

Сканирование и форматирование: Янко Слава (Библиотека Fort/Da) || [slavaaa@yandex.ru](mailto:slavaaa@yandex.ru) ||  
[yanko\\_slava@yahoo.com](mailto:yanko_slava@yahoo.com) || <http://yanko.lib.ru> || Isq# 75088656 || Библиотека: <http://yanko.lib.ru/gum.html> ||  
Номера страниц - внизу  
update 29.05.06

# GENETICS

## A BEGINNER'S GUIDE

B. GUTTMAN, A. GRIFFITHS, D. SUZUKI AND T. CULLIS  
ONeworld Oxford



БАРТОН ГУТТМАН, ЭНТОНИ ГРИФФИТС, ДЭВИД СУЗУКИ, ТАРА КУЛЛИС

# ГЕНЕТИКА

Москва 2004



УДК 575

ББК 28.04 (4Вел) Г97

**Гуттман Б., Гриффитс Э., Сузуки Д., Куллис Т.**

Г97 Генетика / Бартон Гуттман, Энтони Гриффитс, Дэвид Сузуки, Тара Куллис. — Пер. с англ. О. Перфильева. — М.: ФАИР-ПРЕСС, 2004. — 448 с: ил. — (Наука & Жизнь).

ISBN 5-8183-0816-2 (рус.) ISBN 1-85168-304-6 (англ.)

Книга излагает основные понятия генетики как науки и формирует основу для более полного понимания современных дискуссий по поводу производства генетически модифицированных продуктов и клонирования человека. Она поможет понять, как работает современная наука, как она вписывается в более широкий контекст общечеловеческой культуры, каковы ее логика и границы.

Для широкого круга читателей.

УДК 575 ББК 28.04 (4Вел)

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ISBN 5-8183-0816-2 (рус.) ISBN 1-85168-304-6 (англ.)

© Guttman, Griffiths, Suzuki and Cullis 2002

Published by arrangement with One-world Publications, Oxford, England All rights reserved

© Издание на русском языке, перевод на русский язык, оформление. ФАИР-ПРЕСС, 2004

## Электронное оглавление

Электронное оглавление.....	3
<b>ПРЕДИСЛОВИЕ .....</b>	<b>7</b>
<b>Глава 1. ГЕНЕТИКА: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ.....</b>	<b>9</b>
Поиски порядка и смысла .....	10
Современный образ науки.....	12
Перспективы современной генетики.....	16
<b>Глава 2. ОТ МИФА К СОВРЕМЕННОЙ НАУКЕ.....</b>	<b>19</b>
Примитивный интерес к наследственности.....	20
Одомашнивание растений и животных в зеркале мифа .....	21
Научные теории наследственности .....	24
Откуда берутся дети?.....	26
<b>Глава 3. ЧТО ЖЕ ИМЕННО ПЕРЕДАЕТСЯ ПО НАСЛЕДСТВУ? .....</b>	<b>31</b>
Строение клеток.....	31
Рис. 3.1. На тонких срезах под микроскопом видно, что сложные организмы состоят из многочисленных клеток: .....	32
Рис. 3.2. Строение клетки эукариотических организмов (растений и животных) .....	33
Молекулярная структура.....	34
Рис. 3.3. Разнообразие органических молекул, основным элементом которых служат атомы углерода, как правило, соединенные в цепи.....	36
<i>Таблица 3.1. МОНОМЕРЫ БЕЛКОВ, АМИНОКИСЛОТЫ</i> .....	39
Рост и биосинтез .....	40
Ферменты.....	41
Рис. 3.4. Структура фермента карбоксипептидазы. ....	42
Рис. 3.5: а — клеточная мембрана представляет собой тонкий двойной слой молекул липидов с вкраплениями разного рода белков. ....	43
Синтез полимеров .....	44
Клетки как фабрики по самовоспроизводству и самообновлению .....	45
<b>Глава 4. РЕВОЛЮЦИОННОЕ ОТКРЫТИЕ: ЗАКОНЫ МЕНДЕЛЯ .....</b>	<b>46</b>
Открытия Менделя.....	47
Рис. 4.1. Объяснение результатов, полученных Менделем.....	49
Родословные .....	49
Другой пример: тестеры и нетестеры.....	53
Группы крови .....	54
Множественные аллели и доминантность .....	57
Тестовые скрещивания .....	57
Вероятность .....	58
Два гена и более .....	60
Рис. 4.2. Решетка Пеннета, показывающая возможные генотипы потомства от скрещивания двух индивидов, гетерозиготных по двум независимым признакам. ....	62
Первый закон Менделя и определение отцовства .....	62
<b>Глава 5. ХРОМОСОМЫ, РАЗМНОЖЕНИЕ И ПОЛ.....</b>	<b>64</b>
Клетки и размножение.....	64
Рис. 5.1. Микрофотография яйцеклетки, окруженной многочисленными сперматозоидами в момент оплодотворения.....	65
Митоз и клеточный цикл.....	65
Рис. 5.2. Стадии митоза: профазы—хромосомы становятся видимыми, а оболочка ядра распадается .....	66
Кариотип.....	67
Рис. 5.3. Для составления кариотипа делящиеся клетки распределяют на пластине .....	68
а .....	68
б .....	68
Мейоз .....	69
Рис. 5.4. Процесс мейоза (в общих чертах) в клетке с двумя парами хромосом .....	70
Рис. 5.5. При сперматогенезе из начальной клетки образуются четыре сперматозоида, а при оогенезе только одна клетка.....	72
Мейоз и законы Менделя .....	72
Местонахождение генов .....	73
Половые хромосомы.....	74

Нерасхождение хромосом .....	75
Рис. 5.6. Последствия нерасхождения X-хромосом в ооците на первом этапе мейоза и оплодотворения сперматозоидами с хромосомами X или Y .....	76
Мужчины ХУУ: «хромосома преступности» .....	77
Попытки определения пола .....	79
<b>Глава 6. ФУНКЦИЯ ГЕНОВ .....</b>	<b>81</b>
Гены и нарушения метаболизма .....	81
Рис. 6.1. Метаболические пути тирозина и фенилаланина в организме человека .....	82
Гены и ферменты .....	82
Белки и информация .....	83
Рис. 6.2. Трехмерная структура белка миоглобина .....	84
Рис. 6.3. Трехмерная структура гемоглобина .....	85
Рис. 6.4. Электронная микрофотография красных кровяных клеток человека, больного серповидноклеточной анемией .....	86
Рис. 6.5. Последовательность первых 28 аминокислот нормальной бета-цепи гемоглобина человека .....	87
Исправление наследственных нарушений .....	87
Диетическое питание при фенилкетонурии .....	88
Химическая коррекция серповидноклеточной анемии .....	89
Перспективы эвфеники .....	90
<b>Глава 7. НАСЛЕДСТВЕННЫЙ МАТЕРИАЛ, ДНК .....</b>	<b>92</b>
Бактерии .....	92
Рис. 7.1. Большая бактерия <i>Clostridium welchii</i> имеет приблизительные размеры 4 x 1 мкм (микрометров) .....	93
Рис. 7.2. Если раствор с бактериями нанести на поверхность питательной среды в чашке Петри .....	94
Первые шаги .....	94
Вирусы .....	95
Бактериофаги .....	96
Рис. 7.3. Общее строение вирусных частиц, или вирионов, вирусов бактерий и вирусов животных .....	97
Рис. 7.4. Фаги выращивают в чашках Петри, смешивая их образец с бактериями, в которых они могут размножаться, и с агаром .....	97
Эксперимент Херши—Чейз .....	98
Рис. 7.5. Схема протекания фаговой инфекции .....	99
Строение ДНК .....	99
Рис. 7.6. Форма двойной спирали ДНК, по Уотсону и Крику .....	101
Модель ДНК и генетика .....	102
Рис. 7.7. При репликации ДНК комплекс ферментов разъединяет цепи двойной молекулы .....	103
Проверка модели .....	104
<b>Глава 8. СТРОЕНИЕ ГЕНА .....</b>	<b>106</b>
Распределение генов .....	106
Рис. 8.1. Генетическая карта плодовой мушки <i>Drosophila melanogaster</i> ..	109
Кроссинговер внутри генов .....	110
Генетика фагов .....	111
Тонкая структура гена .....	111
Комплементация и определение границ гена .....	112
Рис. 8.2. С помощью комплементационного теста можно определить, происходят ли две мутации внутри одного гена или нет .....	113
Что же такое ген? .....	113
Рестрикционные ферменты и палиндромы .....	115
Рис. 8.3. Молекулы ДНК можно легко разделить .....	116
Рис. 8.4. Один из методов определения последовательности молекулы ДНК .....	117
Рестрикционное картирование .....	117
<b>Глава 9. РАСШИФРОВКА КОДА ЖИЗНИ .....</b>	<b>120</b>
Как строятся белки! .....	122
Рис. 9.1. Эндоплазматическая сеть клеток эукариот состоит из мембран, обычно расположенных параллельно друг другу и покрытых крохотными частицами — рибосомами, которые служат фабриками по производству белка .....	122
Молекулы РНК: инструменты для синтеза белка .....	122
РНК-транскрипция .....	125
Рис. 9.2. В процессе транскрипции на одной из цепей ДНК образуется комплементарная ей цепь .....	

РНК.....	125
Рис. 9.3. Электронная микрофотография транскрипции РНК. ДНК имеет вид тонкой нити, проходящей через центр каждого участка, похожего по форме на перо.....	126
Трансляция.....	127
Рис. 9.4. Общая структура молекулы транспортной РНК.....	128
Сложные гены эукариот.....	128
Рис. 9.5. Общие принципы синтеза белка.....	129
Генетический словарь.....	130
Таблица 9.1. Генетический код.....	131
Колинеарность генов и белков.....	132
Рис. 9.6. Колинеарность гена и синтезируемого им белка.....	132
Терминирующие кодоны.....	133
Универсальность кода.....	133
<b>Глава 10. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ В МИРЕ БАКТЕРИЙ.....</b>	<b>135</b>
Бактерии-мутанты.....	135
Пол у <i>E.coli</i> .....	136
Рис. 10.1. Перенос ДНК при скрещивании Hfr x F.....	137
Рис. 10.2. Карта хромосомы <i>E. coli</i> .....	138
Факторы резистентности и устойчивость к антибиотикам.....	139
Лизогения.....	141
Гены, переносимые вирусом.....	143
Трансдукция и геном человека.....	143
Отбор мутантов.....	145
<b>Глава 11. РЕГУЛЯЦИЯ ГЕНОВ И РАЗВИТИЕ ОРГАНИЗМА.....</b>	<b>146</b>
Регуляция генов у бактерий.....	147
Белки, которые связываются.....	149
Регуляция генов эукариот.....	149
Эмбриональное развитие в общих чертах.....	150
Рис. 11.1. Формирование глаза эмбриона цыпленка начинается с чашечковидного отростка мозга.....	151
Регуляция по времени и развитие крыла цыпленка.....	152
Рис. 11.2. Нормальное крыло птенца содержит набор костей, обычный для всех позвоночных.....	152
Регуляция по положению и развитие тела мухи.....	153
Рис. 11.3. Начальные взаимодействия генов, определяющих пространственную ориентацию эмбриона плодовой мушки.....	154
Формирование глаза мухи.....	155
Рис. 11.4. Восемь клеток, которые становятся фоторецепторами в омматидии глаза дрозофилы, специализируются в определенном порядке, который зависит от взаимодействия нескольких генов и кодируемых ими белков.....	155
<b>Глава 12. ВМЕШАТЕЛЬСТВО В СТРОЕНИЕ ДНК: ВОЗВРАЩЕНИЕ ЭПИМЕТЕЯ? ...</b>	<b>157</b>
Рекомбинантная ДНК и рестриктазы.....	157
Изучение отдельных клонированных фрагментов.....	159
Рис. 12.1. Для запуска полимеразной цепной реакции отрезок ДНК нагревают до разделения его на две цепи.....	160
Трансгенные организмы.....	161
Рис. 12.2. Метод ДНК-отпечатков использован для установления невиновности одного из двух обвиняемых в изнасиловании.....	161
Генная терапия.....	164
Геномика — изучение всего генома.....	165
Функциональная геномика.....	167
<b>Глава 13. ГЕНЕТИК В РОЛИ ДОКТОРА ФРАНКЕНШТЕЙНА.....</b>	<b>169</b>
Контроль над исследованиями рекомбинантных ДНК.....	169
Генетически модифицированные организмы.....	172
Технологии в контексте.....	174
Аргументы против генетически модифицированных продуктов.....	175
Непредсказуемость генетических изменений.....	176
Влияние генетически модифицированных продуктов на здоровье.....	177
Возможный экологический урон.....	178
Усиление власти и рост прибыли транснациональных корпораций.....	178
Неестественность ДНК-технологий (ученые в роли «богов»).....	181
Этические аспекты клонирования.....	181

Клонирование ДНК.....	181
Ответственность ученых .....	183
Геномика и здравоохранение .....	185
<b>Глава 14. ИСТОЧНИК ПЕРЕМЕН: МУТАЦИИ.....</b>	<b>186</b>
Частота мутаций.....	186
Мутации у людей .....	188
Излучение .....	188
Корпускулярное излучение, или радиация, .....	190
<i>Таблица 14.1</i> Примерные дозы излучений.....	191
Что представляют собой мутации?.....	191
Мутация — это изменение в ДНК. ....	191
Аналоги оснований .....	192
Рис. 14.1. Дезаминирующий агент, такой как азотистая кислота (NH <sub>0</sub> <sub>2</sub> ), удаляет аминогруппу двух оснований, превращая их в основания, образующие неправильные пары ....	193
Система восстановления ДНК .....	193
Генетические последствия радиации .....	194
Хромосомные aberrации.....	196
Хромосомы человека .....	198
Рис. 14.2. Хромосомы человека со стандартным рисунком Гимза-дисков. ....	199
Анеуплоидия.....	199
Дупликация и делеция .....	200
Инверсии.....	201
Транслокации .....	202
<b>Глава 15. ЭВОЛЮЦИОННАЯ ГЕНЕТИКА .....</b>	<b>204</b>
Доказательства эволюции .....	206
Эволюция как процесс.....	207
Популяционная генетика.....	209
Эволюция человека.....	211
Миграция и разнообразие <i>Homo sapiens</i> .....	211
Цвет кожи .....	214
Форма тела.....	214
Сопrotивляемость малярии.....	214
Приспособленность к высоте .....	214
Евгеника .....	214
<b>ПРИМЕЧАНИЯ.....</b>	<b>217</b>
Глава первая.....	217
Глава вторая.....	217
Глава третья .....	217
Глава четвертая .....	217
Глава пятая.....	217
Глава шестая .....	217
Глава седьмая .....	217
Глава восьмая .....	217
Глава десятая .....	217
Глава тринадцатая .....	218
Глава четырнадцатая.....	218
<b>СЛОВАРЬ .....</b>	<b>219</b>
<b>ОГЛАВЛЕНИЕ .....</b>	<b>230</b>

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Огромное влияние на жизнь человечества в наши дни оказывают генетика и связанные с ней исследования физиологических особенностей размножения человека. При написании книги мы ориентировались на хорошо образованного читателя, который желает больше узнать об основах этой науки, о том, какие вопросы она поставила перед человечеством, но, возможно, немного подзабыл основы генетики в том объеме, в каком ее изучают в школе. В книге излагаются основные понятия генетики как науки и формируются основы для более полного понимания современных дискуссий по поводу производства генетически модифицированных продуктов или клонирования человека.

Современные люди часто не помнят или забывают о прошлом и считают, что интерес к генетике и связанным с ней вопросам возник недавно. Порой даже предполагается, что споры по поводу наследственности или искусственного воспроизводства организмов начались в связи с развитием молекулярной генетики в последние десятилетия. Одна из задач данной книги заключается в том, чтобы развеять это убеждение. Достаточно обратиться к истории, почитать древние мифы и сочинения, посмотреть на самые ранние произведения искусства наших далеких предков, дающие представление об их чувствах и образе мысли. Можно даже утверждать, что интерес к вопросам размножения столь же

5

древен, как и наш собственный биологический вид. Размножение — основное проявление жизнедеятельности для любого вида, даже если его представители этого и не осознают. Мы, конечно, никогда не узнаем, что думали *Homo habilis* и *Homo erectus* миллионы лет назад, когда они только начали познавать окружающий мир и интересоваться вопросами существования. Однако совершенно очевидно, что в какой-то давний период предки человека поняли, что существование их рода зависит от размножения, то есть от рождения новых людей, и тогда они задумались, каким образом происходит это рождение и почему дети похожи на своих родителей. Насколько нам известно, вопросы наследственности и размножения приобрели особую остроту, когда началось одомашнивание животных и растений.

В этой книге мы не забыли и о прозрениях людей, вдохновленных произведениями искусства и литературы. Мы считаем, что они должны занять достойное место в истории науки: ведь они неотделимы от суммарного человеческого знания, поэтому старались упоминать о них там, где необходимо. Таким образом, наша книга адресована всем, кто хочет понять, как наука вписывается в более широкий контекст общечеловеческой культуры. Включив примеры из искусства и истории в качестве дополнения к научному изложению, мы постарались реалистично рассказать, как развивается современная наука. В то же время следует осознавать логику и границы науки, рассматривая ее как часть общего культурного феномена.

Что касается противоречий, порожденных современной генетикой, то мы старались излагать их непредвзято и уравновешенно. Конечно, мы не во

6

всем согласны друг с другом и потому старались написать так, чтобы книга удовлетворила всех. Если же разногласия оставались, то они не выходили за рамки либерального гуманизма, который, как нам кажется, оправдан в современной биологии. Мы отнюдь не восхваляем науку во всех

ее проявлениях, поскольку осознаем опасность практически каждого открытия; вместе с тем мы и не «луддиты», критикующие любые научные и технические достижения. Когда была разработана технология рекомбинантных ДНК, многие уважаемые ученые предупреждали о возможных опасностях этой технологии. Конечно, специалисты обязаны были предвидеть все опасности и предупредить о них, но теперь, когда разработаны разумные методы контроля, совершенно очевидно, что благодаря новым технологиям человечество может получить много преимуществ и благ с минимальными негативными последствиями. Ко всякому открытию следует подходить с такой же ответственностью. Каждое открытие ставит серьезные социальные и моральные вопросы, которые образованные и информированные члены общества обязательно должны обсуждать. Мы постарались дать хотя бы краткое изложение этих вопросов, чтобы читатели узнали об основных точках зрения.

Мы верим также в человечество как вид и в биологическую равноценность всех людей, без исключения. В эпоху, когда многих людей оскорбляют только за то, что у них «не тот» цвет кожи или что они говорят «не на том» языке, когда во многих странах активизируется движение неонацистов, ученые должны понять, что наука не может оставаться «морально нейтральной», как выразился ученый и писатель Ч. П. Сноу, и поэтому должны четко излагать

7

основные понятия биологии. Среди групп людей наблюдается большое генетическое разнообразие, но все отличия укладываются в общий диапазон признаков человека и не доказывают врожденного превосходства или неполноценности той или иной группы. Мы постарались хотя бы вкратце затронуть нравственные вопросы, обращаясь к тем, кто еще не определил своего отношения к ним.

## Глава 1. ГЕНЕТИКА: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

«Почему у Джимми рыжие волосы, как у мамы, а у его папы черные?»

«Почему у людей не рождаются щенки?»

«А если конь женится на корове, у них будут дети?»

«Почему Мэри такая высокая, а ее родители низкорослые?»

Детские вопросы, такие наивные и простодушные, зачастую проникают в самую суть таинственных загадок жизни. Подобные вопросы всегда волновали философов и ученых, начиная с глубокой древности. В поисках ответов люди обращались к мифам, суевериям и так называемому здравому смыслу.

Известно, что все без исключения живые организмы продолжают свой род поколение за поколением: у коров рождаются телята, семена моркови вырастают в зрелую морковь, женщины рожают детей. Авторы Библии этот неизменный закон поражал настолько, что они сочли достойным упомянуть его на страницах этой великой книги и объясняли его божественным вмешательством (Быт. 1:11, 21):

9

И сказал Бог: да произрастит земля зелень, траву, сеющую семя, дерево плодovitое, приносящее по роду своему плод, в котором семя его на земле.

И сотворил Бог рыб больших и всякую душу животных пресмыкающихся, которых произвела вода, по роду их, и всякую птицу пернатую по роду ее.

Вместе с тем отдельные представители вида часто весьма сильно отличаются друг от друга по внешнему облику и форме. Достаточно посмотреть на людей, проходящих по любой городской улице. Каждый ребенок обязательно наследует черты своих родителей. Словно внутри человека находится предписание производить потомство не только «по роду своему», но и по своему росту, весу, цвету кожи, глаз, волос и т. д. Люди всегда считали это чем-то само собой разумеющимся, но не могли найти подходящего объяснения. Возникали различные мифы и суеверия.

Порой люди настолько отличаются друг от друга, что возникает вопрос: «А не может ли у женщины родиться нечто, вовсе не похожее на человека?» И в самом деле, иногда рождаются дети с очень большими аномалиями развития, но эти случаи очень редки, и человеческая фантазия преобразовала их в фантастические существа. Обычно у людей рождаются самые обычные дети, правда, с уникальными признаками, делающими их неповторимыми среди окружающих представителей нашего вида. Так откуда же такое постоянство и одновременно различие? Этот биологический парадокс удалось разрешить только благодаря недавним открытиям в исследовании законов наследственности. Наука, изучающая наследственность, называется *генетикой*.

10

Как наука генетика возникла в 1900-х годах, когда были сформулированы основные законы передачи наследственных признаков от одного поколения к другому. Эти законы, применимые ко всем растениям, животным и даже к одноклеточным организмам, доказали фундаментальную общность всего живого и позволили людям вмешиваться в процессы наследственности, конструировать свои формы живого. Генетики научились создавать высокопродуктивные породы домашних животных, сорта растений и

штаммы грибов, производящих антибиотики, не говоря уже об экзотических цветах и красивых золотых рыбках. По мере того как мы постигаем молекулярные основы жизни, все наши мечты о создании новых ее форм переходят из области научной фантастики в реальную жизнь. Телевидение и газеты почти ежедневно сообщают о достижениях в области генной инженерии.

Применив полученные знания в медицине, мы узнали, как передаются наследственные заболевания, как наследуются те или иные черты внешности или особенности поведения. Эти открытия обнажают суть человеческой природы. Генетика наряду с эндокринологией, физиологией и эмбриологией многое дала для понимания человека как вида, но в то же время поставила очень серьезные нравственные и этические вопросы. Например, в каком случае родителям стоит решиться на прерывание беременности: в случае значительного физического или психического дефекта, заячьей губы или просто нежелательного пола ребенка? Когда развивающийся плод становится человеком в полном смысле этого слова? (И стоит ли вообще задавать такой вопрос?) В 1947 году, понимая, как велика мощь незадолго

11

до того изобретенной атомной бомбы, Олдос Хаксли осознавал, насколько опасен потенциал генетических исследований. В предисловии к своему роману «О дивный новый мир» он писал:

Освобождение атомной энергии знаменует собой великую революцию в истории человечества, но это далеко не последняя и не самая дерзкая революция... Поистине революционная революция свершится не во внешнем мире, а в душах и телах людей.

Его пророчество сбывается в наши дни. Вступая в новую эру, мы должны задумываться об исторических и социальных аспектах новых технологий.

### **Поиски порядка и смысла**

Микробиолог и генетик Франсуа Жакоб однажды заметил, что «человеческому мозгу просто необходимо найти какой-то порядок во Вселенной». Любому ребенку сразу после рождения не имеет никакой системы, с помощью которой он мог бы осознать поток своих впечатлений и опыта. Но очень скоро вместе с языком он получает и своего рода каркас, социальную схему, которая помогает постигать жизнь ребенку из первобытного племени яномами на границе Бразилии и Венесуэлы, сыну богатых белых родителей в Далласе или чернокожему обитателю Гарлема в Нью-Йорке. Без такой основы жизнь утратила бы всякий смысл, и по мере того как люди совершенствовались свой язык и способность к обобщениям, они всегда пытались внести какой-то порядок в окружающий их мир.

Древние люди, наблюдая загадочный мир, пытались найти законы, связывающие их с обществом

12

и со всем мирозданием. Поэтому они придумывали объяснения того, откуда взялся человеческий род, как он связан с животными и растениями, почему рождаются дети и почему дети похожи на своих родителей и в то же время отличаются от них. Не довольствуясь простой констатацией факта, они пытались найти причины существующего миропорядка, хотя сегодня их объяснения кажутся слишком примитивными и фантастическими. Неизвестное всегда страшит своей непредсказуемостью, поэтому, заменив

окружающий хаос вымышленным порядком, первобытные люди приобретали уверенность. Поскольку смысл подразумевает взаимосвязь различных единиц информации, древние люди, как выражается Клод Леви-Стресс, «тотализировали», то есть объединяли, разрозненные крупицы опыта в общий корпус знания. Они разработали сложные и оригинальные схемы классификации, объяснявшие окружающий мир посредством взаимосвязей различных объектов, причем взаимосвязи эти строились на основе сравнений и метафор. По мере наблюдения за природой и постижения механизмов природных явлений объяснения этих феноменов люди включали в мифы, легенды и религиозные понятия, которые давали ответ на необъяснимые иным образом вопросы. Сочетание наблюдаемых фактов и игры воображения и стало прообразом современной науки. В свое время подобные гипотезы и теории считались истиной и в дальнейшем послужили основой изобразительного искусства и литературы.

Мы часто воспринимаем мифы как древние наивные легенды о приключениях богов, героев и демонов, полагая, что древние люди придумали эти

13

истории для объяснения окружающего мира, понять который без достижений современной науки было невозможно. Однако было бы ошибкой называть мифы примитивными и устаревшими, не имеющими никакой ценности для современного человечества. Ученые Джозеф Кэмпбелл и Клод Леви-Стресс показали, что общие мотивы мифов различных народов говорят об общих основных вопросах, волновавших человечество во все времена. Чем ближе мы подходим к объединенному обществу — так называемой глобальной деревне, тем сильнее проявляются общие для всех людей черты. Изучение мифологии помогает понять глубинные основы человеческой психики, мотивы и образцы поведения человека, его страхи и надежды. И хотя мы не имеем возможности обсуждать здесь подобные темы, при изучении биологии человека следует обязательно учитывать все эти факторы, помогающие уяснить общие принципы науки.

