных мутаций	8
	Замены пар оснований	9
	Мутации, вызывающие сдвиг рамки считывания	14
	Мутагенез и репарация	16
	Частота мутаций	18
	Мутагенез и эволюция	22
	Мутации как случайный процесс	23
	Мутации и адаптация	28
21	Хромосомные мутации	32
	Классификация хромосомных перестроек	33
	Делеции	36
	Дупликации	38
	Инверсии	43
	Транслокации	48
	Транспозиции	54
	Робертсоновские перестройки	56
	Эволюция хромосом человека	57
	Анеуплоидия	58
	Хромосомные нарушения у человека	61
	Полиплоидия	67
22	Генетическая структура популяций	72
	Популяционная генетика	72
	Популяции и генофонды	72
	Генетическая изменчивость и эволюция	74
	Частоты генов и генотипов	76
	Две модели популяционной структуры	79
	Изменчивость	81
	Проблема оценки генетической изменчивости	84
	Количественная оценка генетической изменчивости	85
	Полиморфизм и гетерозиготность	90
	Электрофоретические оценки изменчивости	92

Генетическая изменчивость в природных популяциях	95
Полиморфизм ДНК	100
<b>23 Элементарные процессы эволюции</b>	<b>109</b>
Эволюция – процесс двухступенчатый	109
Случайное скрещивание	110
Закон Харди—Вайнберга	111
Применение закона Харди—Вайнберга	115
Гены, сцепленные с полом	116
Мутации	117
Миграция	121
Случайный дрейф генов	123
Эффект основателя и эффект «бутылочного горлышка»	128
<b>24 Естественный отбор</b>	<b>136</b>
Концепция естественного отбора	136
Дарвиновская приспособленность	137
Отбор против рецессивных гомозигот	143
Рецессивные летали	146
Отбор против доминантных аллелей и отбор при отсутствии доминантности	148
Отбор и мутации	150
Оценка темпа мутирования	153
Преимущество гетерозигот	154
Отбор против гетерозигот	158
Частотно-зависимый отбор	161
<b>25 Инбридинг, коадаптация и географическая дифференциация</b>	<b>167</b>
Коэффициент инбридинга	167
Вычисление коэффициента инбридинга	169
Инбредная депрессия и гетерозис	171
Инбридинг в популяциях человека	174
Генетическая коадаптация	177
Неравновесность по сцеплению	180
Супергены	185
Полиморфизм по инверсиям	187
Географическая дифференциация	191
Концепция расы	193
Расы человека	194
<b>26 Видообразование и макроэволюция</b>	<b>202</b>
Анагенез и кладогенез	202
Концепция вида	204
Процесс видообразования	206
Географическое видообразование	209
Квантовое видообразование	212
Генетическая дифференциация в процессе видообразования	213
Генетические изменения и филогения: гибридизация ДНК	220
Филогении аминокислотных последовательностей	221
Иммунология и электрофорез	228

---

Филогении нуклеотидных последовательностей	231
Теория нейтральности молекулярной эволюции	233
Молекулярные часы эволюции	235
Эволюция структурных и регуляторных генов	238
Эволюция размеров генома	242
Эволюция посредством дупликации генов	245
Горизонтальный перенос генов	251
Приложение 1 Вероятность и статистика	258
П.1. Вероятность	259
П.2. Метод хи-квадрат	261
П.3. Среднее значение и дисперсия	267
П.4. Распределение Пуассона	268
П.5. Нормальное распределение	270
Приложение 2 Ответы на задачи	272
Словарь терминов	303
Именной указатель	319
Предметный указатель	321
Указатель латинских названий	332

## УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Ваши замечания о содержании книги, ее оформлении, качестве перевода и другие просим присылать по адресу:

129820, Москва  
1-й Рижский пер., д. 2,  
издательство «Мир»

## УЧЕБНОЕ ИЗДАНИЕ

Франциско Айала, Джон Кайгер

## СОВРЕМЕННАЯ ГЕНЕТИКА

В ТРЕХ ТОМАХ

Том 3

Зав. редакцией

член-корреспондент АН СССР Т. М. Турпаев

Зам. зав. редакцией М. Д. Гроздова

Научный редактор М. Р. Погосбекова

Мл. редактор О. В. Шагинян

Художник Л. М. Муратова

Художественный редактор А. Я. Мусин

Технический редактор М. А. Страшнова

Корректор Т. И. Стифеева

ИБ № 6147

Сдано в набор 12.05.87. Подписано к печати 14.04.88. Формат 70 × 100<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная № 1. Печать офсетная. Гарнитура таймс. Объем 10,50 бум. л. Усл. печ. л. 27,30. Усл. кр.-отт. 55,25. Уч. изд. л. 28,05. Изд. № 4/4953. Тираж 15000 экз. Зак. 568. Цена 2 р. 50 к.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»

129820, ГСП, Москва, И-110, 1-й Рижский пер., 2

Можайский полиграфкомбинат Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательства, полиграфии и книжной торговли.  
г. Можайск, ул. Мира, 93.