Более того, Марк Шорер предложил определение мифологии как «широкий контролирующий образ, придающий философский смысл фактам повседневности; то есть придающий ценность опыту... Все серьезные убеждения в той или иной степени суть мифология»<sup>1\*</sup>. С этой точки зрения наука тоже является мифологией. Те, кто занимается научной работой, убеждены в ценности своего труда; мы верим, что приобретать знания и лучше понимать естественный мир, как правило, хорошо; полученные нами знания помогают улучшить нашу жизнь и расширяют наше понимание мира. Мы верим, что

\* Здесь и далее сноска отсылает к примечаниям в конце книги. — *Прим. ред.*

14

естественный мир состоит из реальных объектов и явлений и между ними существуют связи, образующие сложную структуру, механизм которой мы и стараемся понять. Более того, научное исследование мира придает смысл нашей повседневной жизни. Доказать истинность или ложность таких утверждений нельзя. Мы и не стремимся доказать их истинность, мы просто руководствуемся определенными взглядами, придающими нашей работе смысл.

Слова Шорера особо подчеркивают роль мифологии как схемы, помогающей понять конкретные события жизни. Наука имеет дело с

общими явлениями и процессами. В законе всемирного тяготения, например, утверждается, что все тела притягиваются друг к другу с силой, прямо пропорциональной их массе и обратно пропорциональной расстоянию между ними. Эксперименты подтверждают, что все тела падают на землю с ускорением  $9,8 \text{ м/с}^2$ . И если, допустим, из окна падает цветочный горшок, то мы можем рассчитать, когда и с какой скоростью он долетит до тротуара. Но наука ничего не говорит о конкретных событиях: она не объясняет, почему горшок упал именно на вашу голову в тот момент, когда вы проходили под окном. Однако люди продолжают задавать вопросы о смысле событий: «Почему именно я?» «Из всех забегаловок во всех городах во всем мире она зашла именно ко мне», — сокрушается Рик в «Касабланке». Все мы стремимся найти смысл в любых, даже самых простых вещах. Поэтому, если мы не довольствуемся только теорией вероятности и желаем найти глубинный смысл событий, нам следует обратиться к иным сферам духовной и интеллектуальной мысли—к своего рода мифологии.

15

Сегодня наше знание состоит из отдельных кусков и заключено как бы в разных отделениях багажа—в науке, искусстве, политике, экономике, ритуале, религии и мифологии. Вместо одной общей системы мы имеем ряд независимых систем, увидеть взаимосвязи между которыми могут лишь немногие. Неудивительно поэтому, что современному человеку постоянно угрожает опасность утратить смысл существования.

### Современный образ науки

Генетика — важнейшая область современной биологии, и для того, чтобы лучше понять ее, нужно сначала уяснить, что такое наука в целом. Наука — это разновидность человеческой деятельности, важная составляющая общечеловеческой культуры. Сбор и обработку информации, пожалуй, можно назвать одной из основных черт деятельности человека как вида. Помимо других целей, мы, авторы данной книги, ставили перед собой задачу показать, как делается наука, какой это мощный и увлекательный вид деятельности. Однако важно не забывать о том, что культура подразумевает и другие виды деятельности, которые ни в каком случае нельзя назвать наукой.

Хотя наука прежде всего ориентирована на познание естественного мира, с начала своего развития она ставила себе идеалом благодетельствование человечества и поэтому всегда стремилась к контролю над природой, повышению качества жизни. К тому времени, когда были записаны книги Ветхого Завета, человек уже имел некоторый свод упорядоченных знаний о природе, отраженный в

16

известных заповедях, имевших далеко идущие последствия для цивилизации:

Плодитесь и размножайтесь, и наполняйте землю, и обладайте ею, и владычествуйте над рыбами морскими, и над птицами небесными, и над всяким животным, пресмыкающимся по земле (Быт. 1:28).

Очевидно, что первая заповедь содержит указания на будущий демографический взрыв. Другая заповедь утверждает роль человека в иудео-христианской традиции: он должен стать властителем природы.

Как мы увидим в гл. 2, интерес человека к генетике можно проследить до

времен неолита (9000— 7000 лет до н. э.), когда люди начали приручать животных и одомашнивать растения. Вскоре они поняли, что улучшить свойства растений и животных можно посредством искусственного отбора. Результаты настолько поразили их воображение, что возникла идея улучшения и человеческого рода. Плутарх пишет, что в древнегреческой Спарте законодатель Ликург учредил особые советы, которые следили за тем, чтобы у супругов рождались дети, подходящие под спартанские представления о должном развитии. Младенцев, не прошедших проверку, оставляли умирать у подножия горы Тайгет. Даже такой мудрец, как Сократ, живший в Афинах, в этой интеллектуальной и культурной столице Древней Греции, говорил, что если люди с усердием разводят охотничьих собак и птиц, то государство тем более должно следить за улучшением породы своих граждан. И хотя на практике эти идеи никогда не получали широкого распространения, продолжающиеся несколько тысячелетий споры свидетельствуют о том, что человечество не прекращает стремиться к совершенству. К этому вопросу мы вернемся в гл. 15.

17

Преобразовывать и совершенствовать природу невозможно без знаний. Английский философ XVII века Фрэнсис Бэкон в своем известном изречении «Знание — сила» выразил мысль, что научное знание, подкрепленное техническими достижениями, способно стать могущественной силой, ведущей человечество по пути прогресса. Прогресс же, по Бэкону, измеряется степенью следования библейской заповеди о владычестве человека над природой. И хотя современные исследователи несколько преувеличивают роль Бэкона в развитии науки, его представления об экспериментальном методе и концепция прогресса оказали огромное влияние на членов Королевского общества (основанного в 1662 году). Идеи Бэкона послужили базисом для так называемой научной революции и важной составляющей философского осмысления науки.

Сегодня главной действующей силой общества стало техническое применение научных идей. В зависимости от темперамента люди зачастую высказывают диаметрально противоположные взгляды на современную науку: либо они приветствуют науку и относятся к ней как к своего рода религии, либо в страхе отвергают ее. В пьесе Роджерса и Хаммерштейна «Король и я» король Сиама, решивший модернизировать свою страну, поддерживает многие начинания только потому, что они «научные», и критикует предложения англичанки Анны за то, что они «не научные». Составители реклам часто расхваливают свою продукцию в соответствии с традицией считать «научное» хорошим, достойным восхищения. Некоторые ученые и общественные деятели всячески поддерживают направление мысли, называемое сциентизмом: наука может все и способна дать ответы на

18

все волнующие человечество вопросы. Они даже пытаются найти формулы чувств и красоты, исследуют произведения искусства при помощи компьютерных программ, объясняют красоту солнечного заката особой циркуляцией электрического тока в нейронах и т. д. Дай им волю — и они станут ограничивать любое проявление неординарности и оригинальности, лечить «отклоняющихся от нормы» химическими препаратами и электродами, контролировать воспроизводство населения методами искусственного отбора.

Боготворить науку, конечно, глупо. Человеческая деятельность не

ограничена поиском ответов на вопросы и получением знаний. Различные виды человеческой деятельности можно изобразить следующим образом:



Категория «наука» — это всего лишь один из многочисленных видов человеческой деятельности. Многие критики науки твердят о том, что наука имеет свои пределы, однако с помощью приведенной диаграммы можно показать, что хотя каждый вид деятельности и имеет свои границы, пределов нет ни у одного из них. Нет пределов и у нашей возможности описывать, исследовать и понимать

19

закономерности окружающего мира, а именно этим и занимается наука. Мы же не утверждаем, будто есть пределы у искусства, постоянно творящего новые формы прекрасного. Обе эти области, между прочим, тесно связаны между собой. Искусство может черпать вдохновение из области науки, ориентироваться на новые открытия и на новое понимание мира; в то же время многое в науке можно назвать искусством, например чувство прекрасного и озарение, связанные с открытием новых идей. Две эти сферы в чем-то даже составляют единое целое, что видно на примере того, как Леонардо да Винчи исследовал конструкцию человеческого тела, а Сезанн и импрессионисты — природу света и пространства в живописи. Однако это два разных вида деятельности, имеющие свои сферы применения. Ни один вид деятельности не может заменить собой другой. Как искусство, так и наука обогащают повседневную жизнь человека, но подменить ее собой никогда не смогут. Даже если мы поймем, что происходит в нашей нервной системе, когда мы смотрим на закат, слушаем музыку или испытываем любовь к другому человеку, даже если мы прочитаем все книги и посмотрим все картины, посвященные этим чувствам, мы не утратим желания любоваться закатом, слушать музыку или любить.

На диаграмме можно было бы показать еще одну «полосу», под названием «мораль» или «этика». В этой области задают особо трудные вопросы — не «Что делают люди и почему?», а *«Нужно ли это делать и зачем?»* Взаимодействие этой сферы и сферы науки довольно сложное, и именно оно составляет одну из основных тем данной книги. Мы постараемся

20

показать, как вопросы морали оказывают влияние на научные исследования и как достижения в области науки порождают новые этические вопросы и даже новые нравственные проблемы. Мы не можем разрешить здесь эти проблемы и дать ответы на все вопросы, однако мы по крайней мере попытаемся изложить их в упорядоченном виде и обратить внимание читателей на самые важные из них.

Итак, ясно, что мы не сторонники сциентизма. Мы отводим науке равноправное место среди других видов человеческой деятельности. Но как быть с противоположным явлением, то есть с полным отрицанием всех

научных достижений? Наука и техника радикально изменили мир. Люди, родившиеся более 60 лет назад, росли в обществе, которое не знало реактивных самолетов, ДДТ, пластика, телевидения, ядерных бомб, транзисторов, лазеров, компьютеров, спутников, противозачаточных таблеток, пересадок сердца, дородовой диагностики, вакцины от полиомиелита. За последние несколько десятилетий на нас обрушился такой поток информации и новых технологий, что некоторые критики утверждают, будто человечество не способно с ним справиться, как не справились бы неандертальцы с неожиданно свалившимся на них огнестрельным оружием. В каком-то смысле идеал Бэкона привел нас в такой же пугающий мир хаоса, каким он был на заре человеческого сознания. Наука, казалось бы, одержала победу над невежеством, преобразила жизнь человечества, но вместе с тем и лишила ее некоторого очарования, не дав ответов на основные нравственные вопросы. Ранее в трудных ситуациях люди обращались к богам, жрецам и священникам. Сегодня же те, к кому мы обраща-

21

емся за объяснениями и от кого ожидаем помощи в покорении природы, — вовсе не боги, а ученые, такие же смертные, способные ошибаться, как и мы. Странно, но вполне объяснимо, что в мире, в котором ведущую роль играет наука, многие отворачиваются от нее и обращаются к различным предрассудкам и псевдорелигиям. Несмотря на все достижения в физике и минералогии, они верят в астрологию и таинственную силу кристаллов. В эпоху развития физиологии и молекулярной биологии они верят в альтернативную медицину — от иридологии до рефлексологии.

По той же иронии судьбы наука, которая, по мнению Бэкона, должна была восславить творения Бога, обернулась величайшей угрозой для официальной религии. Коперник, Кеплер и Галилео Галилей вымостили дорогу последующему отрицанию религии, доказав, что Земля не является центром мироздания. Геологи отодвигали начало времен все дальше и дальше, пока дата сотворения мира, по епископу Джеймсу Ашеру (23 октября 4004 г. до н. э.), не стала казаться смешной. Эволюционная теория Чарльза Дарвина разрушила библейскую легенду о Творце. Церковь, вооруженная священными книгами и откровением вместо знания, решила сражаться, несмотря на все научные наблюдения, доказательства и эксперименты. Проиграв бой, она лишилась и своего авторитета, создав духовный вакуум, в котором ученые продолжают настаивать на своей важной обязанности контролировать и покорять природу. Трагично то, что церковь вынуждена была вступить в бой в той сфере, для которой она никогда не предназначалась, точно так же, как и наука не была предназначена для того, чтобы давать ответы на этические вопросы.

22

Самое частое обвинение науки заключается в том, что она существует в культурном вакууме и не задумывается о социальных последствиях открытий. Для такой критики типично следующее высказывание:

Современная наука на удивление лишена сколько-нибудь серьезного интереса к основным вопросам — таким, например, как вопрос о средствах и цели. Ее крайний инструментализм выражается в стремлении контролировать и подчинять себе природу, что практически является самоцелью<sup>2</sup>.

Часто такая критика оказывается правомерной, по крайней мере если речь идет об отдельных исследователях, стремящихся во что бы то ни стало

достичь успеха в своей исследовательской программе. В этой книге нам придется вспомнить о подобных случаях и подумать над тем, какое они имели значение. Но для более объективного взгляда нам нужно разделить ученых и места, где они выполняют свою работу, на различные типы. По некоторым оценкам, около 95% ученых, которые когда-либо существовали, живы до сих пор и продолжают свою деятельность. Среди них относительно немного чисто академических ученых, занятых в колледжах, университетах и научно-исследовательских институтах, однако именно в этой среде проводятся фундаментальные исследования и делается большая часть открытий, способствующих лучшему пониманию природы. Более половины ученых и научных работников заняты исключительно военными разработками, а среди оставшихся большинство вовлечены в проекты частных организаций, в том числе и тех, что занимаются генной инженерией. Таким образом, основным движущим фактором современной науки стала «сила», то есть власть и

23

выгода, а благосостояние общества и фундаментальное знание, то есть знание ради знания, переместились на второй план.

Однако, за некоторыми исключениями, наука как единое целое никогда не забывала о своей культурной составляющей. Идеал Бэкона подразумевал, что все открытия совершаются из сочувствия и с целью улучшения человеческого общества. И общество в основном продолжало благосклонно смотреть на науку вплоть до первого атомного взрыва в конце Второй мировой войны, который послужил своего рода критическим рубежом. Как выразился Роберт Опенгеймер, «физики познали грех». Как мы увидим далее, когда были изобретены методы получения рекомбинантных ДНК — основные методы современных исследований в области генетики, научное сообщество быстро распознало возможную опасность новой технологии и ее социальные последствия, после чего попыталось выработать комплекс мер по ограничению исследований, даже если отдельные члены сообщества и не были согласны с такими мерами.

### **Перспективы современной генетики**

Если исходить из социокультурного контекста, понятно, почему генетика пробуждает такой интерес и почему открытия в ее области имеют такие далеко идущие последствия. В последние годы была открыта молекулярная основа наследственности, расшифрован генетический код; создаются новые искусственные гены; в пробирках выращиваются вирусы; из клеток зрелого организма создаются иден-

24

тичные близнецы лягушек и овец; в пробирках оплодотворяются человеческие клетки; женщинам пересаживают эмбрионы; врачи лечат многие наследственные заболевания; выращиваются гибриды крыс и мышей.

Все эти открытия и исследования привлекают интерес общества не только потому, что они обещают открыть многие тайны жизни, но и потому, что позволяют менять свойства живых организмов, то есть вмешиваться в процесс эволюции. Земледельцы эпохи неолита меняли свойства растений и животных посредством искусственного отбора. Современная наука предлагает возможность создавать новые организмы для тех или иных целей, поставленных человеком: растения, синтезирующие удобрения прямо

из воздуха; бактерии, производящие человеческие белки; бактерии, которые питаются загрязняющими веществами или производящие белки из нефти; вирусы, переносящие человеческие гены. Как и в других областях науки, наши знания в генетике можно использовать как во благо, так и во вред живому. Метод излечения наследственных заболеваний можно использовать и для передачи этих заболеваний, а возможность диагностировать и предупреждать развитие наследственных дефектов до рождения ставит перед нами вопрос: кто будет решать, что то или иное явление представляет собой дефект, и на каком основании? Доведенная до полного абсурда идея об очищении расы не исчезла с падением нацистской Германии и продолжает находить своих сторонников в различных расистских и фашистских группировках. Не стоит забывать и о том, что не всегда возможно предсказать, какие свойства приобретет организм,

25

если изменить его генетическую структуру; новые свойства могут оказаться и нежелательными.

Многие здравомыслящие люди осознают все опасности новых технологий, и их страхи олицетворяет классический роман Мэри Шелли «Франкенштейн, или Современный Прометей», который, как выразился Теодор Рошак, служит аллегорией современной науки:

В какой момент великий проект доктора обернулся неудачей? Виноваты в этом не благие намерения, а опасная спешка и эгоистичная близорукость, с какой он преследовал свою цель. Способность быть увлеченным идеей — одновременно прекрасное и ужасное свойство человека. Исходя из благих пожеланий Виктор Франкенштейн решил сотворить новый, улучшенный тип человека. Он прекрасно знал, как устроен организм с физиологической точки зрения, он знал, как использовать материальные природные части для достижения удивительного результата. Но он совершенно не знал, что такое личность. Тем не менее он устремился к своей цели, страстно желая исполнить роль Бога, но без всякого представления о величайшей тайне Творения. В результате он создал нечто без души. И когда это чудовище обратилось к нему с просьбой о единственном даре, который бы смог избавить его от чудовищности, Франкенштейн с ужасом понял, что, несмотря на всю свою гениальность, он не способен предоставить своему творению этот дар. Ничто в его науке не намекало на эту тайну. А дар этот был любовью. Доктор знал о своем создании абсолютно все — за исключением того, как полюбить его как личность<sup>3</sup>.

Доктор Фауст, доктор Франкенштейн, доктор Моро, доктор Джекилл, доктор Циклопс, доктор Калигари, доктор Стренджав — все эти персонажи, представляющие тип «безумного ученого» в

26

искусстве, на самом деле враги науки. В этих популярных образах массовой культуры отразился наш оправданный страх перед обезличенным, чистым знанием, лишенным этической составляющей, страх перед тем, что ученые, эти достойные люди, обернутся титанами, создающими чудовищных монстров.

Наука не может быть оторвана от общества; именно культура ставит перед наукой определенные задачи и вопросы, а наука, в свою очередь, оказывает влияние на культуру. Мы считаем, что только образованное общество сможет уравновесить предоставляемые наукой силу, власть и выгоду заботой об общественном благе. Цель данной книги — поместить науку о наследственности в социально-исторический контекст, дать полное

представление о ее месте в современном обществе и о возможных последствиях развития генетики.

Обратимся к первым проблескам человеческого сознания и посмотрим, как люди в древности пытались найти ответы на интересующие их вопросы размножения, производства потомства и наследственности.

## Глава 2. ОТ МИФА К СОВРЕМЕННОЙ НАУКЕ

Генетика своими корнями уходит в далекое прошлое, и она вовсе не возникла неожиданно, на пустом месте, в начале XX века. Люди начали задумываться о наследственности, пожалуй, еще с первыми проблесками сознания. Цивилизация многим обязана тому, что люди научились успешно разводить домашних животных и выращивать культурные растения.

В течение долгого времени наши первобытные предки жили подобно другим представителям царства животных, то есть занимались охотой и собирательством, добывая себе пищу. Но в ходе эволюции у людей развился большой и сложный мозг, который позволял находить закономерности в окружающем мире. Этот мозг позволяет нам запоминать, учиться на примере других, не повторять известных ошибок и открывать новое. Только около 10 тысяч лет назад некоторые люди эпохи неолита — скорее всего, женщины, которые следили за стоянкой, пока мужчины охотились, — пришли к мысли, что можно самим выращивать полезные растения. Во многих местах, таких как Иерихон в долине Иордана, или на ежегодно затопляемых равнинах Египта, люди сажали семена растений во влажную почву, они вырастали и давали еще боль-

28

ше семян. Имея надежный запас пищи, можно было не кочевать с места на место, охотясь на животных и собирая растения, а жить оседло и заниматься сельским хозяйством. Так из кочевников и охотников люди превратились в земледельцев.

Поначалу земледельцы отбирали семена лучших растений и выращивали их неосознанно. Они поедали съедобные злаки и овощи, а случайно упавшие на землю семена вырастали в новые растения. Дикие животные (собаки, козы, коровы и овцы) подходили к жилищам людей, привлекаемые объедками; некоторых из них люди отлавливали и содержали в загонах, чтобы иметь запас мяса, шкуры и дополнительную силу для перевозки тяжестей. Расчищая большие участки земли, земледельцы сажали фруктовые деревья, создавая первые сады. Так *Homo sapiens* поднялся на очередную ступень в своем развитии.

По всей видимости, переход к земледелию и скотоводству время от времени предпринимался по всему земному шару и во многих случаях закончился провалом. Окончательно земледелие утвердилось в двух регионах: в Азии — от Междуречья до Китая около 9000—7000 лет до н. э. и в Америке — от Мексики до Перу около 5000-2000 лет до н. э. При этом не следует недооценивать развитие сельского хозяйства в Северной Америке: ведь около 60% современных культурных растений было неизвестно до плаваний Колумба. Список разводимых в наше время животных и растений представляет собой лишь малую часть того, что пытались разводить люди за всю историю человечества.

Со временем люди поняли, что растения и животные дают потомство «по роду своему», то есть из

29

семян растений с большими плодами, вероятнее всего, вырастают растения с большими плодами, а у овец с тонкой шерстью, вероятнее всего, будет потомство с такой же тонкой шерстью. Как только люди усвоили правило, согласно которому «подобное порождает подобное», они получили новый инструмент воздействия на природу.

Земледелие и скотоводство оказали поистине грандиозное влияние на развитие человечества. Этот интеллектуальный прорыв революционным образом заменил эволюцию биологическую эволюцией культурной, ставшей основной движущей силой истории. Домашние растения и животные помогли создать более стабильное общество, поскольку люди больше не зависели от ненадежных охоты и собирательства. Население постепенно росло, площадь расчищенных земель расширялась, и люди стали специализироваться в том или ином виде деятельности, удовлетворяя постоянно растущие потребности общества. Необходимо было строить защитные сооружения от набегов варваров, делать орудия труда для обработки земли и сбора урожая, хранить урожай и доставлять в поселок строительные материалы со все больших расстояний. Разделение труда высвободило время для размышлений, фантазии и изобретений, которые ускорили культурное развитие. Люди научились делать горшки, ткать материю для одежды, плавить металлы; они усилили свою власть над природой и над собственной судьбой. Таким образом, цивилизация возникла, когда кочевые охотники и собиратели превратились в земледельцев, разводящих растения и животных.

30

### Примитивный интерес к наследственности

Если заглянуть в прошлое, то свидетельства интереса к вопросам наследственности можно найти еще в период палеолита, когда люди только начали понимать, что такое размножение. Возьмем для примера рисунки совокупающихся и рожающих животных и людей на стенах пещер, выполнявшие двоякую роль. Считалось, что они посредством симпатической магии способствуют увеличению потомства людей и животных, на которых люди охотились; в то же время подрастающее поколение получало представление о жизненных циклах и функциях живых организмов. Эти рисунки свидетельствуют о том, что первобытные люди уже понимали некоторые генетические закономерности, которые находили отражение в легендах и мифах. К тому времени, когда были созданы циклы мифов, люди прекрасно знали, что можно улучшать свойства растений и животных, если подбирать родителей с нужными признаками. Некоторые мифы свидетельствуют о растущем интересе к законам наследственности и служат важными вехами в истории генетики.

Для мифов характерно правило, согласно которому то, что происходит среди богов, является отражением того, что происходит на земле... Таким образом, миф представляет собой как бы стенографическую запись вторжений, миграций, смен династий, распространения иноземных культов и перемен в обществе. Когда в Грецию впервые попал хлеб — до того там были распространены только бобы, семена мака, желуди и корни асфоделя, — его употребление освятил миф о Деметре и Триптолеме; то же самое отразилось и в валлийском мифе о Белой Старухе, богине посевов,

31

которая ходила по всей стране, сея зерно и разводя пчел; ведь о земледелии, разведении свиней и пчеловодстве местные жители узнали от той же волны переселенцев эпохи неолита. Другие мифы освящали употребление вина<sup>1</sup>.

Всеобщее распространение подобных мифов о выращивании растений и одомашнивании животных говорит о том, что интерес к проблемам

размножения и воспроизведения потомства был присущ всем древним культурам и цивилизациям. Усвоив принципы земледелия и искусственного отбора, человечество заинтересовалось тем, как происходит размножение у людей. Разнообразные мифы предлагали любопытные объяснения того, откуда берутся дети и от чего зависит пол ребенка. Далее мы рассмотрим некоторые из этих первых объяснений.

### Одомашнивание растений и животных в зеркале мифа

В многочисленных рисунках, произведениях изобразительного искусства и мифах древние люди отразили появление каждого из культурных растений и одомашненных животных, оказавших очень важное влияние на развитие человеческого общества. Часто для каждой породы животных или сорта растений люди придумывали своего бога-покровителя. Поклоняясь этим богам, принося им жертвы и показывая, насколько они ценят их дары, люди пытались обрести власть над капризной природой и обеспечить свое благополучие. Боги—защитники растений или животных олицетворяют собой то глу-

32

боее почтение, какое выдумавшая их цивилизация испытывала к тому или иному виду.

Больше всего примеров такого почтения дошло до нас из Древнего Египта. Культурные злаки и виноград казались древним египтянам настолько ценными растениями, необходимыми для процветания общества, что они выдумали их покровителя, великого бога Усира (древние греки называли его Осирисом). Древние египтяне рассказывали легенды о том, как он спустился на землю, чтобы научить людей делать плуг, пахать землю, сеять зерно и собирать урожай; он познакомил их с хлебом, вином и пивом. Красивый и добрый Осирис странствовал по всей земле, распевая песни и распространяя семена цивилизации, подобно известному персонажу Джону Ячменное Зерно. Его сестра и жена Исида научила женщин Египта молотить зерно, которое выращивали их мужья и сыновья, прядь лен и ткать одежду. Скорее всего, первыми в истории человечества собирателями были женщины, которые выращивали съедобные растения и приручали небольших животных, таких как козы или овцы. Их мужья тем временем занимались более примитивным и менее надежным добыванием пищи и одежды. Ко времени распространения мифов об Осирисе и Исиде люди уже перешли к более прогрессивному укладу жизни, а сложность этих мифов говорит о том, насколько египетское общество зависело от культурных растений.

В мифах об Осирисе и Исиде особое место занимают животные, особенно крупный рогатый скот. Трудно сказать, где именно впервые одомашнили коров. Самые ранние наскальные изображения свидетельствуют о том, что крупный рогатый скот про-

33

исходит от трех древних видов: туров (*Bos primogenius*, *Bos longifrons*) в Европе и от зебу (*Bos indicus*) в Индии и Африке. На неолитических изображениях в Атласских горах показано, как коровы и быки смиренно идут за людьми, ведущими их на веревке. Египтяне одомашнили коров еще до возникновения мифов об Исиде и Осирисе, поскольку Исиду часто изображали в виде коровы и отождествляли с богиней-коровой Хатор.

По всей видимости, одомашнивание крупного рогатого скота было делом нелегким, ведь дикие быки — довольно большие и свирепые животные. Возможно, люди отлавливали отдельных животных и отводили их в загон с крепкими стенами. Близкое скрещивание между ними позволяло выявлять благоприятные признаки, и каждое поколение все больше отличалось от своих диких предков. Одомашниванию способствовала также религиозная практика приношения в жертву животных с особыми чертами; часто в жертву приносили самых крупных и беспокойных животных, оставляя для разведения менее больших и более смирных. Скорее всего, люди принялись разводить быков и коров, не задумываясь о последствиях, и только потом осознали всю пользу животных, которые давали молоко и при этом не требовали особых условий для содержания, что очень способствовало последующему одомашниванию.

Относительно спокойные и очень продуктивные животные оказались настолько полезными для древнего общества, что обожествлению подвергались как мужские, так и женские особи. Часто мифы требовали от жрецов определенного ухода за домашними животными, что привело к первым наблюдениям за механизмом наследственности. Как только оче-

34

редное животное (бык, корова, кошка или собака) становилось священным, древние египтяне придумывали новые способы разведения пород с желательными признаками, невольно постигая основы генетики.

Считалось, что животные, содержащиеся в храмах, олицетворяли своих богов-покровителей. Например, предполагалось, что бог Птах, покровитель города Мемфиса, время от времени оплодотворяет девственную телку и рождается в образе черного быка Хапи (по-гречески Аписа). Поэтому в мемфисском храме Птаха всегда держали черного быка. Когда он умирал, жрецы искали ему замену, причем подходил для этой роли далеко не всякий бык. Хапи должен был быть черным, с белым треугольником на лбу и белыми отметинами на спине, на правом боку и языке, похожими на стервятника, полумесяц и скарабея соответственно, а волоски на хвосте должны были раздваиваться. Для того чтобы всегда иметь возможность подыскать такого быка, жрецы содержали целое стадо черных коров и быков с белыми отметинами и скрещивали их между собой. Каждый эксперимент пополнял копилку знаний, и таким образом жрецы усвоили основные принципы наследования признаков. Так одомашнивание повлекло за собой обожествление, которое подтолкнуло к активным экспериментам.

Мифы других цивилизаций также отражали распространение культурных растений и домашних животных в хозяйстве. На Ближнем Востоке связь между полом и наследованием заметили задолго до возвышения древнегреческой цивилизации. Жители Междуречья еще за 5000 лет до н. э. знали о существовании мужских и женских финиковых пальм, а

35

их искусственное опыление проводилось, по меньшей мере, со времени правления царя Хаммурапи в 1790-1750 гг. до н. э. На многих рельефных изображениях времени правления царя Ашурбанипала (870 г. до н. э.) — жрецы, переодетые крылатыми духами; они погружают шишки в золотые сосуды, наполненные пылью с мужских растений, и оплодотворяют таким образом женские растения. Очевидно, они прекрасно понимали, чем различаются мужские и женские особи, и знали, что для размножения необходимо оплодотворение. Искусственное опыление привело к появлению новых видов растений и широкому распространению

культурных финиковых пальм, которых на сегодня известно более 5 тысяч сортов.

Китайцы 5 тысяч лет назад использовали знания о наследственности для выращивания необычайно красивых роз. Некогда это увлечение было настолько популярным, что император династии Хань приказал вырубить много садов, чтобы освободить место для более необходимых съедобных растений. Две основные китайские разновидности — *Rosa chinensis* и *Rosa odorata* — появились в Европе только в XVIII—XIX столетиях, но фрески из кносского дворца свидетельствуют, что на Крите розы (*Rosa gallica*) выращивали еще в 1600 г. до н. э., а два вида роз (*Rosa gallica* и *Rosa damascena*) встречаются на египетских рисунках и вышивках тысячелетием позже. В древности, так же как и в наши дни, разводили и скрещивали между собой различные сорта роз; в садах царя Мидаса, например, росли розы с цветками из 60 лепестков.

Сельскохозяйственные боги — самые древние из богов греческого и римского пантеонов; по мере

36

того как цивилизация становилась все более воинственной, им на смену приходили менее мирные божества. Среди оставшихся можно назвать Пана, наполовину человека и наполовину козла, покровителя пастухов и стад. Считалось, что в его власти обеспечить плодovitость коз и овец, и потому некоторые мифы с его участием были довольно фривольными. Его почитали как бога, давшего Древней Греции сельское хозяйство; он также научил людей разводить пчел и выращивать маслины и виноград — две основные сельскохозяйственные культуры Древней Греции.

В древнегреческих мифах можно найти много примеров того, как древнее общество постепенно узнавало законы наследственности. Греки, конечно же, знали, что каждый вид дает потомство своего же вида и что дети часто похожи на родителей. Однако они, как и представители многих последующих цивилизаций, не вполне понимали, что скрещивание между разными видами невозможно. Они считали, что необычные для них животные (например, жираф) представляют собой потомство разных видов (например, леопарда и страуса). Это же представление отразилось и в генеалогии богов. Станный внешний вид Пана (наполовину козел и наполовину мужчина) они объясняли тем, что бог Гермес сошелся с Пенелопой в обличье козла. Точно так же Пасифая, жена Миноса, сошлась с быком и родила от него чудовищного Минотавра, наполовину человека — наполовину быка, обитавшего в кносском лабиринте.

Из древних легенд можно узнать и о том, как разводили не только коров и быков, но и лошадей. К 900 г. до н. э., когда были написаны поэмы Гомера, разведение лошадей считалось занятием весьма

37

важным, о чем говорит описание пород лошадей, которыми владел Эней, царевич Трои:

Кони сии от породы, из коей Кронид громовержец Тросу ценою за сына, за юного дал Ганимеда; Кони сии превосходнее всех под Авророй и Солнцем. Сей-то породы себе у царя Лаомедона тайно Добыл Анхиз властелин, из своих кобылиц подославши: Шесть у Анхиза в дому родилося породы сей коней; Он, четырех удержав при себе, воспитал их у яслей; Двух же Энею отдал, разносящих в сражениях ужас. Если сих коней похитим, стяжаем великую славу<sup>2</sup>.

Из сочинений древнеримского поэта Вергилия, жившего в I веке до н. э.,

ясно, что он имел представление о разведении лошадей, поскольку давал следующие советы:

В этот, стало быть, срок, пока молодо стадо и бодро, Пустишь быков. Скотину знакомь с Венерой весною Ранней, кровь обновляй, молодых примешивай к старым<sup>3</sup>.

О важной роли лошадей в древнем обществе свидетельствуют и древние наскальные изображения на меловых холмах Англии.

Мифы всех этих народов говорят о том, как люди постепенно постигали законы природы, и о том, что разведение культурных растений и домашних животных сыграло большую роль в развитии древних цивилизаций. Мифы служили своего рода поэтическим изложением знаний, совмещая в себе элементы первых научных представлений, исторического повествования и творческого начала. Они не только давали цельное представление об окружающем мире, но и как бы соединяли неким мостом уже известное и еще неизведанное. Однако по мере развития цивилизации появились ученые,

вро-

38 де Аристотеля, которые стали отделять вымысел от фактов, вследствие чего наука все более удалялась от суеверий, фантазии и заблуждений. Первые объяснения механизма наследственности нельзя назвать научными, но они по крайней мере говорили о том, что такой механизм существует и что человеку, при должном старании, вполне по силам его понять.

### Научные теории наследственности

Сходство детей и их родителей отмечается всеми. Древние люди считали, что похожие люди имеют общих предков, и поэтому особое внимание уделяли родству. Помимо того что родственные связи скрепляли древнее общество, они породили представление о том, что наследственные признаки передаются «по крови», что существует так называемое кровное родство. В мифах и легендах отражено убеждение древних в том, что черты характера и поведения определяются наследственностью; длинные перечисления в Ветхом Завете, кто кого «родил», призваны утвердить положение человека в мире посредством его связей со своими предками. Влиянию окружения и внешней среды придавалось меньшее значение; предполагалось, что незнакомые люди, имеющие общих предков, гораздо ближе друг другу, чем проживающие по соседству, но не связанные узами родства. Индейцы Северной Америки среди всех ритуалов превыше всего почитали обычай кровного братства, когда неродные друг другу люди смешивали свою кровь.

Родство всегда предоставляло обществу возможность не только социального устройства, но и

39

временной стабильности, распределения отдельных представителей человечества по родам и семьям:

Основной единицей древнего еврейского общества было домашнее хозяйство («бет»). Определенное количество хозяйств образовывало род («мишпаха»); несколько родов составляли племя («шебет»); двенадцать племен вместе считались народом («ам»). Все эти единицы считались продолжением семьи, и всякий член общества был связан с остальными членами узами родства<sup>4</sup>.

Зная свое место в родовой иерархии, люди получали представление об

общественном порядке. Признавая наследование физических, психических и поведенческих признаков, люди признают связь прошлого, настоящего и будущего. Такая связь придавала смысл существованию общества и индивида, предполагая наличие некой высшей цели помимо благосостояния в настоящий момент и предлагая единственное средство обрести нечто вроде бессмертия в бренном мире.

Помимо этого, понятие о родстве оправдывало существование социальных классов, необходимых для поддержания стабильности древнего общества. Если потомки наследуют черты характера своих предков, то вполне логично, что дети правителей обязаны стать тоже правителями, а члены других социальных групп не должны выходить из границ своего класса. Согласно таким представлениям, дети мудрецов отличались сообразительностью, а дети ремесленников наследовали от своих родителей разнообразные таланты и склонности к занятию тем или иным видом деятельности. Дети же слуг якобы подходили для того, чтобы и дальше прислуживать своим хозяевам (подобные теории не перестают обсуждать до сих пор). Среди древних евреев священ-

40

никами были представители рода Левитов; точно так же роли шаманов среди сибирских народностей или жрецов в Древней Греции также передавались по наследству, а дети знатных и богатых повсеместно наследовали власть и богатство. В Индии представление о родстве привело к появлению жесткой кастовой системы; на Ближнем Востоке и в Северной Америке наследовалось положение раба; по всему миру по наследству передавались титулы царей, королей и императоров. Людям казалось, что общество, в котором все роли передаются по наследству, следует модели природы.

Рождение тяжелобольного ребенка, не поддающегося излечению, всегда представляло собой потрясение для всей семьи. Древнейшие индийские тексты — Веды (ок. 2500 г. до н. э.) и Сутры (500— 200 г. до н. э.) — свидетельствуют о том, что древним индусам было известно о некоторых заболеваниях, передаваемых по наследству. Например, там дается совет молодому человеку внимательно изучить родословную невесты и удостовериться в том, что, как говорится в «Астангасамграхе», «у нее нет болезни, которая передается по наследству, и что ее семья лишена таких болезней». Отсюда следует, что составители текстов знали о некоторых заболеваниях, которые могут «перескакивать» через поколения и от внешне здоровых женщин скрыто передаваться детям или даже внукам. Правда, в текстах не сказано, какие именно заболевания передаются по наследству, что не удивительно: ведь семьи могут разрушить как наследуемые, так и заразные болезни. Тем не менее свод законов Ману советует отказываться от невест, в семье которых были случаи заболевания проказой и эпилепсией (наряду с рас-

41

стройством пищеварения, чахоткой и даже геморроем). Предрасположенность к хорошим поступкам и доброму нраву также считалась передаваемой по наследству, поскольку молодым людям советовали подыскивать невесту из добропорядочной семьи с хорошей репутацией.

Считалось, что по наследству могут передаваться даже проклятия. Из сочинений древнегреческих драматургов Эсхила и Софокла широко известен миф о гибели рода Атрея, убившего детей Фиеста. Еврейский Бог

наказывал всех вплоть до третьего и четвертого поколения. Христианство переняло такое убеждение о наследственной передаче вины в виде доктрины о первородном грехе, согласно которой все потомки Адама виновны в том, что человек ослушался Бога.

По крайней мере одна из наследственных болезней, а именно хорей Гентингтона, породила представление, что способность к колдовству и занятию черной магией также передается по наследству. В ходе этой болезни физическое состояние человека постепенно ухудшается, он испытывает непроизвольное сокращение мышц, теряет память, порой демонстрирует склонность к насилию. Болезнь проявляется только в среднем возрасте, обычно уже после того, как человек завел семью и детей, передав им это заболевание. Пожалуй, самая известная жертва хорей Гентингтона — известный певец и сочинитель песен Вуди Гатри, умерший в 1967 году. Его жена и сын Арло (по всей видимости, он не унаследовал заболевание) сделали все возможное, чтобы привлечь внимание общественности к этой болезни и способствовать поискам средств ее излечения.

42

Известен пример того, как хорей Гентингтона передавалась на протяжении 350 лет в одной семье, эмигрировавшей из английского города Бьюрес в графстве Саффолк в американский город Уотертаун в штате Массачусетс. Обитатели пуританского Массачусетса (как и их собратья в Англии) относились ко всему чужому крайне подозрительно и видели во всем признаки колдовства. Они старались соблюдать все предписания Библии и преследовали ведьм, вплоть до их казни. Известный пастор Коттон Мэтер утверждал, что, когда Христос мучился на кресте, ведьмы смеялись над Ним и передразнивали Его движения. Сокращения мышц больных хореей женщин напоминали такие движения, поэтому Мэтер сделал вывод, что их предки были теми самыми ведьмами, высмеивавшими распятого Христа, за что и заслужили вечное проклятие. Одна из эмигранток вернулась в Англию, где ее повесили по обвинению в колдовстве. Другую женщину, по имени Элинор Кнап, в 1653 году выставили на всеобщее обозрение в тюрьме Коннектикута, чтобы собравшаяся толпа убедилась, что она действительно «ведьма», а потом тоже казнили. В 1671 году Мэтер потребовал казни ее дочери, по прозвищу Гротонская Ведьма. В 1692 году согласно закону штата Коннектикут о ведьмах судили Мэри Стэплз, сестру Элиноры Кнап, а также дочь и внучку Стэплз. Суд постановил, что «умирающая ведьма оставляет наследниц для продолжения колдовства». И хотя женщин оправдали, несмотря на многочисленные обвинения со стороны недоброжелателей, даже в наши дни находятся люди, поддерживающие взгляды достопочтенного Коттона Мэтера.

43

### Откуда берутся дети?

Огромная роль наследственности для общества не только с физиологической, но и с культурной точек зрения, а также заинтересованность в здоровом потомстве заставили человечество задуматься, каким же образом происходит размножение. Отсюда оставался только один шаг к идее контроля над этим процессом. Зная, как размножаются растения, древние люди предположили, что мужчина помещает внутрь женщины свое «семя». Древние египтяне, например,

понимали этот процесс лишь частично, для них основная его часть оставалась скорее чудом, нежели биологическим явлением. Это чудо они приписывали богу солнца Ра, который якобы сам (но тем не менее в облике фараона) оплодотворял жену фараона и порождал царских преемников, которые таким образом обретали божественное происхождение. Египетский царь Ахенатон (Эхнатон, 1379—1351 до н. э.) воспел могущество бога в своем «Гимне солнцу»:

Ты тот, кто порождает ребенка в женщине,  
Кто производит семя в мужчине,  
Кто дает жизнь сыну в теле его матери,  
Кто утешает его, чтобы он не плакал,  
Лелеет его еще во чреве,  
Кто дарит дыхание, оживляющее все,  
что он ни сотворит.

По всей видимости, более или менее последовательное учение о размножении разработали древние греки. К тому времени, когда Гомер написал «Илиаду», греки уже понимали, что физические признаки и черты характера передаются по наслед-

44

ству, и поэтому особое внимание уделяли родословной героев. Правда, Гомер перечисляет только предков-мужчин, а о предках-женщинах не говорит ни слова. И это понятно, ведь великий поэт творил в патриархальную эпоху, когда превыше всего ценились сила и храбрость. Однако вполне логично предположить, что на заре своей цивилизации древние греки и впрямь полагали, будто наследование идет только по линии мужчин; никаких упоминаний о том, что герои походят на своих матерей, мы не встречаем. «Благородный дух отца // Сияет в природе сына», — писал Пиндар в 446 году до н. э., на что его современник Эврипид ответил следующим образом: «Благородный отец порождает благородного сына; Сын простолюдина подобен своему отцу». Скорее всего, мысль, что только мужчины передают свои признаки потомству, выводилась из того факта, что во время сношения выделяют семя только мужчины.

Врач Алкмеон Кротонский, живший в VI веке до н. э., первым предположил, что матери также передают нечто своим детям, поэтому те походят не только на отцов, но и на матерей. Он пришел к выводу, что женщины тоже производят семя, которое остается внутри организма и потому невидимо. (Такие же теории высказывали и древнеиндийские мудрецы.) Алкмеон полагал, что эта жидкость порождается головным мозгом, откуда стекает в гениталии. Другой же древнегреческий врач, Гиппон Регийский, решил, что семя производится в спинном мозге.

Позже многие греческие философы, в том числе Левкипп, Анаксагор и Демокрит, заметили, что по наследству передаются признаки практически

45

всех частей тела. Следовательно, говорили они, семя должно истекать из каждой части тела и каждого органа, а затем к моменту совокупления доставляться кровью в половые органы. Платон (429—347 до н. э.) согласился с этими выводами, и позже эта теория, известная под названием «пангенезис», оставалась общепризнанной на протяжении многих столетий. (В XIX веке Чарльз Дарвин придерживался похожих взглядов, что помешало ему подвести генетическое обоснование под свою теорию эволюции.) Гиппократ (460-357 до н. э.) не сомневался в теории пангенезиса, хотя полагал, что наследственные признаки порождаются четырьмя жидкостями

тела — кровью, флегмой, черной желчью и желтой желчью — и что семя вытекает как из органов, так и из этих жидкостей. Анаксагор же утверждал, что женщины не производят семени и что в семени мужчин содержатся полностью сформированные крошечные зародыши — гомункулы. Эта теория также дожила до XIX столетия.

Великий философ Аристотель (384-322 до н. э.), обладавший уникальным даром находить слабые места в любой теории, постарался внести ясность и в теорию наследственности. Он соглашался с тем, что женщины не производят семени, но, поскольку их признаки наследуются, теория гомункулов, по его мнению, также неверна. Что же касается пангенезиса, то он привел несколько фактов, не подтверждающих эту теорию. Например, у воина, который потерял руку в сражении, рождается ребенок с двумя руками; ранняя седина также может передаваться по наследству, хотя в момент зачатия у родителей могли быть нормальные волосы; такие признаки, как голос, осанка или походка, тоже

46

передаются по наследству; некоторые признаки могут проявляться через поколение, так что ребенок походит не на родителей, а на деда с бабкой. И в самом деле, иногда дети походят на своих далеких предков, которые не могли передать им свое семя непосредственно.

Отказавшись от теории пангенезиса, Аристотель предположил, что семя порождается кровью. Так как женщины не производят семени, то, по его мнению, их наследственное вещество содержится в менструальной крови. Но слово «вещество» не совсем подходит для описания механизма наследственности. Аристотель пришел к выводу, что семя передает не вещественную субстанцию, не материю, а своего рода нематериальную информацию — *способность к форме*, — которая определяет *возможность* проявления у эмбриона тех или иных признаков, но не сами признаки. Эта теория, сформулированная более двух тысяч лет назад, удивительно созвучна с современной генетической теорией.

Аристотель задумывался, каким образом эта информация передается зародышу и почему тот или иной орган занимает строго определенное место в теле. По его мнению, первым формируется сердце, в котором уже находится душа, то есть сила, организующая процесс развития зародыша. Он предположил, что дети походят на родителей, если развитие в утробе матери протекает нормально, но если в ходе соединения семени и менструальной крови что-то нарушается, то сходство может и уменьшиться.

Аристотель разделял распространенное в Греции представление, что приобретенные признаки наследуются, а, например, шрам или увечье могут отразиться на детях. Он утверждал, что это бывает очень

47

редко и что его теория о передаче возможных, а не действительных признаков объясняет, почему такой тип наследственности встречается нечасто. В качестве примера наследования приобретенных признаков Аристотель приводил случай с человеком, «которому нанесли клеймо на руку и у которого родился ребенок с пятном в виде той же буквы, хотя и не таким четким». Теория о наследовании приобретенных признаков пользовалась большой популярностью вплоть до недавнего времени, и ее сторонники не уставали предлагать все более изощренные доказательства.

Идеи Аристотеля определили развитие научной мысли на многие века после заката древнегреческой и римской цивилизаций. В III веке до н. э. были открыты яичники, которые, что вполне логично, сравнили с мужскими

яичками. Но, хотя древнегреческие врачи и философы сделали огромный вклад в развитие научных представлений о наследственности, широкая публика почти ничего не знала об их теориях, и потому в народе продолжали возникать разнообразные предположения о природе наследственности. Так, предполагалось, что дети походят на того, кого их родители видели в момент зачатия, или что их внешний облик зависит от смены настроения родителей.

После падения Рима научные труды греков и римлян были преданы забвению, о них знала лишь небольшая горстка образованных людей. В Средние века научное наследие античности сохранялось в арабском мире, где с ним познакомилась такая выдающаяся мыслители, как врач и философ Ибн Сина (Авиценна, 980-1037) и философ Ибн Рушд (Аверроэс, ум. 1198). После того как арабы вытес-

48

нили из Испании, их труды были переведены на латинский язык, оказалось, что греческие теории о наследственности не во всем согласуются с христианской философией. (Папа Григорий IX разрешил переписывать и изучать труды Аристотеля только в 1251 году.) Ученые-теологи попытались примирить религиозное и научное мышление, но эмпиризм Аристотеля и христианская вера оказались настолько несовместимыми, что уже к XIII веку проявилось столь знакомое нам отчуждение науки от религии. Выдающийся средневековый натуралист Альберт Великий (ок. 1200—1280) придерживался теории пангенезиса Гиппократ, но не верил в то, что женщины производят семя. Его современник Фома Аквинский верил, что дети походят только на отцов, а если некоторые из них и походят больше на матерей, то это отклонение. Эти ученые оставались христианами, но отказывались принимать догмы, не подтвержденные экспериментами. Роджер Бэкон (ок. 1214—1249), который соглашался с теорией пангенезиса, предполагая, что семя производится из излишка питательных веществ, был непреклонен в отношении независимости науки от церковного учения, за что подвергался критике и гонениям. Позже Леонардо да Винчи (1452—1519) принял теорию Аристотеля, утверждая, что мать и отец в равной степени передают детям свои признаки. Швейцарский алхимик Парацельс (1493—1541) вновь попытался объединить науку с религией и философией и разработал свою версию пангенезиса, основываясь во многом на трудах Гиппократ.

К XVI веку образованные миряне вроде Мишеля де Монтеня (1533—1592), автора многочисленных очерков, уже имели представление о класси-

49

ческих теориях наследственности и интересовались поставленными в них вопросами. Пытаясь понять, каким же образом он унаследовал камни в почках от своего отца, Монтень написал очерк «О сходстве детей с родителями», в котором заметил, что его отец не страдал от этой болезни до 67 лет и что он сам родился за 25 лет до его заболевания. Где же, задается он вопросом, все эти годы пряталась склонность к недугу? Если отец был здоровым, то как же его семя, от которого родился сын, оказало на сына такое решающее воздействие? И почему Монтень единственный среди многочисленных братьев и сестер страдает от камней? Вслед за Аристотелем Монтень сомневается в истинности теории пангенезиса, утверждая, что он должен был унаследовать не сами камни в почках, а *склонность* организма порождать столь неприятные явления.

В XVII столетии англичанин Уильям Гарвей пришел к выводу, что в

Генетика / Бартон Гуттман, Энтони Гриффитс, Дэвид Сузуки, Тара Куллис. — М.: ФАИР-ПРЕСС, 2004. — 448 с: ил.

матке у женщины должно образовываться нечто вроде яйца; для того чтобы родился ребенок, это яйцо должно быть оплодотворено мужским семенем. Вскоре благодаря англичанину Роберту Гуку и голландцу Антони ван Левенгуку в научную практику вошел микроскоп. Левенгук исследовал семя человека и животных под микроскопом и открыл сперматозоиды. Как и Анаксагор за 2 тысячи лет до него, Левенгук полагал, что в сперматозоидах сокрыты миниатюрные дети, которые постепенно растут в матке, пока не наступит пора рождаться. Однако Пьер Дионис предположил, что оплодотворять гипотетическое яйцо Гарвея должны все сперматозоиды, ведь природа вряд ли настолько расточительна, чтобы тратить миллионы сперматозоидов, содержащихся в каждой капле семени.

50

На протяжении XVIII века, когда искали порядок, смысл и законы во всем окружающем мире, на весьма интересный вопрос «откуда берутся дети?» обращали внимание десятки ученых. Так называемые «сперматисты» придерживались теории Левенгука и верили в то, что в каждом сперматозоиде содержится отдельный индивид (гомункул).

Итальянец Марчелло Мальпиги с этим не согласился; он стал родоначальником школы «овистов», предположив, что крохотный гомункул содержится в женском яйце (существование которого оставалось гипотетическим) и просто «пробуждается», когда в яйцо проникает сперматозоид. Соперничество между этими двумя школами мысли продолжалось на протяжении десятилетий.

Француз Мопертюи высказал предположение, что семенная жидкость каждого из родителей содержит «частицы», ответственные за тот или иной признак, и что эти частицы смешиваются между собой, прежде чем образовать зародыш. Такой зародыш походит сразу на обоих родителей. Избыток частиц порождает уродов (как нам сейчас известно, дети с синдромом Дауна имеют лишний генетический материал), впрочем, как и недостаток частиц. Далее Мопертюи предположил, что неиспользованные частицы остаются в организме и могут проявляться в последующих поколениях, что объясняет возможное сходство детей с дедушками или прадедушками.

Эта теория уже больше походит на генетическую теорию XX века, нежели на древние теории Гиппократ и Аристотеля. И наконец, в 1827 году Карл Эрнст фон Бэр открыл яйцеклетку у млекопитающих, проложив тем самым дорогу современной генетике.

### Глава 3. ЧТО ЖЕ ИМЕННО ПЕРЕДАЕТСЯ ПО НАСЛЕДСТВУ?

Что скрывается за высказыванием «Организм наследует те или иные признаки»? Возьмем для примера семью, в которой у матери ярко-рыжие волосы и зеленые глаза, тогда как у отца черные волосы и карие глаза. У одного из их сыновей ярко-рыжие волосы, у другого рыжевато-коричневые, а глаза у них карие или светловато-коричневые. У обоих родителей мочки ушей выделяются отчетливо, но у одного из сыновей мочки ушей плотно прижаты к щекам. И мать, и отец выше среднего роста, их дети также довольно высокие для своего возраста. Дети, очевидно, унаследовали признаки от своих родителей, хотя иногда встречаются и необычные, например форма мочек ушей. Но перед тем как начать рассуждать о наследственности, нужно выяснить, что же такое, собственно, признаки.

Цвет во всех растительных и животных организмах определяют химические вещества — *пигменты*. Пигмент поглощает определенную часть спектра и отражает другую его часть; мы воспринимаем эти участки спектра отраженного света как цвета, тогда как весь спектр кажется нам белым. Черная, бурая или рыжая окраска всегда зависит от пигментов.

52

Однако некоторые цвета, например голубой цвет радужной оболочки глаз или переливчатая окраска крыльев птиц, возникают не из-за пигментов, а в результате отражения и преломления света в других составляющих организма.

Что можно сказать о росте? Рост определяется многими факторами, в том числе и действием таких химических веществ, как гормоны, среди которых особая роль принадлежит *гормону роста*. Перейдем теперь к ушным мочкам. Мы пока не знаем, что определяет форму мочек, но кое-что можно понять, зная, что кожа — это ткань, состоящая из множества клеток, и что ее форма зависит от того, как эти клетки растут и соединяются друг с другом. Итак, мы можем выделить то, что объединяет все эти признаки, а именно наличие особых химических структур: пигментов, гормонов и клеток, состоящих из множества химических веществ. Дети наследуют признаки своих родителей, потому что они получают своего рода «инструкции» от родителей — инструкции, согласно которым в их организмах производятся особые пигменты, вырабатывается определенное количество гормона роста; инструкции, которые заставляют их кожу и мышечную ткань принимать те или иные формы, похожие на формы тела родителей.

Передача признаков по наследству сводится к передаче инструкций по производству особых химических веществ и соединений.

Из приведенного определения уже можно понять общее направление современной генетики, хотя мы еще далеки от понимания того, как образуются сложные биологические структуры. Современная генети-

53

ка стремится узнать, как факторы наследственности, называемые *генами*, определяют производство определенных пигментов, гормонов или тканей. Понять это можно, только ознакомившись с основными биологическими структурами.

#### Строение клеток

Как телескоп революционным образом преобразил астрономию, так и Генетика / Бартон Гуттман, Энтони Гриффитс, Дэвид Сузуки, Тара Куллис. — М.: ФАИР-ПРЕСС, 2004. — 448 с: ил.

микроскоп помог людям понять, из чего состоят живые организмы. Можно представить, какое удивление и изумление отразилось на лицах ученых, когда они впервые увидели мельчайшие живые существа в капле воды или в кусочке почвы. Левенгук оставил описания «миниатюрных зверьков», содержащихся в сперме и крови, которые казались ему живыми существами. В 1665 году Роберт Гук исследовал с помощью микроскопа тонкий срез пробки, через который проходил свет, и заметил повторяющиеся ряды мелких клеточек. Он так и назвал их — *клетки*, хотя на самом деле это были лишь оболочки давно умерших клеток. Вскоре и другие исследователи обнаружили, что все растения и животные состоят из похожих «кирпичиков» самых разных форм и размеров. Позже оказалось, что эти клетки в свою очередь содержат в себе еще более мелкие структуры, необходимые для их жизнедеятельности.

В 1839 году ботаник Маттиас Якоб Шлейден и зоолог Теодор Шванн высказали гипотезу об универсальности клеточного строения. Они пришли к мнению, что все живые организмы развиваются из одной-единственной клетки и что многоклеточные

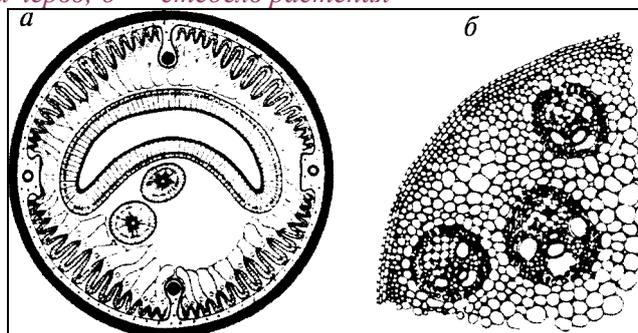
54

организмы образуются в результате деления клеток. Одно из важнейших положений современной биологии гласит, что все организмы представляют собой либо одну клетку, либо комплекс клеток и что клетка — это основная биологическая единица, окруженная мембраной, которая отделяет ее внутреннюю среду от внешней среды. Таким образом, клетка — это мельчайшая единица живой материи, и все *живое*, по определению, обязательно состоит из клеток.

На рис. 3.1 в увеличении показаны два поперечных среза — срез небольшого червя и стебля растения. Легко заметить, что обе структуры состоят из маленьких «кирпичиков»-клеток, плотно прижатых друг к другу. В одном и том же организме бывают разные клетки, которые образуют разные виды *тканей*, такие как эпидермис (кожа или поверхностный слой), мышцы животных или древесина растений. Каждая ткань состоит из особого типа клеток, но для всех клеток характерно наличие оболочки,

**Рис. 3.1. На тонких срезах под микроскопом видно, что сложные организмы состоят из многочисленных клеток:**

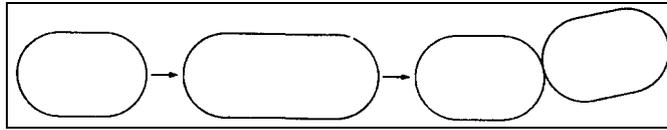
*а — небольшой червь; б — стебель растения*



55

придающей им форму, и *ядра* — округлого образования, обычно располагающегося в центре клетки (или у одной из сторон во многих растительных клетках). От окружающей среды содержимое клетки отделено очень тонкой *мембраной*, которая удерживает вместе ее компоненты и через которую поступают или выделяются различные химические вещества. Клетка обладает способностью делиться, то есть размножаться. Для этого ей

требуются благоприятная среда с питательными веществами, такими, например, как жидкости нашего тела, сок корней растений или искусственная смесь в лабораторной чашке. Каждая клетка вбирает в себя питательные вещества из окружающей среды и строит из них внутри себя различные структуры, увеличиваясь в размерах. Затем она делится на две клетки:

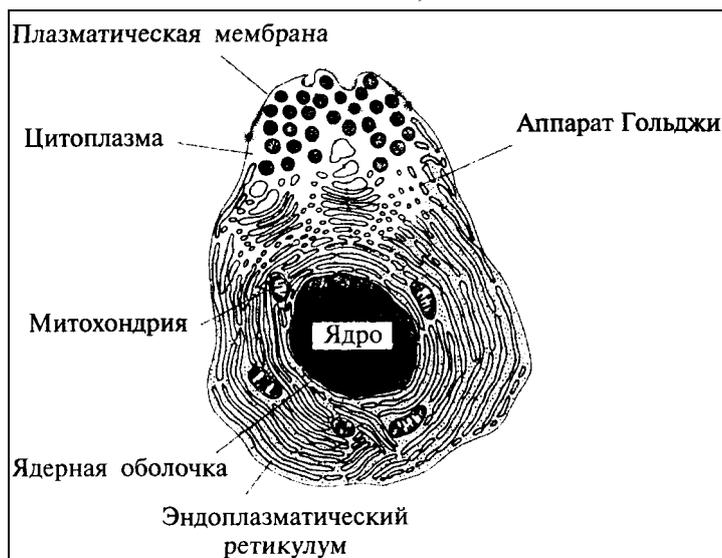


В зависимости от строения клеток все организмы делятся на две большие группы. *Прокариоты* — в основном это бактерии — очень малы и не имеют ядра (см. ниже). *Эукариоты*, к которым относятся растения, животные и многие одноклеточные организмы, такие как амёбы и синезеленые водоросли, обладают ядром.

Остановимся пока на строении клеток эукариот. Современные микроскопы, особенно электронные, помогли установить, что в большинстве клеток содержатся различные внутренние структуры, ко-

торые называются *органеллами* (рис. 3.2). Самой заметной органеллой часто бывает ядро — центральная структура, ограниченная мембраной. Ядро особенно важно для генетики, так как в нем имеются *хромосомы*, содержащие наследственный материал. В клетке есть также многочисленные вытянутые тельца, которые называются *митохондриями*; они получают энергию из молекул пищи, таких как сахар (глюкоза), и накапливают их в химической форме, после чего клетка уже может использовать эту энергию. Во многих растительных клетках имеются ярко-зеленые *хлоропласты*, усваивающие энергию солнечного света и накапливающие ее также в химической форме. Обе эти разновидности органелл состоят в основном из мембран, то есть тонких пла-

**Рис. 3.2. Строение клетки эукариотических организмов (растений и животных)**



57

стин. Мембранами ограничены и другие структуры, которые обычно можно увидеть в клетке, — *вакуоли*, то есть полости, где хранятся различные материалы, необходимые для тех или иных нужд. Во многих

клетках имеется разветвленная система мембран, называемая *эндоплазматической сетью*, в которой синтезируются белки и другие материалы, после чего они доставляются в нужное место клетки; некоторые вещества подготавливаются здесь к выделению из клетки.

Кроме многоклеточных организмов, таких как многоклеточные растения и животные (состоят из многих клеток), в природе есть и многочисленные одноклеточные и колониальные организмы, состоящие из скопления похожих клеток. К таким организмам принадлежат синезеленые водоросли; некоторые из них имеют хлоропласты необычной формы и ярких цветов. Другие организмы, так называемые *простейшие*, передвигаются в водоемах посредством крошечных отростков, которые называются *ресничками* или *жгутиками*. К простейшим относятся и бесформенные амебы, которые передвигаются, образуя выпячивания оболочки — отростки, называемые *ложноножками*.

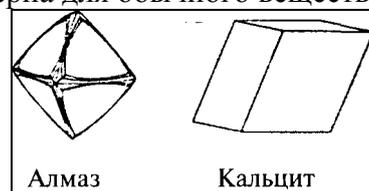
Самые мелкие организмы — бактерии; они могут быть в десятки или сотни раз меньше обычных больших клеток (и как следствие их объем в тысячи или миллионы раз меньше объема клеток-эукариот). Но это полноценные клетки, с четкими границами и постоянной формой. В них нет ядра, потому одна или несколько хромосом, содержащих наследственный материал, находятся непосредственно в цитоплазме, то есть во внутриклеточной жидкости.

58

Все составные части клеток, которые можно видеть под микроскопом, состоят из более мелких химических структур, от которых зависит природа наследственности. Чтобы получить некоторое представление об этих структурах, нам потребуются только самые общие сведения из курса химии, а именно то, что все вещества состоят из атомов, которые объединяются в молекулы, и что формула вещества отражает состав его молекул. Например, формула воды —  $H_2O$ , поскольку каждая ее молекула состоит из двух атомов водорода (H), связанных с одним атомом кислорода (O). Следует также вспомнить, что атомы каждого элемента имеют определенную массу. Масса атома водорода равна единице, углерода — 12 единицам, а железа — 55,85. Масса молекулы равна сумме масс, составляющих эту молекулу атомов.

## Молекулярная структура

Рассмотрим для начала два объекта — алмаз и кальцит, структура которых довольно характерна для обычного вещества:



В природе часто встречаются вещества подобного рода. Мы видим, что они имеют упорядоченную форму, и этому есть свои причины, что станет ясно

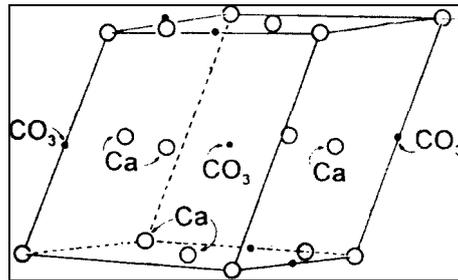
59

при делении вещества на все более мелкие части. Отложим в сторону алмаз (наш бюджет не позволит проводить с ним эксперименты) и начнем дробить кальцит при помощи долота и молотка. Он распадется на мелкие куски, но — что самое интересное — эти куски будут повторять структуру

большого куска. Не обращая внимания на размеры, можно заметить, что углы между гранями и плоскостями остаются постоянными. Раздробив минерал на мельчайшие частички и рассмотрев их под микроскопом, мы увидим все ту же, уже известную нам форму. Оказывается, такое строение имеют даже мельчайшие частички вещества.

Химики, которые называют кальцит карбонатом кальция, скажут, что его структура состоит из карбонатной группы ( $\text{CO}_3$ , в которой атом углерода соединен с тремя атомами кислорода) и одного атома кальция. Физические наблюдения показывают, что многочисленные карбонатные группы и атомы кальция расположены в пространстве под теми же углами, что и грани большого кристалла кальцита.

Таким образом, видимая структура материала повторяет кристаллическую структуру. Это та же структура, только во много раз увеличенная.



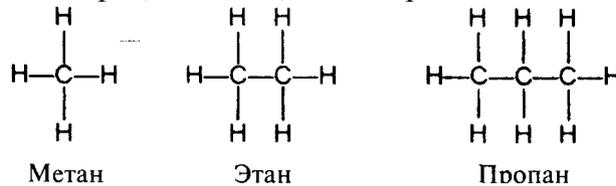
60

Физические свойства вещества на макроскопическом уровне отображают закономерности на микроскопическом уровне.

Структура биологического материала также определяется его молекулярным строением. Многие биологические структуры походят на кристаллы, и под микроскопом видны их красивые, четкие формы. Мы уже видели, как упорядочены клетки внутри организма. Такое расположение зависит от структуры материалов, из которых они состоят.

Клетки и ткани всех организмов состоят из одних и тех же веществ. Прежде всего, это *вода*. На долю воды приходится около 70—90% всех биологических веществ, и потому физические и химические свойства воды во многом определяют свойства биологического материала. В воде растворены соли таких элементов, как натрий, калий, кальций, магний и хлор. Оставшаяся доля приходится на *органические вещества*, которые состоят из атомов углерода (C), связанных с атомами водорода, кислорода, азота (N) и иногда серы (S) и фосфора (P).

Самые простые органические молекулы, которые можно встретить в природном газе или в нефти, — метан, этан и пропан.



Они называются углеводородами, поскольку состоят из атомов углерода и водорода. Эти атомы можно изобразить в виде крошечных шариков, соеди-

61

ненных между собой *химическими связями*. При химической связи два атома делят между собой пару электронов — по одному от каждого атома. На наших рисунках связь между двумя атомами изображена в виде линии.

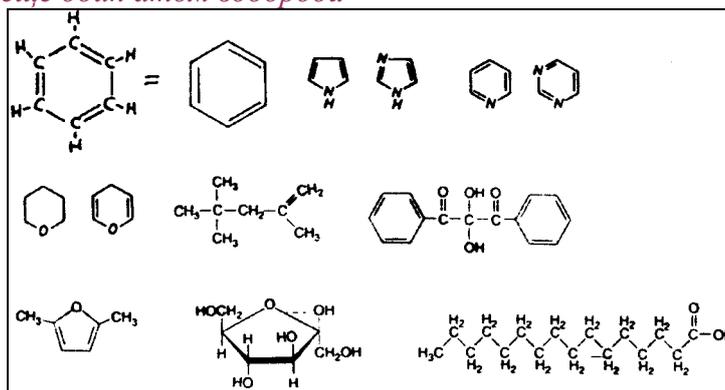
Каждый элемент характеризуется *валентностью*, или способностью образовывать определенное число химических связей. Валентность углерода равна четырем, поэтому каждый атом углерода может быть связан с четырьмя другими атомами; благодаря этому его свойству образуется большое число самых разных сочетаний атомов, что приводит к огромному разнообразию органических молекул (рис. 3.3). Две и три параллельные линии означают двойную и тройную связь соответственно. Связь посредством пары электронов называется *ковалентной*; она очень прочная, для ее разрыва требуется значительное количество энергии, потому органические молекулы довольно стабильны. Однако связи легко разрываются при сгорании (окислении), высвобождая большое количество энергии, поэтому углеводороды служат ценным видом топлива.

В самой простой органической молекуле метана атом углерода связан только с четырьмя атомами водорода. В другой молекуле атом углерода соединен одной связью с другим атомом углерода, образуя цепь С—С, на концах которой располагаются атомы водорода. Цепь С—С может достигать очень большой длины; молекулы воска, например, состоят из 30—36 атомов углерода. Цепь атомов углерода может также замыкаться в кольца различного размера. Но самое большое разнообразие получается от соединения атомов углерода с группами атомов других элементов. Например, гидроксильная группа ОН

62

**Рис. 3.3. Разнообразие органических молекул, основным элементом которых служат атомы углерода, как правило, соединенные в цепи.**

*Каждая линия между атомами соответствует связи, то есть общей паре электронов. Двойные и тройные линии обозначают двойные и тройные связи между атомами. Более сложные молекулы, особенно те, что имеют кольцевые структуры, обычно изображаются в виде линий, в местах соединения которых атомы углерода (часто с одним или двумя атомами водорода) не обозначаются. Поскольку валентность углерода равна четырем, каждый атом углерода должен иметь четыре связи; если показаны только три связи атома углерода, то с этим атомом должен быть связан еще один атом водорода*



(кислород, связанный с водородом), присоединенная к углеродной цепи, образует *спирт (алкоголь)*. Аминогруппа, состоящая из атома азота и двух атомов водорода (NH<sub>2</sub>), соединенная с углеродной цепью, образует *амин*. В более сложных группах атом кислорода связан с атомом углерода двойной связью (C=O), и одна из таких комбинаций, *карбоксильная группа* COOH, образует молекулу кислоты. (Кислотой называется любое химическое соединение,

63

образующее *ионы* водорода; вспомним, что ионами называются положительно и отрицательно заряженные атомы или группы атомов.)

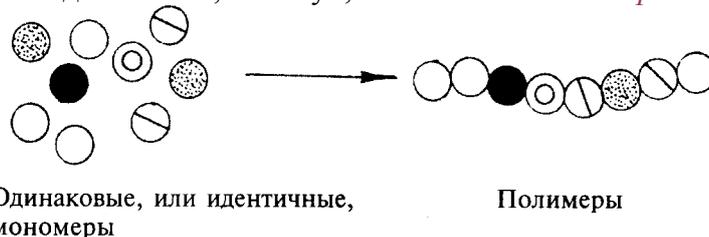
Комбинации всех видов этих групп с углеродными цепями различной длины и кольцами дает необычайно большое количество органических соединений, но в живых организмах часто встречаются лишь некоторые из них. Самые важные соединения — белки, нуклеиновые кислоты, углеводы и липиды.

*Липиды*, к которым относятся всем известные жиры и масла, состоят из длинных углеродных цепей — обычно из 16—18 атомов углерода. Мы прекрасно знакомы с их свойствами: ведь это те самые вещества, что оставляют несмываемые пятна на одежде. Все знают, что вода и масло не смешиваются. Вещества, которые смешиваются с водой, называются *гидрофильными* (буквально «любящими воду»), а вещества, которые, подобно маслу, не смешиваются с ней, называются *гидрофобными* («боящимися воды»). (Жирные, маслянистые пятна на одежде следует удалять при помощи сухих очистителей, в состав которых входят такие растворители как тетрахлорид углерода, или же при помощи растворителей, содержащих бензин, который также гидрофобен.) По существу, липиды можно определить как вещества, растворяющиеся только в гидрофобных растворителях.

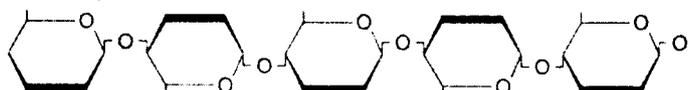
Другие важные биологические вещества отличаются гигантским размером своих молекул. Молекулярный вес небольших молекул, таких, как пропан, бензин или сахар (вроде глюкозы), не превышает двух сотен единиц. В отличие от них, белки, нуклеиновые кислоты и некоторые другие строительные материалы клеток образованы крупными молекулами — мак-

ромолекулами, потому что их молекулярный вес исчисляется тысячами единиц и более. В том, что строительные материалы клеток бывают столь большими, ничего необычного нет, ведь и мы при строительстве используем длинные стальные балки и перекрытия из фанеры и железобетона. Твердые части клеток также состоят из больших компонентов.

Но все эти макромолекулы имеют сравнительно несложную структуру. Они представляют собой *полимеры*, состоящие из повторяющихся одинаковых, или идентичных, молекул, называемых *мономерами*:

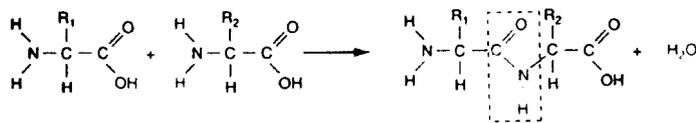


Например, углеводороды состоят из Сахаров, которые представляют собой небольшие органические молекулы с формулой вроде  $C_6H_{12}O_6$ . Сахара, представляющие наибольший интерес для нас, — такие, как глюкоза, галактоза и манноза — имеют сложную структуру. Они могут соединяться друг с другом, образуя длинные цепи, иногда даже с ответвлениями. Когда молекулы глюкозы соединяются специфическим образом (химики называют это бета 1:4 связью), то получается *целлюлоза*:



Целлюлоза — прочный волокнистый материал, из которого состоят стенки растительных клеток, и как следствие это основная составляющая древесины. Но если молекулы глюкозы соединяются иначе (альфа 1:4 связь, иногда с ветвями 1:6), то получаются крахмал и гликоген — основной запасной материал растений и животных. Другие сахара в различных соединениях образуют пектины и камеди, из которых состоит сочная мякоть плодов и других частей растений. Все эти полимеры, масса которых достигает нескольких тысяч единиц, называются *полисахаридами*, а составляющие их мономеры (сахара) — *моносахаридами*. Другие полимеры также носят названия, начинающиеся на приставку «поли-», что значит «много».

Одни из самых важных полимеров, *белки*, состоят из длинных цепей мономеров — *аминокислот*. Аминокислоты названы так, потому что содержат аминогруппу (NH<sub>2</sub>) и группу органической кислоты (COOH). Две аминокислоты сцепляются посредством соединения карбоксильной группы одной с аминогруппой другой и выделением молекулы воды:



Пептидная  
связь

Образовавшаяся молекула (*дипептид*) на одном конце по-прежнему имеет аминогруппу, а на другом — кислотную группу, поэтому к ней могут присоединяться другие аминокислоты. Три аминокисло-

66

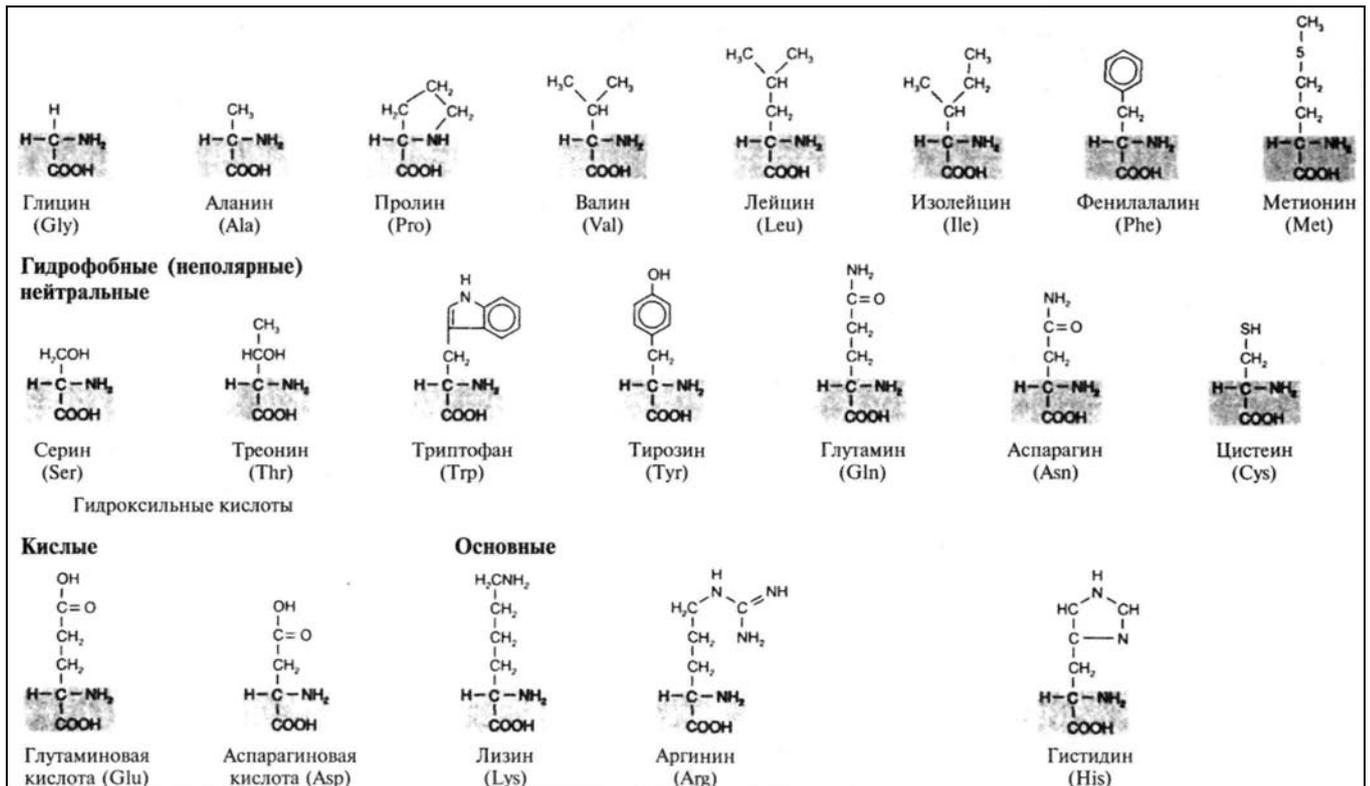
ты образуют *трипептид*, и так далее; молекула из многих аминокислот называется *полипептидом*, что, собственно говоря, и есть белок. В типичном белке в одну длинную цепь соединены 200—300 аминокислот. (Когда аминокислота утрачивает аминогруппу и кислотную группу, встраиваясь в цепь, она называется *остатком* аминокислоты.) Поскольку у средней аминокислоты молекулярный вес равен приблизительно 100 единицам, то цепь в 300 аминокислот, или средний белок, имеет атомный вес около 3000 единиц.

Природные белки образуются из 20 видов аминокислот, отличающихся только структурой своей боковой цепи (табл. 3.1). Аминокислоты могут соединяться в любой последовательности, поэтому клетки способны производить огромное количество видов белков. Их предполагаемое разнообразие выходит за рамки человеческого представления. Если имеется 20 видов аминокислот, то 2 аминокислоты — 400 видов дипептидов (с двумя остатками). Трипептидов уже будет 8 тысяч видов, тетрапептидов — 160 тысяч, а цепей из 300 аминокислот — 20<sup>300</sup> видов. Такое огромное число невозможно себе представить. Все белки, когда либо производившиеся земными организмами, составляют лишь небольшую часть возможного разнообразия.

Каждый вид белка отличается уникальной последовательностью аминокислот. Например, у человека молекула гемоглобина, входящего в состав красных кровяных телец — эритроцитов, переносит кислород с кровью. Она начинается с последовательности Val-His-Leu-Thr-Pro-Glu-Glu-Lys-Ser—Ala—Val—Thr—Ala (буквенные сокращения означают ту или иную аминокислоту). У обычного

67

**Таблица 3.1. МОНОМЕРЫ БЕЛКОВ, АМИНОКИСЛОТЫ**



человека каждая молекула гемоглобина начинается именно с этой последовательности. В простейшем организме производится по меньшей мере около 2 тысяч различных белков, а в сложных организмах, например у человека, — порядка 30—50 тысяч. (Недавние исследования определили именно такой диапазон, хотя точное количество остается неизвестным.) Каждый белок имеет структуру, подходящую для выполнения различных функций, поскольку белки — это основные «рабочие лошади» организма. Они выполняют практически все функции, которые мы отождествляем с понятием «живой организм»:

- ◆ белки — это *ферменты*, которые убыстряют и контролируют все химические реакции в организме;
- ◆ белки образуют видимые структуры тела: кератины служат строительным материалом волос, кожи и перьев; коллагены входят в состав хрящей и костей;
- ◆ белки образуют волокна, которые сокращают и растягивают мышцы и другие подвижные образования, такие как реснички и жгутики;
- ◆ белки составляют важный класс *гормонов*, которые передают сигналы от одного вида клеток в организме другому виду клеток;
- ◆ белки образуют *рецепторы*, которые получают сигналы, соединяясь с другими молекулами; клетка получает сигналы от гормонов, если молекула гормона соединяется с одним из ее рецепторов; рецепторы, благодаря которым мы чувствуем вкус и запах, позволяют организму распознавать наличие небольших молекул во внешней среде и реагировать на них;

69

- ◆ белки переносят ионы и небольшие молекулы через клеточные мембраны, что необходимо для работы нашей нервной системы и таких органов, как почки;
- ◆ белки регулируют все виды процессов и следят за тем, чтобы они

происходили с нужной скоростью.

Понять, каким образом устроены клетки и как они работают, можно, только узнав подробнее о некоторых функциях белков.

## Рост и биосинтез

Одно из самых очевидных свойств живого организма — способность к росту. Рост любого организма, например человека, является результатом двух процессов: *роста* клеток и их *деления*. Человек, как и многие другие виды организмов, растет только до известного предела, по достижении которого размеры остаются более или менее неизменными. Однако все наши ткани постоянно обновляются, некоторые даже с очень большой скоростью; отдельные клетки организма также постоянно растут, на смену старым приходят новые. Очевидно, что организм растет за счет поступления питательных веществ, из которых он создает свои структуры. Как давно было известно, «человек есть то, что он ест». Часть молекул, поступающих в виде пищи, мы преобразуем в строительные вещества для наших клеток, а другие молекулы образуют отходы, такие как углекислый газ, вода и мочевина. Фотосинтезирующие организмы (зеленые растения) в свою очередь этими «отходами» питаются, производя из них

70

строительные вещества для своих клеток. Так или иначе, атомы из внешней среды становятся атомами растущего организма.

Рост — это химический процесс. При взаимодействии молекул одни связи атомов рвутся, а другие образуются. Происходят *химические реакции*, во время которых порядок расположения атомов меняется. Например, молекулы кислорода, содержащиеся в воздухе, при нагревании сталкиваются с атомами углерода в куске угля; объединяясь, они образуют углекислый газ ( $\text{CO}_2$ ). Это происходит всякий раз, когда уголь горит; при этом выделяется некоторое количество тепла, так как для образования новых связей между атомами угля и кислорода требуется меньше энергии, чем для поддержания их старых связей. Молекулы углекислого газа в свою очередь могут вступать в реакцию с молекулами воды, образуя угольную кислоту:  $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$ .

От подобных реакций и зависит жизнь, поскольку каждая клетка должна вбирать в себя атомы и молекулы из окружающей среды и преобразовывать их в необходимые для своего существования материалы, извлекая из них энергию. Например, в нашей крови всегда должна присутствовать глюкоза, потому что из этого сахара наши клетки черпают энергию; кроме того, они растут за счет получаемых из глюкозы атомов углерода, водорода и кислорода, объединяя их в сложные белки и другие макромолекулы.

Процесс, благодаря которому организм производит необходимые ему вещества, происходит внутри клеток и называется *биосинтезом*. Представьте, что клетка — это завод, который выпускает не машины и телевизоры, а такие же клетки. На заводе

71

продукцию собирают на конвейере, или сборочной линии. Сборка начинается с основной части, к которой первый работник добавляет некую небольшую деталь. Следующий за ним работник добавляет другую деталь и так далее, пока вся конструкция не окажется готовой. Сложная продукция, например автомобиль, собирается в нескольких цехах, на разных сборочных линиях; на последнем этапе готовые части автомобиля собирают в единое

целое.

Приблизительно так же строит себя живой организм. Совокупность всех химических изменений называется *метаболизмом*. Отдельная сборочная линия называется *путем метаболизма*, а молекулы, преобразуемые в ходе процесса, — *метаболитами*. На каждом пути к молекулам добавляются атомы, или они лишаются атомов, пока не получится конечный продукт. Метаболический путь может представлять собой последовательность реакций, например: 1) от атомов углерода в молекуле отделяются два атома водорода; 2) к атомам углерода добавляется молекула воды (H — к одному атому, OH — к другому); 3) из группы OH удаляется атом водорода и атом кислорода оказывается связанным с атомом углерода двойной связью; 4) к другому атому углерода добавляется группа NH<sub>2</sub>. Все изменения проходят отдельными мелкими шагами (таково свойство химических реакций); в каждой функционирующей клетке содержатся сотни или даже тысячи различных метаболитов.

Все пути метаболизма нацелены в основном на синтез мономеров и других сравнительно малых молекул клетки. (Некоторые метаболические пути предназначены для разборки молекул пищевых ве-

72

ществ для получения энергии, которая затем используется в биосинтезе и других процессах, но мы пока не будем затрагивать эту тему.) Есть свой путь для каждой из 20 аминокислот, из которых состоят белки; для каждого сахара, из которых состоят полисахариды; для каждого липида и т. д. Все конечные продукты этих путей затем встраиваются в такие сложные структуры, как белки или клеточные мембраны.

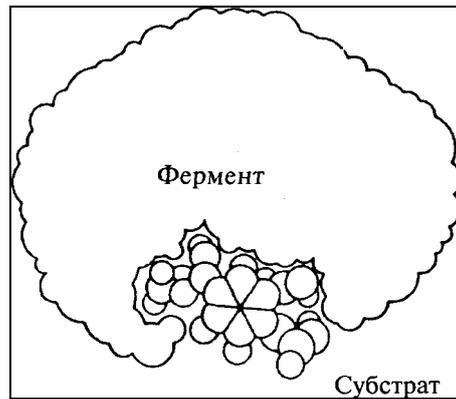
## Ферменты

Линию сборки на заводах обслуживают люди (хотя теперь их все чаще заменяют роботы). Кто же обслуживает пути метаболизма в организме? Каким образом происходят химические реакции, превращающие один метаболит в другой? Иногда для этого ничего дополнительного не требуется. Некоторые химические реакции происходят быстро и сами по себе, едва только необходимые вещества смешиваются между собой; для этого достаточно той энергии, с которой молекулы сталкиваются. Но организмы не могут полагаться на реакции, которые происходят сами по себе. Многие реакции просто не начнутся без дополнительной энергии, и клетки выработали механизм подачи энергии для таких реакций. Кроме того, многие реакции метаболизма происходят настолько медленно, что их обязательно нужно ускорять. Для этого и существуют *ферменты*. Фермент — это белок, взаимодействующий с некоторой молекулой — *субстратом*, заставляющий молекулу вступать в определенную химическую реакцию. Фермент может по очереди воздей-

73

ствовать на множество молекул, иногда до нескольких тысяч в секунду.

Каждый метаболит имеет определенную форму. Фермент, который взаимодействует с этим метаболитом, имеет углубление — *активный центр*; по своей форме углубление *комплементарно* форме метаболита, то есть соответствует ему, подобно тому как соединяются кусочки головоломки.



Дальнейшие действия зависят от природы фермента. Например, фермент А присоединяет гидроксильную группу к некоему метаболиту; фермент В разделяет этот метаболит на две части, а фермент С удаляет его аминокетильную группу. Каждый из этих ферментов может участвовать в различных путях метаболизма, ведь многие метаболиты преобразуются в различные конечные продукты.

Ферменты и есть те «работники», которые обслуживают линию сборки. Некоторые пути метаболизма действительно физически похожи на линию сборки, по которой молекулы переходят от одного фермента к другому. Однако многие процессы происходят

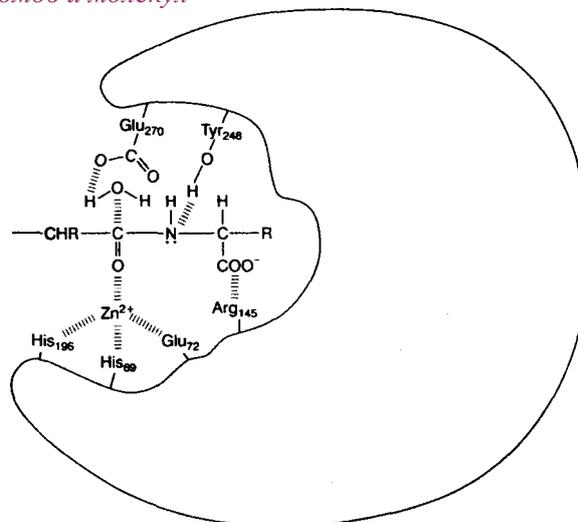
74

только потому, что ферменты и субстраты перемешаны внутри небольшого пространства клетки.

На рис. 3.4 показана структура одного из ферментов, в котором цепь аминокислот, образующая его первичную структуру, особым образом сложена и образует активный центр. На этом участке определенные остатки аминокислот расположены так,

**Рис. 3.4. Структура фермента карбоксипептидазы.**

На рисунке показано, как аминокислоты (обозначенные буквенными сокращениями с порядковыми номерами) образуют активный центр именно той формы, которая необходима для проведения определенной химической реакции. Этот пищеварительный фермент расщепляет белковые молекулы пищи. В реакции участвует ион цинка (Zn). Поперечными черточками обозначены взаимодействия атомов и молекул



75

чтобы их боковые цепи взаимодействовали с атомами субстрата и

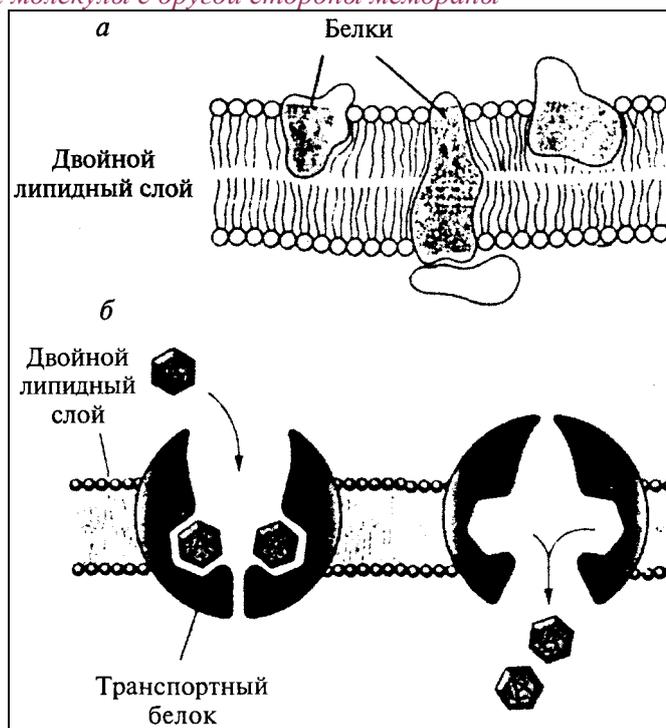
начинали нужные химические реакции. Фермент и субстрат часто сравнивают с замком и ключом, потому что они подходят друг к другу по форме, но не следует забывать и о том, что в ходе процесса их форма меняется. Ферменты — настолько прекрасные катализаторы, что могут ускорять реакции в тысячи раз, и отдельная молекула фермента может за секунду обработать несколько тысяч молекул субстрата. Важно, что клетка содержит множество молекул каждого вида метаболита, которые постоянно преобразуются в молекулы другого метаболита. Поэтому говорят, что в клетке содержится определенная концентрация того или иного вещества. Некоторые ферменты постоянно добавляют новые молекулы, а другие ферменты удаляют молекулы и посылают их по разным путям метаболизма.

Другие ферменты, или ферментообразные белки, транспортируют молекулы через клеточные мембраны. Мембраны представляют собой тонкий слой липидов и белков (рис. 3.5а), практически непроницаемый для большинства мелких молекул и ионов, однако транспортные белки могут доставлять молекулы внутрь клетки или выводить их наружу, а также перемещать их между разными отделами клетки. На рис. 3.5б показано, как может действовать один из видов транспортных белков. Белок, расположенный в липидном слое, образует канал. Внутри этого канала имеются участки определенной формы, которые, как и активный центр, могут присоединять к себе молекулы исключительно специфической формы. Когда молекула заходит в канал с одной стороны мембраны и присоединяет-

76

**Рис. 3.5:** а — клеточная мембрана представляет собой тонкий двойной слой молекул липидов с вкраплениями разного рода белков.

*Большинство молекул, неспособных растворяться в жире, не может пройти через этот липидный слой; б — через транспортные белки проходит узкий сквозной канал. Отдельные мелкие молекулы, или ионы, с одной стороны мембраны присоединяются к участкам этого канала, после чего белок меняет форму и выпускает эти молекулы с другой стороны мембраны*



ся к активному участку, белок сокращается и выталкивает молекулу через

канал с другой стороны мембраны. Некоторые транспортные белки используют энергию для того, чтобы накапливать одни

77

виды молекул внутри клетки и выводить другие наружу, регулируя таким образом состав внутриклеточной жидкости.

### Синтез полимеров

При первичных метаболических процессах синтезируются все аминокислоты, сахара, липиды и другие небольшие молекулы клетки, которые идут на образование таких макромолекул, как белки и полисахариды. После этого синтезировать простой полимер вроде целлюлозы не так уж сложно. Молекула целлюлозы состоит из множества молекул глюкозы, и один из ферментов соединяет их в одну большую цепь.

Синтез белков более сложный. Белки состоят из 20 аминокислот, которые могут соединяться в любом количестве и в любом порядке. Для каждого белка характерна определенная последовательность аминокислот. Любая клетка, например костного мозга, синтезирующая гемоглобин, должна получить «инструкции», в какой последовательности следует соединять аминокислоты. Другими словами, ей необходима *информация*. Именно благодаря информации мы делаем правильный выбор из множества возможных вариантов. Если нужно набрать телефонный номер друга или узнать высоту Эйфелевой башни, необходимо узнать верное число из всех возможных чисел. Точно так же информация о структуре белка определяет последовательность его аминокислот, например: Ser—Gly—Ala—Ala—Val—Glu—His—Val... и т. д. Отсюда следует вывод, что в организме должны быть какие-то носители инфор-

78

мации, причем в молекулярном виде. Если в организме человека производится около 50 тысяч видов белков, то в клетках человека должна находиться и «инструкция» по сборке этих белков.

Понятно, что этот информационный носитель и является наследственным материалом, так как именно его структура определяет все параметры организма. Каждый организм получает «инструкции» от своих родителей. Каждое поколение передает следующему «инструкции» по сборке специфических белков, а уже от них зависит и внешний вид потомства (окраска волос, рост, форма мочек ушей).

Наследственная информация определяет структуру всех белков организма.

Не будем забегать вперед и объяснять, каким образом передается эта информация и как устроены ее носители. Этому посвящена вся наша книга. Правда, в наши дни каждый знает, что наследственная информация заключена в ДНК — в молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты. Дезоксирибонуклеиновые кислоты — это еще один вид полимеров, отличающийся от белков и полисахаридов, и мы подробнее опишем их в гл. 7. Пока важно знать, что ДНК состоит из четырех видов мономеров, которые могут располагаться в любой последовательности. Эта последовательность передает информацию, необходимую для строительства белков. В конечном счете мы увидим, что *ген* — это отрезок ДНК, ответственный за производство отдельного вида белка. Кроме того, молекулы ДНК не только переносят информацию, но и воспроизводят себя. Таким образом копии молекул ДНК передаются каждой новой клетке и последующим поколениям

органи-  
79

мов. Это положение и составляет основу современного учения о наследственности.

### **Клетки как фабрики по самовоспроизводству и самообновлению**

Постараемся еще раз представить, как работает организм. Из окружающей среды он получает вещество-сырье и по различным путям метаболизма превращает его в молекулы своей структуры — делает из первичных продуктов мономеры, а затем и полимеры. Но что представляют собой полимеры? В большинстве случаев это те же ферменты, с помощью которых организм производит мономеры, а затем и полимеры. Идея ясна: организм состоит из структур, которые производят сами себя. Белки получают информацию о своем производстве от молекул нуклеиновых кислот, в основном от дезоксирибонуклеиновой кислоты, или ДНК. Полный набор ДНК образует *геном* клетки. В то же время геном — это физическая структура, содержащая все гены. Наследственная, или *генетическая, информация* определяет, как производить структуры жизни — катализаторы, да и сам геном. Как только клетка накапливает достаточно новых веществ и структур, она делится, после чего процесс начинается заново. Поэтому можно сказать, что клетка, эта фундаментальная единица жизни, представляет собой не что иное, как механизм, запрограммированный на самовоспроизводство.

Настало время рассмотреть подробности этого процесса.

## Глава 4. РЕВОЛЮЦИОННОЕ ОТКРЫТИЕ: ЗАКОНЫ МЕНДЕЛЯ

Тайна передачи признаков по наследству всегда привлекала людей. В I веке до н. э. древнеримский философ Лукреций заметил, что дети иногда походят на своих дедушек или прадедушек. Столетием спустя Плиний Старший писал: «Часто бывает так, что у здоровых родителей рождаются дети-калеки, а у родителей-калек — здоровые дети или дети с тем же уродством, в зависимости от случая». Еще первые земледельцы поняли, что некоторые признаки зерновых, например пшеницы, или домашних животных, например овец, передаются по наследству, поэтому путем отбора можно создавать новые сорта растений и новые породы животных. И сейчас мы порой восхищенно восклицаем: «У него улыбка матери!» или «У нее характер отца!», особенно когда хотим сказать, что эти черты достались детям по наследству от родителей<sup>1</sup>.

Несмотря на то что о наследственности люди знали давно, природа этого механизма оставалась для них скрытой. Невозможно было дать понятное объяснение наследственности или определить законы передачи тех или иных признаков. Самое первое и простое, приходящее на ум, — предположение, что

81

признаки родителей в равной степени «перемешиваются» в детях, потому дети должны представлять собой нечто *среднее*. Это все равно, что взять банки с красной и белой красками, перемешать их и получить розовый цвет. Отсюда может возникнуть предположение, что не только простые признаки (цвет волос и глаз или форма носа), но и сложные, вроде манеры поведения или черт характера, будут отражать нечто среднее между признаками родителей. Однако при дальнейшем смешении красок никогда не получится чистый цвет; из розовой краски нельзя получить чисто белую или чисто красную. Уже древние римляне около 2 тысяч лет назад понимали, что наследственные признаки передаются каким-то другим способом. Кроме того, на такие сложные признаки, как характер или умственные способности, огромное влияние оказывает внешняя среда, в частности воспитание.

В теории эволюции Чарльза Дарвина передача признаков по наследству была ключевым элементом. Скотоводы выводят новые породы домашних животных методом искусственного отбора, природа же создает новые виды посредством естественного отбора. Если бы полезные для выживания признаки не наследовались, не было бы эволюции. Однако при объяснении механизма наследственности Дарвин придерживался ошибочной теории пангенезиса. Как мы уже видели, согласно этой гипотезе, каждый орган производит крохотные элементы (пангены), которые соединяются в гонадах (половых железах) и распределяются по гаметам (сперматозоидам или яйцеклеткам). В каждой гамете, таким образом, должны присутствовать пангены пальцев, волос, зубов и т. д. Эта теория, довольно широко распространен-

82

ная в XIX веке, иногда и в наши дни оказывает влияние на обыденные представления о наследственности.

Очевидно, что все первые научные гипотезы о наследственности оставались умозрительными догадками. И только в середине XIX века

эксперименты Грегора Менделя предоставили материал, позволивший впервые подойти к правильному пониманию механизма наследственности.

### Открытия Менделя

Грегор Мендель первым приблизился к разгадке древней тайны. Он был монахом в Брюннском монастыре (ныне Брно, Чехия) и помимо преподавательской деятельности занимался на досуге опытами по скрещиванию садового гороха. Его доклад на эту тему, опубликованный в 1865 году, не встретил широкого признания. Несмотря на то что за шесть лет до этого пристальное внимание всего ученого мира привлекла теория естественного отбора, те немногие исследователи, что прочли статью Менделя, не придали ей особого значения и не связали изложенные в ней факты с теорией происхождения видов. И только в начале XX века три биолога, проводя эксперименты над разными организмами, получили схожие результаты, подтвердив гипотезу Менделя, который посмертно прославился как основоположник генетики.

Почему же Менделю удалось то, что не удавалось большинству других исследователей? Во-первых, он исследовал только простые, четко определяемые признаки — например, цвет или форму се-

83

мян. Выделить и опознать простые признаки, которые могут передаваться по наследству, нелегко. Такие признаки, как высота растения, а также интеллект или форма носа человека, зависят от множества факторов, и проследить законы их наследования очень трудно. Внешне заметные и при этом независимые от других признаки встречаются довольно редко. Кроме того, Мендель наблюдал передачу признака на протяжении нескольких поколений. И что, пожалуй, самое важное, он записывал точное *количество* особей с тем или иным признаком и проводил статистический анализ данных.

В классических экспериментах по генетике всегда используют два сорта или более, две разновидности, или *линии*, одного и того же биологического вида, отличающиеся друг от друга по таким простым признакам, как окраска цветка растений или окрас меха животных. Мендель начинал с *чистых линий* гороха, то есть с линий, которые на протяжении нескольких поколений скрещивались исключительно друг с другом и потому постоянно демонстрировали только одну форму признака. О таких линиях говорят, что они *размножаются в чистоте*. Во время эксперимента Мендель *скрещивал* между собой особи из разных линий и получал *гибриды*. При этом на рыльце растения с удаленными пыльниками из одной линии он переносил пыльцу растения из другой линии. Предполагалось, что признаки разных родительских растений в гибридном потомстве должны смешаться между собой. В одном из экспериментов (рис. 4.1) Мендель скрестил чистый сорт с желтыми семенами и чистый сорт с зелеными семенами. В записи эксперимента крестик

84

означает «скрещивается с...», а стрелка указывает на следующее поколение.



Можно было предположить, что у гибридного поколения будут желто-зеленые семена или некоторые желтые, а какие-то зеленые. Но образовались только желтые семена. Казалось бы, что признак «зеленый» совсем исчез из поколения  $F_1$  (буквой  $F$  обозначаются поколения, от латинского слова *filius* — сын). Затем Мендель посадил семена из поколения  $F_1$  и скрестил растения между собой, получив таким образом второе поколение  $F_2$ . Интересно, что признак «зеленый», исчезнувший в первом гибридном поколении, проявился вновь: у одних растений из поколения  $F_2$  были желтые семена, а у других зеленые. Такие же результаты дали другие эксперименты по скрещиванию растений с разными проявлениями признака. Например, когда Мендель скрещивал чистый сорт гороха с фиолетовыми цветками и чистый сорт с белыми цветками, в поколении  $F_1$  все растения оказывались с фиолетовыми цветками, а в поколении  $F_2$  у одних растений цветки были фиолетовые, а у других белые.

В отличие от своих предшественников, Мендель решил подсчитать точное количество растений (или

85

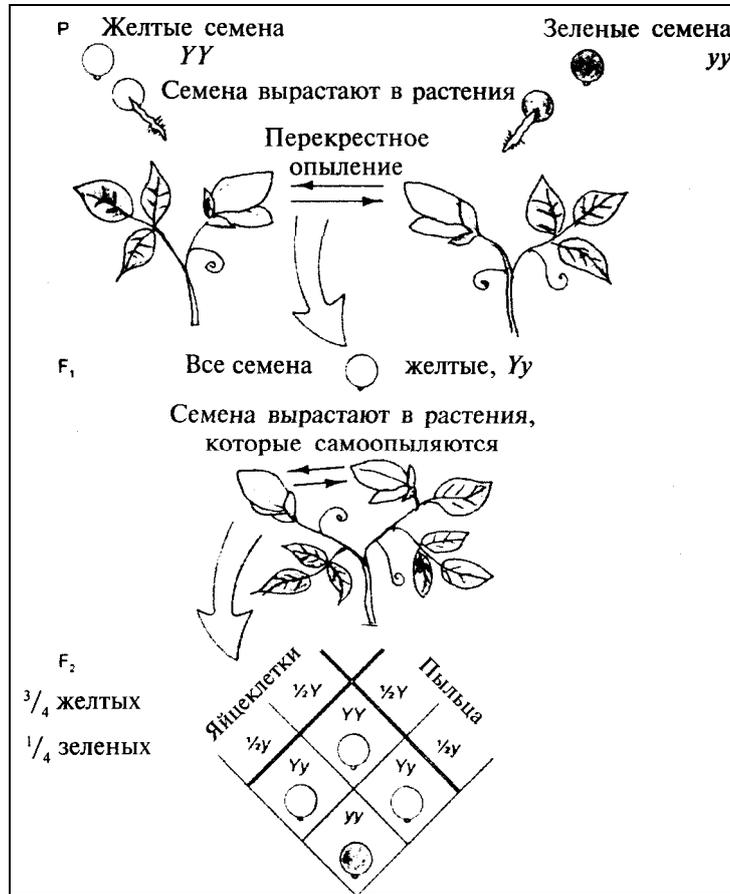
семян) с тем или иным признаком. Скрещивая растения по цвету семян, он получил в поколении  $F_2$  6022 желтых семени и 2001 зеленое семя. Скрещивая растения по окраске цветков, он получил 705 фиолетовых цветков и 224 белых. Эти цифры еще ничего не говорят, и в похожих случаях предшественники Менделя опускали руки и утверждали, что ничего разумного по этому поводу сказать нельзя. Однако Мендель заметил, что отношение этих чисел близко к пропорции 3:1, и это наблюдение подтолкнуло его к простому выводу.

Мендель разработал *модель* — гипотетическое объяснение того, что происходит при скрещивании. Ценность модели зависит от того, насколько хорошо она объясняет факты и предсказывает результаты экспериментов. Согласно модели Менделя, в растениях имеются некие «факторы», определяющие передачу наследственных признаков, причем каждое растение имеет по два фактора для каждого признака — по одному от каждого родителя. Кроме того, один из этих факторов может быть *доминантным*, то есть сильным и видимым, а другой — *рецессивным*, или слабым и невидимым. Желтая окраска семян должна быть доминантной, а зеленая — рецессивной; фиолетовый цвет доминантен по отношению к белому. Такое свойство «факторов наследственности» находит отражение в записи генетических экспериментов: прописная буква означает доминантный признак, а строчная — рецессивный. Например, желтую окраску можно обозначить как  $Y$ , а зеленую как  $y$ . Согласно современной точке зрения, «факторы наследственности» — это отдельные гены, определяющие цвет или форму семян, и мы называем различные формы гена *аллелями*

86

**Рис. 4.1. Объяснение результатов, полученных Менделем.**

Каждое растение имеет две копии гена, определяющего цвет, но передает своим гаметам по одной из этих копий. Ген *У* доминантен по отношению к гену *у*, поэтому семена всех растений поколения  $F_1$  с набором генов *Уу* желтые. В следующем поколении возможны четыре комбинации генов, три из которых дают желтые семена и одна — зеленые



87

или *аллеломорфами* (*морф* — форма, *аллелон* — друг Друга).

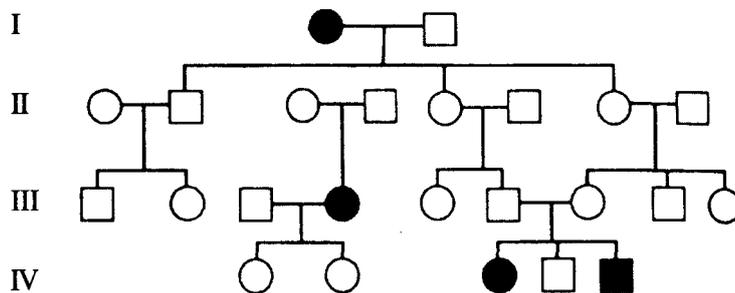
На рис. 4.1 показан ход экспериментов Менделя, а также приведены выводы, к которым он пришел. Чистая линия гороха с желтыми семенами должна обладать двумя факторами *Y* (*YY*), а чистая линия гороха с семенами зеленого цвета — двумя факторами *y* (*yy*). Так как оба фактора в родительских растениях одинаковы, мы говорим, что они *гомозиготны* или что эти растения — *гомозиготы*. Каждое из родительских растений дает потомству по одному фактору, определяющему цвет семян, поэтому все растения поколения  $F_1$  имеют факторы *Yy*. Два фактора цвета у них разные, поэтому мы говорим, что они *гетерозиготны* или что эти растения — *гетерозиготы*. Когда гетерозиготные растения скрещиваются между собой, каждое дает по два вида гамет, половина которых переносит фактор *Y*, а другая половина — фактор *y*. Гаметы объединяются случайным образом и дают четыре вида комбинаций: *YY*, *Yy*, *yY* или *yy*. Зеленые семена образуются только при последней комбинации, так как оба фактора в ней рецессивные; при других комбинациях получаются желтые семена. Так объясняется отношение 3:1, которое наблюдал Мендель.

**Родословные**

Кроме подсчета количества растений и животных с теми или иными

признаками, полученными при случайном скрещивании, полезно исследовать механизм наследственности на примере родословных (людей или домашних животных). Родословную можно изобразить в виде условной схемы:

88



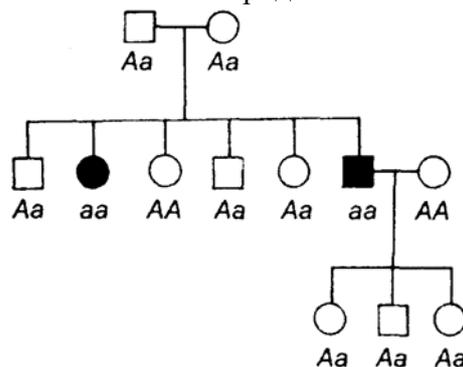
Женщин (и самок животных) обозначают кружками, а мужчин (самцов животных) квадратами; лиц неизвестного пола (таких, как дальние родственники, умершие в младенчестве) — ромбами. Горизонтальная линия, соединяющая мужчину и женщину, означает брак или спаривание у животных. Дети обозначаются как ответвления от общей горизонтальной линии, идущей от пары; порядок рождения показан слева направо. Заметьте, что первая пара, с которой начинается родословная, считается первым поколением, их дети будут вторым поколением, внуки — третьим и т. д. Близнецы обозначаются линиями, идущими от одной точки на родительской линии, а однойцевые близнецы — соединяющей их линией; аборт или выкидыш — закрашенным кружком. Если в родительской паре не указан отец, то это значит, что он неизвестен.

Если по родословной исследуют определенный признак, то индивиды, обладающие таким признаком, обозначаются особым знаком или цветом. Точкой обозначают индивида, который является носителем этого признака, но не проявляет его.

89

Теперь с помощью родословной мы постараемся проиллюстрировать принципы Менделя, которые он вывел на основе своих экспериментов. Есть такой признак, как *альбинизм*, то есть отсутствие пигментов, определяющих цвет кожи, волос или глаз. Альбиносы встречаются среди представителей всех рас, а среди североамериканцев европейского происхождения — с частотой один на 20 тысяч. У коренных индейцев альбинизм сравнительно редок, но среди индейцев хопи и зуни один альбинос приходится на 200—300 человек, потому что эти народы считают их наделенными особой силой и поощряют их воспроизводство.

Если два альбиноса вступают в брак, то все их дети также рождаются альбиносами. В одной семье была такая родословная:





гетерозиготами с генотипом *Aa*. Внешне они выглядят как люди с генотипом *AA*, или, по терминологии генетики, у них одинаково выраженные признаки, то есть одинаковый *фенотип*. Три генотипа можно охарактеризовать следующим образом: гомозиготный доминантный *AA*, гомозиготный рецессивный *aa* и гетерозиготный *Aa*.

92

Если оба родителя гетерозиготны, как во втором примере, то большинство их детей, скорее всего, будут нормальными, но некоторые могут оказаться альбиносами. На примере опытов Менделя мы, однако, теперь знаем, что понятий «большинство» и «некоторые» недостаточно, и желательно подсчитать точное количество. Правда, законы больших чисел, используемые в экспериментах над горохом, среди людей учитывать трудно, потому что в семьях бывает не так уж много детей, но зато можно исследовать другие подобные браки. Рассмотрев все похожие случаи, мы опять обнаруживаем отношение, близкое к пропорции 3:1 — три нормальных ребенка к одному альбиносу, — точно такое же, какое вывел Мендель в своих опытах с горохом. Мы уже знакомы с моделью Менделя, поэтому можем объяснить, почему получается такое соотношение. Во время образования гамет два гена из каждой пары *расходятся*, и в гаметах содержится по одному гену. Согласно менделевскому *закону расщепления* в каждом отцовском сперматозоиде находится один аллель, поэтому половина сперматозоидов содержит аллели *A*, другая половина — аллели *a*. Точно так же материнские яйцеклетки содержат либо аллель *A*, либо аллель *a*. Оплодотворение происходит случайным образом, поэтому возможны четыре комбинации:

яйцеклетка *A* и сперматозоид *A*: генотип *AA*; яйцеклетка *A* и сперматозоид *a*: генотип *Aa*;  
яйцеклетка *a* и сперматозоид *A*: генотип *Aa*; яйцеклетка *a* и сперматозоид *a*: генотип *aa*.

Три первые комбинации дают нормальную пигментацию, поэтому альбиносы рождаются только в последнем случае, то есть в одном случае из четырех.

93

Эта модель объясняет, почему в браке нормального человека и альбиноса всегда рождаются дети с нормальным цветом кожи. Второе поколение — гетерозиготы; гетерозиготами будут и большинство представителей следующих поколений. Все они передают ген *a* половине своих гамет, но так как этот ген при оплодотворении сочетается только с геном *A*, то появление генотипа *aa* невозможно.

Осталось рассмотреть еще одну схему, которая подтвердит нашу теорию.

*Случай 3*



Что можно сказать о третьем поколении? Из анализа предыдущих случаев нам известно, что нормальный человек во втором поколении (допустим, это мужчина) имеет генотип *Aa*. Следовательно, половина его сперматозоидов переносят ген *A* и половина — ген *a*. У его жены-альбиноса генотип *aa*, поэтому все ее яйцеклетки переносят ген *a*. В данном случае возможны только две комбинации:

яйцеклетка *a* и сперматозоид *A*: генотип *Aa*; яйцеклетка *a* и сперматозоид *a*: генотип *aa*.

Отсюда понятно, что вероятность рождения ребенка с нормальной кожей

равна 50%. Вероятность рождения альбиноса также равна 50%.

94

Заметим, что простая модель, которой мы руководствовались, основана всего лишь на нескольких довольно разумных посылах:

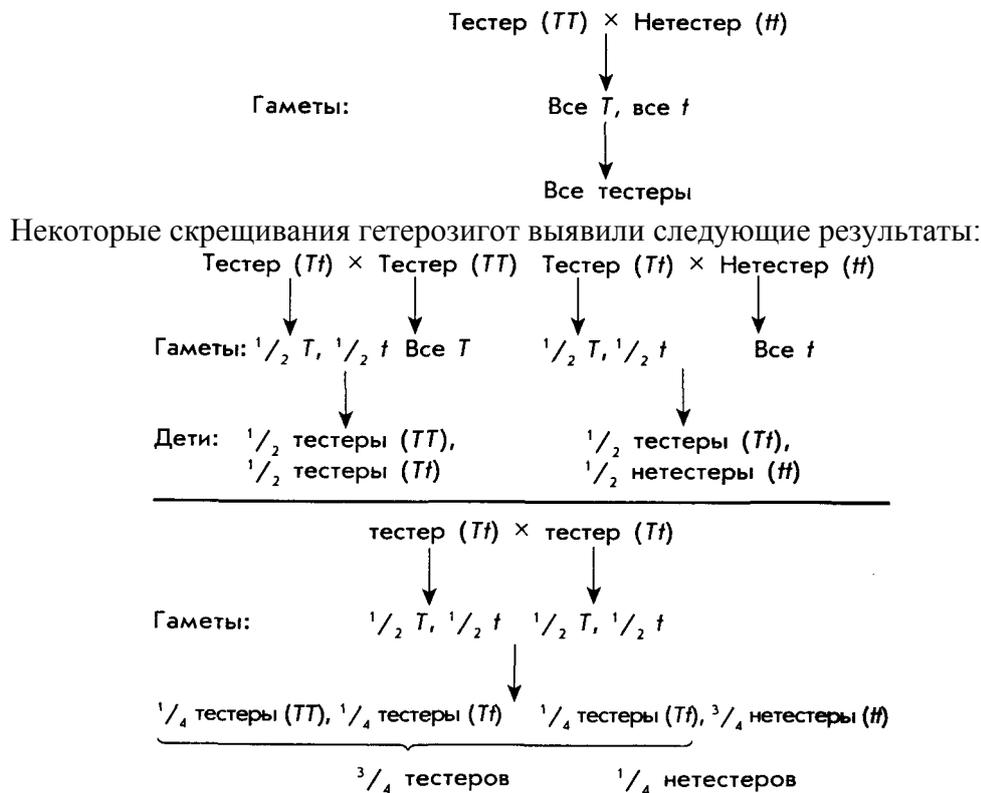
- ◆ каждый организм содержит две копии одного и того же гена;
- ◆ некоторые аллели могут быть доминантными или рецессивными по отношению к другим;
- ◆ при образовании гамет парные гены расходятся;
- ◆ при образовании зигот гаметы соединяются случайным образом.

Модель помогает объяснить результаты экспериментов и исследований, поэтому можно сказать, что она согласуется с реальностью.

### Другой пример: тестеры и нетестеры

Для закрепления пройденного материала рассмотрим еще один пример. Химики обнаружили вещество фенилтиокарбамид, которое кому-то кажется горьким, а некоторым — безвкусным. Первых назвали тестерами, так как они могут обнаружить это вещество. Среди североамериканцев европейского происхождения около 70% тестеров. Фенотипы тестера и нетестера определяются наследственностью, причем аллели тестеров доминантны. Обозначим аллель тестера как  $T$ , а аллель нетестера как  $t$ . Неудивительно, что у гомозиготных тестеров рождаются тестеры ( $TT \times TT$ ); а у гомозиготных нетестеров — такие же нетестеры ( $tt \times tt$ ). Теперь представим себе брак между двумя разными гомозиготами:

95



Самая очевидная комбинация —  $Tt \times Tt$ . Закон расщепления Менделя помогает понять, почему получается отношение 3:1. Самый простой способ наглядно представить, что получается при скрещивании, — нарисовать так называемую *решетку Пеннета*, то есть таблицу, в которой по вертикали и по горизонтали отмечены мужские и женские гаметы. На пересечении вертикальных столбцов и горизонтальных строк указываются возможные

генотипы.

96

Так, для скрещивания  $Tt \times Tt$  нарисуем следующую решетку:

		Яйцеклетки	
		$\frac{1}{2} T$	$\frac{1}{2} t$
Сперматозоиды	$\frac{1}{2} T$		
	$\frac{1}{2} t$		

В ячейках напишем, что получается при соединении гамет:

Яйцеклетки

		Яйцеклетки	
		$\frac{1}{2} T$	$\frac{1}{2} t$
Сперматозоиды	$\frac{1}{2} T$	$\frac{1}{4} TT$	$\frac{1}{4} tT$
	$\frac{1}{2} t$	$\frac{1}{4} Tt$	$\frac{1}{4} tt$

Решетка Пеннета графически показывает, каким образом получается фенотипическое отношение 3:1 и генотипическое отношение 1 доминант-

97

ная гомозигота : 2 гетерозиготы : 1 рецессивная гомозигота.

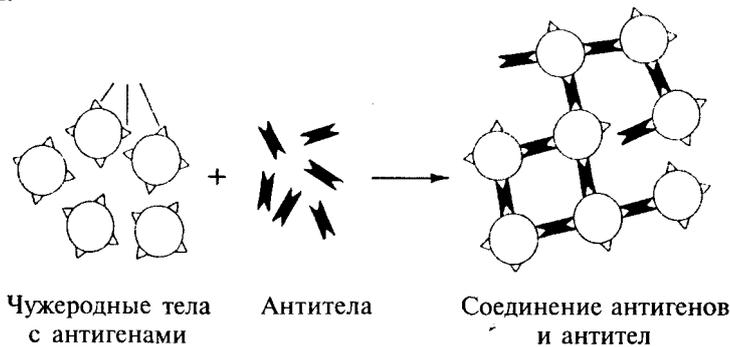
Во всех примерах, которые мы рассматривали до сих пор, доминантные гомозиготы и гетерозиготы имеют один общий доминантный фенотип. Однако законы Менделя становятся еще более наглядными, если гетерозиготы фенотипически отличаются от обоих видов гомозигот, то есть в случае так называемой *неполной доминантности*, при которой фенотип гетерозигот представляет собой нечто переходное между фенотипами гомозигот. У некоторых видов растений скрещивание разновидности с красными цветами и разновидности с белыми цветами дает гибридное потомство с розовыми цветами; далее скрещивающиеся между собой гетерозиготы дают менделевское отношение 1 красный : 2 розовых : 1 белый. В данном случае генотипическое отношение 1:2:1 точно соответствует фенотипическому отношению 1:2:1.

## Группы крови

Неплохим уроком по генетике может оказаться исследование групп крови у людей. Кровь относят к той или иной группе в зависимости от того, как она взаимодействует с иммунной системой, которая защищает организм от вторжения таких чужеродных тел, как бактерии и вирусы. Иммунная система, более всего развитая у птиц и млекопитающих, учитывает различия в форме молекул, особенно в форме белков. У каждой клетки на поверхности находится много разных белков и других молекул, причем у каждого организма свой набор. Он прида-

98

ет нашим тканям индивидуальность, поэтому так трудно пересаживать почки и другие органы от одних людей другим, за исключением близких родственников. В наш организм различными путями часто проникают чужеродные молекулы, например через рану или во время вакцинации, когда нас прививают от некоторых болезней. Иммунная система опознает эти молекулы как чужеродные, то есть как *антигены*, которые требуют какой-то реакции со стороны иммунной системы. Присутствие антигенов заставляет особые клетки иммунной системы (лимфоциты) производить специфические белки — *антитела*, которые распознают антигены и нейтрализуют их. Каждое антитело обладает формой, комплементарной к форме антигена, поэтому две молекулы легко связываются, соединяются друг с другом.



Такое соединение либо непосредственно нейтрализует антигены, либо молекулы образуют большие скопления, которые легко обнаруживаются и удаляются особыми видами белых кровяных телец (нейтрофилами и макрофагами), действующими

99

подобно сборщикам мусора. Например, бактерии, попавшие через рану в кровь, опознаются как чужеродные, потому что на их поверхности присутствуют определенные белки и полисахариды, действующие как антигены. Организм вырабатывает антитела, которые связываются с бактериями, образуют скопления и удаляют их из организма.

В 1927 году К. Ландштейнер и П. Левин обнаружили, что при введении кроликам красных кровяных телец человека у них вырабатываются антитела к антигенам человеческих клеток. Исследуя антитела к кровяным тельцам разных людей, Ландштейнер и Левин опознали два типа антител, которые назвали М и N. Кровяные клетки типа М вызывали у кроликов производство антител М, а клетки типа N — антител типа N. Выяснилось, что каждый человек имеет кровь типа М, типа N или типа MN — смеси антигенов М и N.

Передача этих типов по наследству носит следующий характер:

$$\begin{array}{l} M \times M \longrightarrow \text{все дети } M; \\ N \times N \longrightarrow \text{все дети } N; \\ M \times N \longrightarrow \text{все дети } MN. \end{array}$$

Это значит, что люди с кровью типа М или N — гомозиготы по разным аллелям одного гена, а люди с кровью типа MN — гетерозиготы по обоим выраженным аллелям. Ген этого признака назван *L* в честь Ландштейнера; его два аллеля обозначаются как  $L^M$  и  $L^N$ . Эти аллели *кодоминантны*, то есть в гетерозиготах  $L^M L^N$  они выражены в равной степени. Модель объясняет три вышеописанные схемы наследования. Кроме того, если родители гетерозиготы, то каждый из них образует половину гамет

100

$L^M$  и половину гамет  $L^N$ , которые, объединяясь, дают следующие сочетания:

$$\begin{array}{l} L^M L^M \quad L^M L^N \quad L^N L^M \quad L^N L^N \\ \hline 1/4 M \quad 1/2 MN \quad 1/4 N. \end{array}$$

Это мы и наблюдаем на практике.

Еще в 1900 году Ландштейнер обнаружил, что все люди распределяются по четырем группам крови, которые следует учитывать при переливании: А, В, АВ и 0. Если человеку перелить кровь не той группы, красные кровяные тельца могут слипнуться и привести к серьезным последствиям. Переливать кровь той же группы безопасно всегда. Нежелательная реакция при переливании другой группы крови наступает потому, что наши красные кровяные тельца могут содержать на своей поверхности антигены А или антигены В. Обычно у людей вырабатываются антитела к тем антигенам, которых у них нет. У людей с группой крови А вырабатываются антитела к клеткам типа В, и наоборот. У людей с группой 0 нет ни антигенов А, ни антигенов В, поэтому их клетки не реагируют на кровь любого другого типа; люди с группой крови 0 — универсальные доноры, и их кровь можно переливать всем. У людей с группой АВ, имеющих в своей крови оба вида антигенов, нет ни антител А, ни антител В, поэтому им можно переливать кровь любой группы.

С генетической точки зрения система А-В-0 довольно проста и поучительна. Группу крови определяют *три* аллеля одного гена, который обозначим как *I*. Это хороший пример так называемой *множественности аллелей*. В данном случае мы имеем три аллеля, а не два, как в предыдущих примерах. Ал-

101

дель  $I^A$  определяет производство антигенов типа А, аллель  $I^B$  — антигенов типа В, а аллель *i* вообще не определяет производство антигенов. Как  $I^A$ , так и  $I^B$  доминантны по отношению к *i* (доминантные аллели обозначаются прописными буквами, а рецессивные — строчными). Таким образом, человек с группой крови 0 имеет генотип *ii*. Человек с группой крови А должен обладать генотипом  $I^A I^A$  или  $I^A i$ ; человек с группой крови В — генотипом  $I^B I^B$  или  $I^B i$ . Аллели  $I^A$  и  $I^B$  кодоминантны по отношению друг к другу, как и  $L^M$  и  $L^N$ , поэтому кровь человека с генотипом  $I^A I^B$  принадлежит к группе АВ.

Теперь можно предсказать, какие дети могут родиться у родителей с той или иной группой крови. Возьмем для примера родителей с группой А. Их генотип может быть либо  $I^A I^B$ , либо  $I^A i$ . Мы не знаем его точно, поэтому обозначим его как генотип  $I^B$ , где прочерк означает неизвестный аллель. Оба родителя могут передать по одному гену  $I^A$ , и в таком случае кровь детей будет принадлежать к группе А. Если только один родитель гетерозиготен, то *все* дети будут принадлежать к группе А. Если же гетерозиготны оба родителя, то вероятность рождения детей с генотипом *ii* и с группой крови 0 равна  $3/4$ .

Теперь проверьте себя и запишите все возможные сочетания генов и вероятность их появления у детей следующих пар. Ответы приведены в конце главы.

- |                           |                        |
|---------------------------|------------------------|
| 1. $I^A I^B \times I^A i$ | 2. $ii \times I^A i$   |
| 3. $I^A I^A \times I^B i$ | 4. $ii \times I^A I^B$ |

Итак, модель Менделя важна потому, что ее можно использовать для объяснения различий в

102

фенотипе растений и животных, если наследуемые признаки определяются одним геном. Что касается людей, то с ее помощью можно предсказывать характер наследования таких обычных признаков, как группа крови, некоторые заболевания или генетически обусловленные дефекты. Известно, что многие заболевания определяются аллелями одного гена. Среди них можно назвать фенилкетонурию, которую вызывает рецессивный аллель; болезнь Тэя—Сакса, причина которой рецессивный аллель другого гена, а также хорею Гентингтона, возникающую из-за доминантного аллеля еще одного гена. Эти аллели наследуются, как указано в модели Менделя, однако в некоторых случаях это происходит более сложным образом. Кроме того, далеко не все болезни передаются по наследству. В каждом конкретном случае выявить природу заболевания помогает анализ родословной. Более подробно передачу по наследству болезней, зависящих от одного гена, мы рассмотрим в последующих главах.

### Множественные аллели и доминантность

Такие явления, как неполная доминантность и кодоминантность, доказывают, что взаимодействие аллелей одного гена может быть довольно сложным. Как мы видели, группу крови определяют три аллеля одного гена. У других генов может быть и больше аллелей, и не все они взаимодействуют таким простым образом. Важно, что доминантность и рецессивность не являются абсолютными характеристиками аллелей, а зависят от отношений между аллелями. Окрас меха кро-

103

ликов, например, определяется геном  $c$ , имеющим четыре аллеля:  $c^+$ ,  $c^{ch}$ ,  $c^h$  и  $c^a$ . Аллель  $c^+$  доминантен по отношению к трем остальным, поэтому гомозиготы  $c^+c^+$  или гетерозиготы с одним аллелем  $c^+$  будут иметь темно-серый мех (такой «дикий» окрас иногда называют «агути»). У гомозигот  $c^{ch}c^{ch}$  будет желтовато-коричневый мех «шиншилла», но аллель  $c^{ch}$  не полностью доминантен по отношению к аллелям  $c^h$  и  $c^a$ , поэтому у кролика с генотипом  $c^{ch}c^{ch}$  или  $sc^hsc^a$  будет светло-серый мех. Аллель  $c^h$  доминантен по отношению к  $c^a$ , поэтому кролики с генотипом  $c^hc^h$  или  $c^hc^a$  будут «гималайской» окраски—в основном белые, но с черными носом, ушами, лапами и хвостом. И наконец, генотип  $c^ac^a$  дает полностью белый окрас (кролик-альбинос).

### Тестовые скрещивания

Организмы с доминантным фенотипом по отдельному признаку могут быть гомозиготами или гетерозиготами —  $AA$  или  $Aa$ , если пользоваться условными обозначениями. Иногда важно знать генотип. Например, если вы хотите получить потомство с определенными признаками, то лучше подобрать родителей-гомозигот. Определить генотип можно при помощи тестового скрещивания. При этом индивид с неизвестным генотипом скрещивается с гомозиготным рецессивным индивидом  $aa$ , который в данном случае называется тестером. Родитель  $AA$  дает только гаметы  $A$ , и потому все его потомство будет гетерозиготным ( $Aa$ ) с доминантным фенотипом. Но у гетерозиготного родителя  $Aa$  половина гамет будет  $a$ , потому половина его потомства будет гомозиготным ( $aa$ ) с рецессивным

104

фенотипом. Если во втором поколении появляется рецессивный фенотип, то это означает, что родитель был гетерозиготным. Механизм такого теста

прост, но эффективен.

То же относится и к людям, хотя, естественно, тестовые скрещивания среди них не проводят. Возьмем для примера семью, в которой у отца группа крови А, у матери — 0. По группе крови детей можно определить, гомозиготен отец или гетерозиготен. Рождение единственного ребенка с группой 0 уже указывает на то, что отец был гетерозиготным. Но если у родителей несколько детей и все они с группой крови А, то нельзя утверждать, что отец был гомозиготен. Может оказаться, что доминантный аллель каждый раз передавался детям случайно. Это представляется вполне вероятным, поскольку количество детей незначительно.

## Вероятность

Менделевский закон расщепления позволяет предсказывать вероятность наследования некоторых признаков. Г. Менделя можно назвать основоположником статистических методов в изучении генетики, потому что от каждого скрещивания он получал большое количество организмов с теми или иными признаками и подсчитывал их. Без такого подхода генетика никогда бы не стала настоящей наукой. Чтобы и нам двигаться дальше, нужно познакомиться с некоторыми принципами теории вероятности.

Некоторым людям трудно осознать, что такое вероятность. Опыт общения с родителями, у кото-

105

рых родились дети с наследственными заболеваниями (такими, например, как фенилкетонурия, кистозный фиброз или синдром Дауна) свидетельствует о том, что немногие понимают биологические основы таких болезней или учитывают вероятность их появления, даже если генетики предупредили их об этом. Даже врачи порой стараются не использовать понятие «случайность». Медицинский генетик Джудит Холл заметила, что «профессия врача не подразумевает идеи вероятности; врачам нравится идея абсолютности. Им нравится абсолютная точность, потому что она более привлекательна для их пациентов». И все же с вероятностью мы сталкиваемся каждый день, и всякий раз должны ее как-то оценивать. Иногда это смутное представление о «шансах», которое заставляет нас надеяться на тот или иной исход дела, иногда — четкое, рациональное обоснование решения на основе статистических данных. Генетикам тоже необходимо такого рода обоснование. Нам часто хочется определить вероятность наличия одного и того же аллеля у нас и у наших родственников. А для этого требуется провести несложные математические подсчеты.

Всем известно, что при подбрасывании обычной монеты вероятность выпадения орла или решки одинакова. Иначе можно сказать, что в каждом случае она равна  $\frac{1}{2}$ , или 0,5.

Если кидать игральные кости, то с одинаковой вероятностью может выпасть любая грань из шести, поэтому говорят, что вероятность выпадения отдельной грани равна  $\frac{1}{6}$ . Все это достаточно очевидно.

Перейдем теперь к вероятности двух событий и более, например к вероятности выпадения двух ор-

106

лов, если подбрасывать одновременно две монеты. Предположим, что мы проделали много бросков. Приблизительно в половине случаев первая монета падала орлом вверх. В половине этого количества случаев вторая

монета также падала орлом вверх. Точно так же приблизительно в половине общего количества бросков монета падала решкой, и среди этого количества бросков вторая монета также падала решкой. Всего мы имеем четыре вида комбинаций, вероятность каждого из которых равна  $\frac{1}{4}$ :

Монета 1	Монета 2	Результат	
1/2 орел	1/2 орел	1/4 орел:орел	} 1/2 орел:решка
	1/2 решка	1/4 орел:решка	
1/2 решка	1/2 орел	1/4 решка:орел	
	1/2 решка	1/4 решка:решка	

Анализ этих комбинаций подводит нас к одному из законов теории вероятностей. Если одновременно происходят два независимых события, то вероятность одного не влияет на вероятность другого; вероятность того, что они произойдут вместе, равна произведению их отдельных вероятностей. В случае с подбрасыванием двух монет вероятность выпадения двух орлов равна вероятности выпадения орла для первой монеты ( $\frac{1}{2}$ ), умноженной на вероятность выпадения орла для второй монеты ( $\frac{1}{2}$ ), то есть равна  $\frac{1}{4}$ . То же самое верно и для трех других комбинаций.

107

рых родились дети с наследственными заболеваниями (такими, например, как фенилкетонурия, кистозный фиброз или синдром Дауна) свидетельствует о том, что немногие понимают биологические основы таких болезней или учитывают вероятность их появления, даже если генетики предупредили их об этом. Даже врачи порой стараются не использовать понятие «случайность». Медицинский генетик Джудит Холл заметила, что «профессия врача не подразумевает идеи вероятности; врачам нравится идея абсолютности. Им нравится абсолютная точность, потому что она более привлекательна для их пациентов». И все же с вероятностью мы сталкиваемся каждый день, и всякий раз должны ее как-то оценивать. Иногда это смутное представление о «шансах», которое заставляет нас надеяться на тот или иной исход дела, иногда — четкое, рациональное обоснование решения на основе статистических данных. Генетикам тоже необходимо такого рода обоснование. Нам часто хочется определить вероятность наличия одного и того же аллеля у нас и у наших родственников. А для этого требуется провести несложные математические подсчеты.

Всем известно, что при подбрасывании обычной монеты вероятность выпадения орла или решки одинакова. Иначе можно сказать, что в каждом случае она равна  $\frac{1}{2}$ , или 0,5.

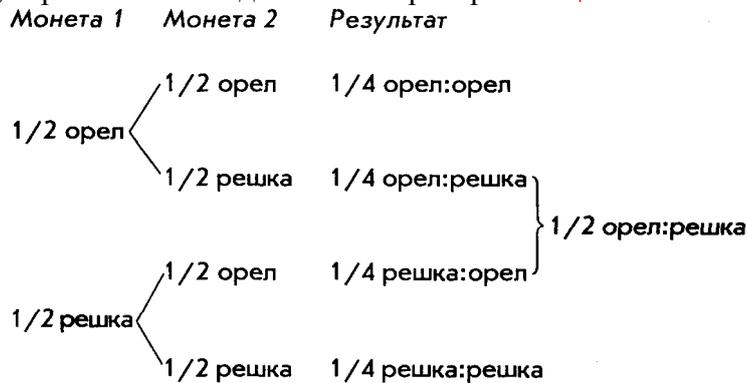
Если кидать игральные кости, то с одинаковой вероятностью может выпасть любая грань из шести, поэтому говорят, что вероятность выпадения отдельной грани равна  $\frac{1}{6}$ . Все это достаточно очевидно.

Перейдем теперь к вероятности двух событий и более, например к вероятности выпадения двух ор-

106

лов, если подбрасывать одновременно две монеты. Предположим, что мы проделали много бросков. Приблизительно в половине случаев первая

монета падала орлом вверх. В половине этого количества случаев вторая монета также падала орлом вверх. Точно так же приблизительно в половине общего количества бросков монета падала решкой, и среди этого количества бросков вторая монета также падала решкой. Всего мы имеем четыре вида комбинаций, вероятность каждого из которых равна  $1/4$ :



Анализ этих комбинаций подводит нас к одному из законов теории вероятностей. Если одновременно происходят два независимых события, то вероятность одного не влияет на вероятность другого; вероятность того, что они произойдут вместе, равна произведению их отдельных вероятностей. В случае с подбрасыванием двух монет вероятность выпадения двух орлов равна вероятности выпадения орла для первой монеты ( $1/2$ ), умноженной на вероятность выпадения орла для второй монеты ( $1/2$ ), то есть равна  $1/4$ . То же самое верно и для трех других комбинаций.

107

То же верно и для распределения аллелей по сперматозоидам и яйцеклеткам. Если взять, допустим, два гетерозиготных организма с генотипом  $Tt$ , то каждый из них в половине случаев (вероятность равна  $1/2$ ) образует гаметы  $T$  и в половине случаев гаметы  $t$ . В решетке Пеннета запишем вероятность для каждого сочетания, которая равна  $1/2 \times 1/2 = 1/4$ . Отсюда получаем стандартное отношение 1:2:1, или 3:1.

Теперь предположим, что ваш дедушка по матери был гетерозиготой  $Aa$ . Какова вероятность того, что вы унаследовали аллель  $a$ ? Вероятность того, что его унаследовала ваша мать, равна  $1/2$ ; вероятность того, что вы унаследовали его от матери, также равна  $1/2$ . Следовательно, общая вероятность равна  $1/4$ . Это все равно, что подбрасывать друг за другом две монеты. С точно такой же вероятностью вы могли унаследовать каждый аллель из любой генной пары от бабушки или дедушки.

А если события зависят друг от друга? Предположим, что по какой-то причине яйцеклетка  $A$  притягивает к себе сперматозоид  $A$ , а яйцеклетка  $a$  притягивает сперматозоид  $a$ . В таком случае для мужчины  $Aa$  и женщины  $Aa$  вероятность рождения детей с разным генотипом будет меньше, чем ожидается обычно, поскольку оплодотворение происходит неслучайным образом.

## Два гена и более

Эти принципы теории вероятностей важно иметь в виду, когда мы анализируем результат от скрещивания по двум генам и более одновременно. Г. Мендель проводил опыты, в которых он наблю-

108

дал за одновременным распределением таких признаков, как цвет и форма семян. Результаты опытов привели его к формулировке второго

важного закона — закона независимого распределения признаков. Согласно ему аллели двух генов при образовании гамет распределяются независимо. В гл. 5 мы покажем, как действуют законы Менделя при перемещении хромосом во время делении клетки. Сам Мендель, конечно же, ничего не знал ни о хромосомах, ни о том, что происходит с ними при делении клетки. Свои законы он вывел, основываясь исключительно на наблюдении распределения признаков во время опыта. Можно сказать, что ему повезло. Далее мы узнаем, что многие гены расположены на одной и той же хромосоме, поэтому часто наследуются вместе, то есть зависимо друг от друга. Однако так получилось, что гены признаков, наследование которых изучал Мендель, находятся на разных хромосомах (или далеко друг от друга на одной и той же хромосоме, что фактически делает их независимыми). Проиллюстрируем второй закон Менделя на примере наследственности человека и покажем, как правила теории вероятностей помогают предсказать сочетания признаков.

Представим себе супругов, гетерозиготных одновременно по двум генам: *Tt* по гену тестера и *Bb* по гену цвета глаз. Ген цвета глаз определяет либо карий цвет (*B*), либо голубой (*bb*). Теперь представим себе, какие могут образоваться гаметы. Согласно первому закону Менделя аллели *T* и *t* расщепляются, поэтому одна половина гамет будет переносить аллель *T*, а другая — аллель *t*. Согласно второму закону аллели *B* и *b* также расщепляются, причем независимо от аллелей первого гена, так что одна

109

половина гамет будет переносить аллель *B*, а другая — аллель *b*. Поэтому, как и в случае с подбрасыванием двух монет, получаем четыре вида комбинаций — *TB*, *Tb*, *tB* и *tb*, вероятность каждой из них равна  $\frac{1}{4}$ .

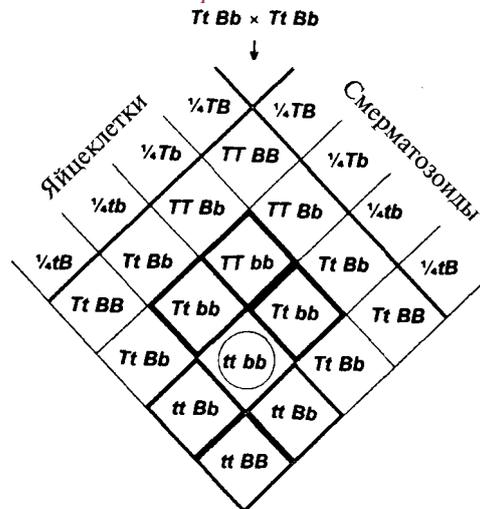
Именно так и образуются гаметы в организме обоих родителей. Но как они объединяются? Поскольку четыре типа сперматозоидов могут оплодотворить четыре типа яйцеклеток, получаем 16 комбинаций, вероятность каждой из них равна  $\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$ . Наглядно представить эти комбинации можно при помощи большой решетки Пеннета (рис. 4.2). Для определения фенотипов комбинаций нужно сначала найти ячейки хотя бы с одним аллелем *T* и хотя бы с одним аллелем *B*: это будут тестеры с карими глазами, и таких всего получается девять. В трех ячейках будет хотя бы по одному аллелю *T* и аллели *bb*. Это тестеры с голубыми глазами. В других трех ячейках будет аллель *B* и аллели *tt*. Это нетестеры с карими глазами. И, наконец, в одной ячейке получается генотип *tt bb*. Это нетестеры с голубыми глазами. Получается классическое соотношение 9:3:3:1 — результат скрещивания двух гетерозигот по двум генам, которые наследуются независимо друг от друга.

Однако есть и другой способ представить вероятность каждого фенотипа, тем более что при составлении большой таблицы можно перепутать значения или что-то упустить. Поскольку два гена передаются независимо друг от друга, будем рассматривать их так же независимо. Скрещивание гетерозигот *Tt* предполагает рождение тестеров с вероятностью  $\frac{3}{4}$  и рождение нетестеров с вероятностью  $\frac{1}{4}$ . Точно так же и скрещивание гетерозигот *Bb* предполагает появление детей с карими глазами с вероятностью  $\frac{3}{4}$  и

110

**Рис. 4.2. Решетка Пеннета, показывающая возможные генотипы потомства от скрещивания двух индивидов, гетерозиготных по двум независимым признакам.**

*Фенотипы распределяются по четырем видам в соотношении 9:3:3:1*



рождение детей с голубыми глазами с вероятностью  $1/4$ . Это, так сказать, элементарные вероятности. Теперь умножим их:

$$\begin{aligned} 3/4 <\text{тестер}> \times 1/4 <\text{карий}> &= 9/16; \\ 3/4 <\text{тестер}> \times 1/4 <\text{голубой}> &= 3/16; \\ 3/4 <\text{нетестер}> \times 1/4 <\text{карий}> &= 3/16; \\ 1/4 <\text{нетестер}> \times 1/4 <\text{голубой}> &= 1/16. \end{aligned}$$

Таким образом можно рассчитать вероятности для комбинаций трех, четырех генов и более, передающихся одновременно и с разной вероятностью.

111

### Первый закон Менделя и определение отцовства

Опираясь на простые рассуждения Менделя, современные генетики определяют характер наследования и проявления того или иного признака в родословных. Кроме того, законы Менделя могут иногда помочь определить отцовство. Позже мы узнаем, как при помощи нового метода ДНК-анализа можно устанавливать отцовство с большой долей вероятности. Классическая же генетика редко когда с уверенностью заявляет, что отцом ребенка является именно этот мужчина, однако она помогает отсеять возможных кандидатов. Возьмем для примера группы крови. Если у женщины группа крови М ( $L^M L^M$ ), а у ее мужа или партнера также группа крови М, то он не может быть отцом ребенка с группой крови MN ( $L^M L^N$ ).

Самый известный случай установления отцовства с учетом принципов генетики — случай с Чарли Чаплином, которого Джоан Берри назвала отцом ее ребенка. Судебное разбирательство длилось с 1943 по 1945 год, и все это время пресса обвиняла Чаплина в моральной распущенности. Еще до обвинения появлялись статьи, в которых его называли виновным, вроде статьи в «Нью-Йорк таймс», озаглавленной «Чаплин и 6 других обвиняемых в заговоре против девушки» (11 февраля 1944 г.). Факты же оказались таковы: у Чаплина была группа крови 0, у Джейн Берри (матери) — А, у дочери, Кэрол Энн Берри — В. Так как дочь не унаследовала от матери группу А, то мать должна была быть гетерозиготной и иметь генотип  $I^A i$ ; в

таком случае дочь унаследовала от матери аллель  $i$ . Аллель  $I^B$  дол-

112  
жен был достаться ей от отца, то есть не от Чаплина. Тем не менее суд Калифорнии признал Чаплина виновным, и в заявлении окружного суда было высказано следующее:

Улики, связанные с группой крови, являются мнением эксперта, поскольку основаны на выводах эксперта и медицинских исследованиях и подразумевают сведения из области химии и биологии, недоступные для рядового человека; такие исследования и улики нельзя назвать решающими, потому что они не объявлены таковыми в своде законов (Гражданский процессуальный кодекс, раздел 1978); когда научные выводы и свидетельские показания противоречат друг другу, то присяжные или суд должны определить относительный вес каждого доказательства<sup>2</sup>.

Остается только надеяться, что с тех пор многое изменилось и суд учитывает научные факты, хотя разбирательство по поводу убийства известного футболиста О. Дж. Симпсона говорит о том, что судьи до сих пор иногда отдают предпочтение менее убедительным свидетельским показаниям, а не генетическим доказательствам.

В другом интересном деле об отцовстве речь шла о женщине, которая забеременела после сношения с двумя мужчинами в одну и ту же ночь. У нее родились близнецы, судя по фактам, от разных отцов. Факты же таковы:

	Фенотип	Генотип
Мать	O	$ii$
Близнец 1	B	$I^B i$
Близнец 2	A	$I^A i$
Мужчина 1	A	$I^A -$
Мужчина 2	B	$I^B -$

113

Очевидно, что близнец 1 должен быть ребенком мужчины 2, а близнец 2 — ребенком мужчины 1.

Генетический анализ — эффективное средство предсказания. Когда известно, что признак передается парой аллелей, генетический консультант может вычислить вероятность появления определенного фенотипа. Например, нам известно, как передается кистозный фиброз, определяемый рецессивным аллелем. Так как оба родителя нормальны, у каждого из них должен быть доминантный аллель. Но так как у них рождается ребенок с заболеванием (гомозиготный рецессивный генотип), у обоих должен быть еще и рецессивный аллель. Поэтому, если они захотят родить еще одного ребенка, вероятность этого наследственного заболевания у него будет равна  $1/4$ , или 25%.

Точно так же и селекционеры, желающие получить чистые породы животных или сорта растений с определенным признаком, должны придерживаться законов Менделя при оценке количества необходимых для этого скрещиваний. Они дают достаточные основания для точных расчетов современных методов селекции.

Ответы на вопросы о группах крови

- |    |                        |                                         |
|----|------------------------|-----------------------------------------|
| 1. | $I^A I^B \times I^A i$ | $\longrightarrow 1/2 A, 1/4 B, 1/4 AB.$ |
| 2. | $ii \times I^A i$      | $\longrightarrow 1/2 A, 1/2 O.$         |
| 3. | $I^A I^A \times I^B i$ | $\longrightarrow 1/2 A, 1/2 AB.$        |
| 4. | $ii \times I^A I^B$    | $\longrightarrow 1/2 A, 1/2 B.$         |

## Глава 5. ХРОМОСОМЫ, РАЗМНОЖЕНИЕ И ПОЛ

Мендель открыл основные законы наследственности приблизительно в то же время, когда другие биологи принялись изучать строение клетки. Поэтому когда законы генетики открыли заново в 1900-х годах, ученые уже смогли донять, что так называемые факторы должны соответствовать наблюдаемым в реальности структурам — хромосомам. Сейчас мы знаем, что факторы Менделя — это гены, и они содержатся в хромосомах. Отождествление абстрактных понятий и реальных структур — крупнейшее достижение генетики на ранней стадии ее развития, и оно было сделано в основном благодаря исследованию природы пола.

### Клетки и размножение

После того как клеточная теория Шлейдена и Шванна стала общепринятой, патолог Рудольф Вирхов сделал свой немаловажный вклад. Он предположил, что не только все организмы состоят из клеток, но и всякая клетка происходит от клетки-прародителя. Мы уже сказали, что всякая клетка растет, получая питательные вещества, пока не достигает размера, вдвое больше обычного, после чего

115

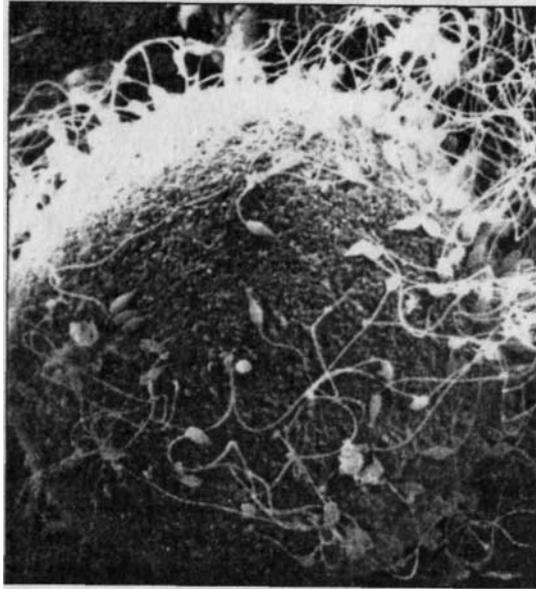
делится. Деление клеток — простейший вид размножения. Так размножаются большинство одноклеточных организмов, в том числе простейшие и дрожжи. Клетки многоклеточных организмов, таких как наш, также размножаются делением. И хотя впоследствии некоторые клетки становятся специализированными и никогда не делятся, тем не менее множество других клеток (кожи, печени, слизистой оболочки пищеварительного тракта и другие) постоянно отмирают, и им на смену приходят новые. Пока вы читаете эту страницу, каждую секунду в вашем организме отмирает около двух миллионов красных кровяных клеток и приблизительно такое же количество появляется в результате роста и деления клеток в вашем костном мозге.

Итак, все организмы, состоящие из клеток, происходят от организмов, живших до них. Идея о том, что некоторые организмы самозарождаются из неорганической материи, окончательно устарела в XIX веке во многом благодаря экспериментам Луи Пастера. Но каким же образом в эту картину вписывается половое размножение? Сегодня для нас ответ довольно очевиден, но для достижения современного уровня знания человечеству потребовались многие столетия наблюдений, размышлений и опытов. Как мы уже говорили в гл. 2, микроскоп помог установить, что сперматозоиды в сперме и яйцеклетки в яичниках — это те же клетки (рис. 5.1).

В течение некоторого времени биологи верили в преформацию, то есть в то, что половые клетки содержат полностью сформированные копии взрослых организмов, которые в процессе роста увеличиваются в размерах. Но в 1759 году Каспар Фридрих Вольф, наблюдая развитие эмбриона цыпленка,

116

**Рис. 5.1. Микрофотография яйцеклетки, окруженной многочисленными сперматозоидами в момент оплодотворения**

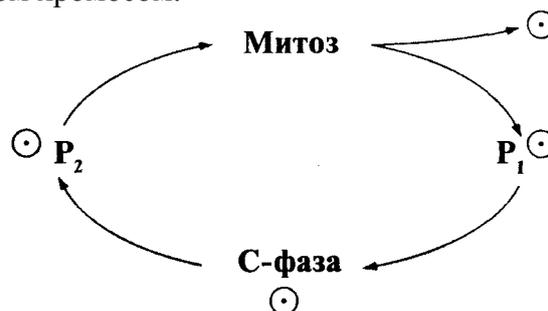


установил, что организм развивается в процессе эпигенеза. Это значит, что части организма формируются постепенно. Развитие начинается с оплодотворения сперматозоидом яйцеклетки и образования зиготы. Органы и части тела образуются из соматических клеток (таких, как клетки мышц, костей и печени); гаметы же — из особых клеток, которые находятся только в половых железах, семенниках и яичниках. Таким образом, один организм порождает другой благодаря слиянию и делению клеток, и непрерывную цепь жизни можно проследить от одного поколения к другому, вплоть до самых далеких наших предков.

117

### Митоз и клеточный цикл

Отдельная клетка растет и делится на две новые клетки, проходя через клеточный цикл. Цель такого цикла — произвести две идентичные клетки и более, которые продолжают процесс, получив от родительской клетки копию ее генома. Так как геном, или совокупность генов, содержится в основном в хромосомах ядра, клетка для начала должна произвести копии своих хромосом. Количество хромосом увеличивается вдвое во время С-фазы цикла (от слова «синтез»), то есть в тот период, когда реплицируется (удваивается) ДНК и удваивается геном. Затем, во время митоза (М), хромосомы расходятся, и ядерное деление дает два одинаковых ядра с идентичным набором хромосом:



Таким образом, в жизненном цикле клетки можно выделить два основных события: удвоение хромосом и деление на две дочерние клетки, каждая из

которых получает по одной копии хромосомы.

Между фазами М и С наблюдается относительно долгая стадия роста ( $P_1$ ). Между фазами С и М проходит вторая стадия роста ( $P_2$ ), когда клетка под-

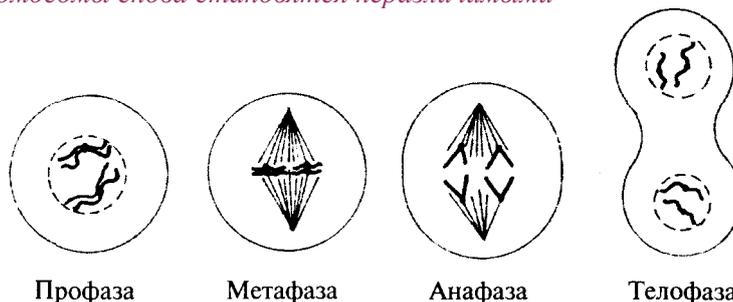
118

готавливается к митозу. Период, охватывающий стадии М,  $P_1$  и  $P_2$  иногда называют интерфазой. Этот термин сохранился с того времени, когда ученые имели представление только о митозе и предполагали, что это самая важная фаза клеточного цикла. Митоз сам подразделяется на несколько стадий, последовательно сменяющих друг друга. Более детально процесс репликации, или удвоения ДНК, мы объясним в гл. 7. Сейчас же отметим, что после прохождения С-фазы все хромосомы в клетке удваиваются и готовы перейти в дочерние клетки.

Во время интерфазы в ядре мало что происходит. Когда клетка вступает в первую стадию митоза — профазу (рис. 5.2), ядерная мембрана распадается, и можно увидеть, что ядро содержит отчетливые нитевидные хромосомы. На этой стадии каждая хромосома уже удвоена, и обе они соединены попар-

**Рис. 5.2. Стадии митоза: профазу—хромосомы становятся видимыми, а оболочка ядра распадается**

*Рис. 5.2. Стадии митоза: профазу—хромосомы становятся видимыми, а оболочка ядра распадается; метафаза — хромосомы выстраиваются посреди клетки; анафаза — две хроматиды каждой хромосомы расходятся к противоположным полюсам; телофаза — когда образуются новые ядерные оболочки и хромосомы снова становятся неразличимыми*



Профаза

Метафаза

Анафаза

Телофаза

119

но; отдельная «нить» такой хромосомы называется хроматидой. Это «сестринские хроматиды», то есть идентичные копии, образовавшиеся в процессе репликации ДНК за время С-фазы. Сестринские хроматиды соединяются друг с другом в особых участках — центромерах. В ядрах животных клеток имеются особые крошечные структуры, центриоли, которые начинают двигаться в противоположные стороны, образуя полюса деления. Между центриолями образуется структура, называемая веретеном деления; она состоит из многих нитей (скорее даже микротрубочек, образованных белком тубулином), которые распределяют хромосомы по двум ядрам. Некоторые из этих нитей тянутся от центриоли до центромеры хромосом, растаскивая их в разные стороны.

Пока к центромерам прикрепляются нити веретена, хромосомы свободно движутся по клетке, но через некоторое время они останавливаются на полпути между полюсами (в экваториальной плоскости). Теперь клетка вступает в стадию метафазы, второй фазы митоза. Все сестринские хроматиды одновременно, словно по команде, начинают расходиться к полюсам благодаря сокращению одних нитей веретена, в то же время другие нити веретена удлиняются и отодвигают полюса друг от друга. Эти события знаменуют собой анафазу, после которой клетка начинает сужаться в

центре.

И наконец, в телофазе все хромосомы достигают полюсов, и вокруг них образуется ядерная оболочка, а сама клетка делится пополам. В каждом ядре теперь имеется по идентичному набору хромосом, доставшихся от материнской клетки. Таким образом хромосомы передаются от одного поколения

120

клеток другому их поколению. Благодаря такому же сложному и в высшей степени организованному механизму митоза отдельная зигота вырастает во взрослый организм, содержащий триллионы клеток. Клеточное деление не только обеспечивает рост животных и растений, но и поддерживает здоровье наших организмов. Ежедневно на протяжении всей нашей жизни митотическое клеточное деление заменяет изношенные клетки кожи новыми, затягивает наши раны и производит новые красные кровяные тельца.

### Кариотип

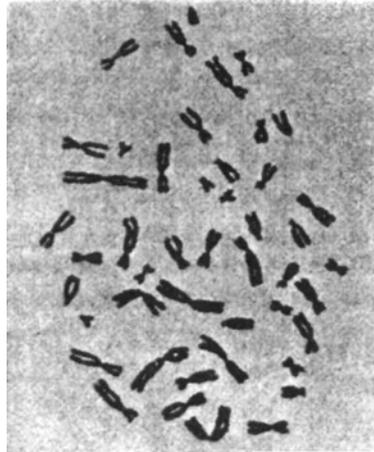
Зная механизм митоза, можно лучше рассмотреть хромосомы, которые свободно движутся во время этого процесса. Поместим каплю крови в пробирку с питательным раствором, в котором могут размножаться лейкоциты (белые кровяные клетки). Через несколько дней обработаем раствор *колхицином*, разрушающим аппарат веретена деления и останавливающим деление клеток в метафазе, когда их хромосомы наиболее различимы. Т. С. Сю (Т. С. Hsu) открыл, что, если клетки поместить в раствор с концентрацией соли, меньшей, чем необходимо, для клеток, они впиваются воду и разбухают, после чего их хромосомы разворачиваются и распрямляются. Такие клетки помещают на столик микроскопа так, чтобы их хромосомы были отчетливо видны, и фотографируют (рис. 5.3а). На фотографии видно, что хромосомы различаются по длине и форме: одни короткие, другие длинные; их центромеры занимают различные положения. Каждый био-

121

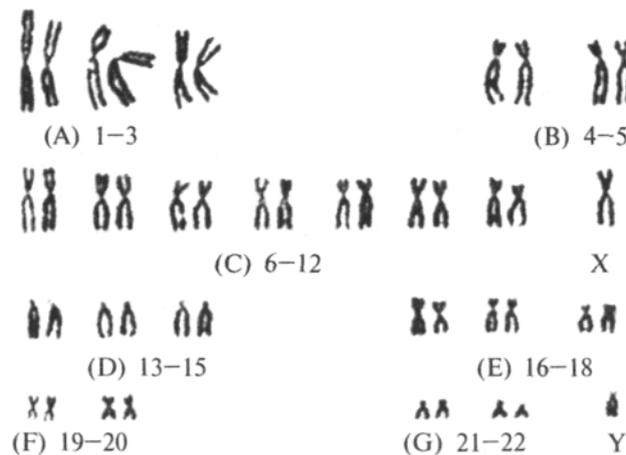
### Рис. 5.3. Для составления кариотипа делящиеся клетки распределяют на пластине

Рис. 5.3. Для составления кариотипа делящиеся клетки распределяют на пластине, чтобы их хромосомы были отчетливо видны, и фотографируют (а). Затем гомологичные хромосомы на фотографии распределяют по парам и выстраивают по размеру так, чтобы значительно облегчить их исследование (б)

а



б



122

логический вид имеет свой набор хромосом; у человека их сорок шесть. Хромосомы человека, как и многих животных, можно распределить по парам. Сорок шесть человеческих хромосом образуют 23 пары (рис. 5.3б). Расположив их на фотографии по порядку, получаем кариотип, то есть набор хромосом, с помощью которого можно диагностировать некоторые генетические заболевания.

Две внешне одинаковые хромосомы называются гомологичными. Если располагать их по порядку, начиная с самых длинных, то мы подойдем к самой короткой паре, от которой зависит различие между мужчинами и женщинами. У женщин ровно 23 пары хромосом, но у мужчин две последние хромосомы остаются непарными, причем одна из них чрезвычайно короткая. Эта короткая хромосома называется *Y-хромосома*, а более длинная — *X-хромосома*. У женщин 23-я пара содержит две X-хромосомы. Понятно, что хромосомы X и Y определяют пол человека. Остальные 22 пары гомологичных хромосом называются аутосомами. Очевидно, что у каждого человека по две одинаковые хромосомы, потому

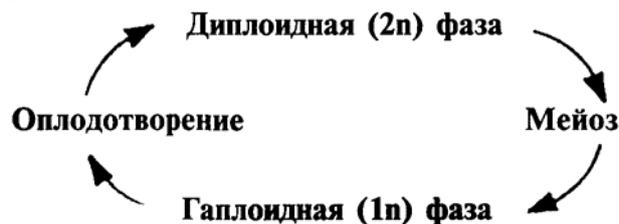
что у всех два родителя. Развитие человеческого организма начинается с оплодотворения сперматозоидом яйцеклетки; в каждой гамете содержится по 23 хромосомы, по одной каждого типа, а в образующейся зиготе содержится уже по две хромосомы каждого типа.

Эти наблюдения подводят нас к вопросу, как происходит половое размножение.

123

## Мейоз

Вспомним, что митоз происходит только при делении обычных, соматических, клеток и что в результате такого деления в клетках остается один и тот же набор хромосом. Если бы сперматозоиды и яйцеклетки образовывались в процессе митоза, то в зиготе было бы в два раза больше хромосом, чем в клетках родителей, и с каждым поколением количество хромосом в организме удваивалось бы. Однако этого не происходит. Поскольку у представителей каждого поколения один и тот же набор хромосом, совершенно очевидно, что должен существовать еще один вид деления, при котором количество хромосом уменьшается наполовину. Такое деление называется *мейоз*. При каждом оплодотворении изначальное количество хромосом восстанавливается. Половое размножение, таким образом, можно представить себе как следующий большой цикл событий:



Клетка, у которой только один набор хромосом, называется гаплоидной (*haploos* — простой), а клетка с двойным набором хромосом называется диплоидной (*diploos* — двойной). В кариотипе человека имеется двойной набор 23 хромосом, по-

124

этому мы, люди, диплоидные организмы. В половых железах (гонадах) взрослого организма — семенниках и яичниках — некоторые клетки размножаются посредством мейоза, образуя соответственно сперматозоиды и яйцеклетки, то есть гаплоидные клетки. Эти гаметы содержат по одному набору из 23 хромосом. При оплодотворении образуется зигота с двойным набором хромосом; при митотическом делении из нее вырастает взрослый организм, и цикл начинается сначала.

Нам, людям, кажется, что диплоидная фаза — это основная и главная стадия развития организма, размножающегося половым способом. Но у многих других организмов она длится недолго, и большинство их клеток гаплоидны. У мхов, например, растения с листьями гаплоидны, при этом они гораздо больше и заметнее отходящих в сторону диплоидных коричневых стебельков. Ни одна фаза при этом не более и не менее «живая», чем другая. Мы специально обращаем на это внимание, чтобы прояснить вызывающий сомнения вопрос по поводу того, когда начинается жизнь человека. Жизнь человека как вида началась несколько миллионов лет назад, когда он отделился от других приматов, и с тех пор она циклически продолжается. Сперматозоиды и яйцеклетки не менее живые, чем эмбрионы, хотя мы огорчаемся по поводу утраты диплоидных организмов и не

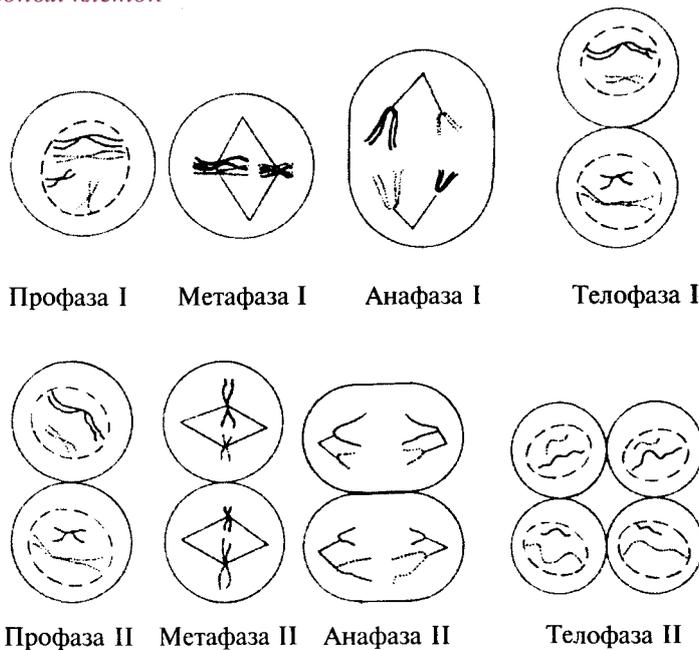
обращаем внимания на ежедневную гибель гаплоидных клеток.

Механизм деления — образование центриоли, веретена и т. п. — при мейозе тот же самый, что и при митозе, только хромосомы ведут себя при этом несколько иначе (рис. 5.4). При мейозе у делящейся клетки четыре копии хромосом: она диплоидная,

125

**Рис. 5.4. Процесс мейоза (в общих чертах) в клетке с двумя парами хромосом**

*Рис. 5.4. Процесс мейоза (в общих чертах) в клетке с двумя парами хромосом; одна из парных хромосом обозначена жирной линией, другая пунктирной. Профаза I: хромосомы становятся видимыми и образуют пары. Метафаза I: парные хромосомы выстраиваются напротив друг друга в середине клетки. Анафаза I: каждая из парных гомологичных хромосом полностью отходит к одному из полюсов клетки. Обратите внимание: хроматиды не расходятся и по-прежнему соединены центромерами. Телофаза I: начальное деление завершается. Профаза II: хромосомы снова становятся видимыми, как и при митотическом делении. Метафаза II: хромосомы снова выстраиваются посреди клетки. Анафаза II: на этот раз хроматиды отделяются друг от друга и расходятся к противоположным полюсам. Телофаза II: деление заканчивается образованием четырех гаплоидных клеток*



126

так как у нее уже есть пара каждого типа хромосом, а во время S-фазы, предшествующей мейозу, набор удвоился. После двух клеточных делений такая клетка дает четыре гаплоидные клетки, и каждая из них имеет один набор хромосом. Рассмотрим процесс по порядку.

Как только клетка начинает свое первое мейотическое деление (мейоз I), гомологичные хромосомы определенным образом притягиваются друг к другу и образуют пары. В профазе I хромосомы становятся видимыми, и часто можно заметить нерегулярные утолщения и сжатия вдоль нити. По мере того как хроматиды гомологичных хромосом обвивают друг друга, эти фрагменты обычно выстраиваются в ряд. Затем хромосомы становятся еще более компактными и плотными, после чего расходятся. В конечном счете они соединяются друг с другом только в определенных точках, называемых *хиазмами*, в которых хроматиды тесно переплетаются, почти сливаясь друг с

другом.

Во время метафазы I хромосомы находятся в середине клетки. Они начинают двигаться к противоположным полюсам во время анафазы I, но в данном случае каждая хромосома отделяется от своей гомологичной хромосомы, тогда как в одной хромосоме хроматиды остаются связанными (это важное отличие от митоза, при котором хроматиды во время анафазы отделяются друг от друга). Во время телофазы I хромосомы достигают полюсов и вокруг них образуются новые ядерные оболочки, после чего клетка делится надвое. Каждая дочерняя клетка — в данном случае гаплоидная — проходит через короткую стадию интерфазы (*без* синтеза ДНК) и приступает к повторному делению.

127

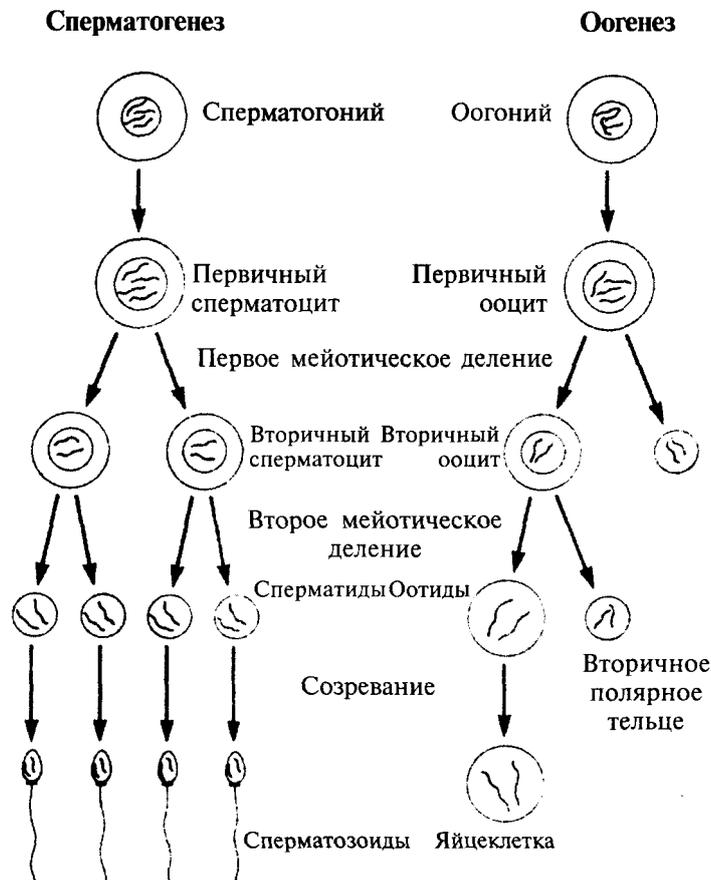
Второй этап мейоза представляет собой аналог митотического деления. Хромосомы, которые в профазе II по-прежнему представлены двумя хроматидами, в метафазе II располагаются в экваториальной плоскости. Во время анафазы II хроматиды наконец-то отделяются друг от друга и расходятся по разным полюсам; во время телофазы II вокруг них образуются новые ядерные оболочки. Таким образом, получается четыре гаплоидных клетки, каждая с одним набором хромосом. (У людей они содержат 23 хромосомы. Хромосомы X и Y при мейозе ведут себя, как гомологичные, поэтому каждый сперматозоид содержит 22 аутосомы плюс X- или Y-хромосому.)

В животных клетках мейоз проходит по-разному у мужских и женских особей (рис. 5.5). При сперматогенезе отдельная клетка, называемая *первичным сперматоцитом*, делится на два вторичных сперматоцита, а они образуют четыре сперматиды; каждая сперматида превращается в сперматозоид (со своеобразной головкой и удлинённым хвостиком-жгутиком) в ходе *сперматогенеза*. Яйцеклетка образуется во время подобного процесса *оогенеза*. Но если у мужских особей в процессе сперматогенеза появляются четыре сперматозоида, то при оогенезе — деление цитоплазмы происходит по-другому и в результате образуется только *одна яйцеклетка*. Яйцеклетка человека имеет около 0,1 мм в диаметре, но при этом она в 70 раз больше головки сперматозоида. Функция сперматозоида — доставить свое ядро внутрь яйцеклетки, поэтому он такой небольшой. Яйцеклетке же еще предстоит превратиться в эмбрион, причем во время первых делений она не увеличивает свою массу, и в ней должен содержаться

128

**Рис. 5.5. При сперматогенезе из начальной клетки образуются четыре сперматозоида, а при оогенезе только одна клетка.**

*При делении первичного ооцита один из наборов хромосом переходит в крошечное полярное тельце, которое может делиться еще раз, но никаких функций не выполняет. При втором делении образуется еще одно полярное тельце. Так получается большая гаплоидная яйцеклетка, теряющая незначительную часть начальной цитоплазмы*



129

запас питательных веществ. В первичном *ооците* мейоз происходит у границы клетки, и в конце первого мейотического деления одно дочернее ядро отделяется от основной клетки в виде *полярного тельца*. Во время второго этапа мейоза ядра снова делятся, и одно из ядер ооцита отделяется. Таким образом, при оогенезе из каждого ооцита образуются три полярных тельца и одна яйцеклетка.

Взрослый мужской организм ежедневно производит миллионы сперматозоидов, женский же — одну яйцеклетку за период приблизительно 28 дней. Поэтому за все время жизни у женщины образуется 400—500 яйцеклеток. Все клетки, способные образовывать яйцеклетки, — около 2 миллионов — уже содержатся в организме девочки при рождении. К наступлению половой зрелости количество ооцитов уменьшается до 300 тыс., и лишь малое число достигает стадии зрелой яйцеклетки.

### Мейоз и законы Менделя

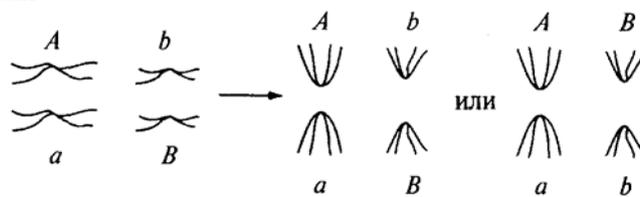
В наши дни широко известно, что гены находятся в хромосомах, хотя в следующем разделе мы постараемся это утверждение доказать. Рассмотрев процесс мейоза, мы теперь можем найти в нем обоснование закона Менделя,

согласно которому каждая особь содержит два фактора одного признака, но при этом гаметы переносят лишь один из этих факторов. Каждый животный организм или растение (у Менделя — горох) содержит диплоидный набор хромосом, которые переносят два аллеля одного гена. Если вернуться к примеру с тестерами и нетестерами фенилтио-

130

карбамида, то какая-то из 23 пар наших хромосом должна переносить либо аллель  $T$ , либо аллель  $t$ . У гетерозигот  $Tt$  гомологичные хромосомы в начале мейоза образуют пары, но во время первой анафазы расходятся, вследствие чего образуются гаметы, переносящие либо  $T$ , либо  $t$ .

Второй закон Менделя, закон независимого распределения, говорит, что при наследовании двух факторов их распределение происходит независимо. На самом деле гены распределяются независимо, если они располагаются на разных хромосомах. Позже (гл. 8) мы столкнемся с так называемыми сцепленными генами, расположенными на одной хромосоме. В данном случае важно отметить, что каждая хромосомная пара разделяется независимо от других. Предположим, что в организме только две пары хромосом: одна переносит аллели  $A$  и  $a$ , а другая — аллели  $B$  и  $b$ . У двойных гетерозигот  $AaBb$  в метафазе I все хромосомы выстраиваются парами посередине клетки:



В анафазе I может получиться так, что аллели  $A$  и  $B$  попадут в одну дочернюю клетку, а аллели  $a$  и  $b$  — в другую. Но существует равная вероятность того, что в одной дочерней клетке окажутся аллели  $A$  и  $b$ , а в другой — аллели  $a$  и  $B$ . Многократное мейотическое деление даст гаметы всех четырех ти-

131

пов:  $AB$ ,  $Ab$ ,  $aB$  и  $ab$ . Это приводит к той модели наследственности, которую мы изучали в гл. 4.

### Местонахождение генов

Основные процессы, происходящие при мейозе и митозе, были изучены к концу XIX века. Теперь известно, что это довольно сложный механизм распределения хромосом по дочерним клеткам, но до начала XX века ученые не понимали их биологической роли. И только после повторного открытия законов Менделя в 1900-х годах Теодор Бовери и Уолтер Саттон независимо друг от друга провели аналогию между поведением гипотетических факторов и хромосом при мейозе. В 1902 году они выдвинули хромосомную теорию наследственности, заявив, что наследственные факторы Менделя располагаются на хромосомах. Они указали на следующие параллели:

Однако такие параллели в поведении хромосом и генов еще не являются доказательством того, что

132

гены расположены в хромосомах, и многие биологи, в том числе генетики, поначалу отзывались о теории Бовери—Саттона крайне скептически. Тем не менее различные эксперименты и наблюдения,

проведенные в первые десятилетия XX века, подтвердили эту гипотезу.

## Половые хромосомы

Еще в древности люди заметили, что некоторые заболевания появляются почти исключительно у мужчин, хотя передаются по материнской линии. Самый известный пример — *гемофилия*, или недостаточная свертываемость крови. Древние евреи запрещали проводить обязательное обрезание ребенку, если два его старших брата умирали от кровотечения, то есть признавали наследственный характер этого заболевания. К XII веку ученые-раввины признали, что гемофилия поражает мужчин, хотя, что парадоксально, передается по женской линии. Чарльз Дарвин также обратил внимание на этот особый вид наследования. В 1875 году он описал историю одной индийской семьи, в которой у 10 мужчин на протяжении четырех поколений были очень мелкие зубы, слабый волосяной покров, раннее облысение и ненормально сухая кожа. Ни у одной женщины в семье эти признаки не проявились, хотя они и передавали все эти особенности своим сыновьям. В то же время ни у одного из мужчин не родились дети с подобными признаками.

Такой характер наследования объясняется различием в половых хромосомах, отчетливо наблюдаемым в кариотипе: у женщин две X-хромосомы,

133

### Гены

1. Содержатся в организме парами, по одному от каждого родителя.

2. Аллели парных генов расходятся по разным гаметам.

3. Разные пары распределяются независимо друг от друга.

### Хромосомы

1. Содержатся гомологичными парами в диплоидных клетках в результате объединения гамет каждого родителя.

2. Во время мейоза расходятся по разным гаметам.

3. Разные пары распределяются независимо друг от друга.

тогда как у мужчин одна такая хромосома и одна Y-хромосома поменьше, которая ведет себя как гомологичная X-хромосоме при мейозе. Во всех яйцеклетках содержится только X-хромосома, тогда как в половине сперматозоидов находится X-хромосома, а в другой половине — Y-хромосома. Это объясняет, почему мальчиков и девочек рождается примерно поровну: ведь если яйцеклетку оплодотворит сперматозоид с X-хромосомой, то получится женская зигота XX, а если сперматозоид с Y-хромосомой, то мужская зигота XY. Забавно, что пол ребенка определяют сперматозоиды, хотя до сих пор именно женщин часто винят в том, что они родили ребенка не того пола. Бывало так, что цари и короли разводились с женами, которым не удавалось родить им наследника. Однако у некоторых других животных, включая земноводных, птиц и бабочек, пол определяет яйцеклетка; у мужских особей этих животных две идентичные Z-хромосомы, а у женских особей — две разные: W- и Z-хромосомы.

В Y-хромосоме человека содержится мало известных генов. Небольшой участок этой хромосомы под названием SRY определяет развитие семенников (яичек) вместо яичников; любая зигота с Y-хромосомой развивается в мужской организм, а зигота без нее — в женский. Любой признак, определяемый геном на Y-хромосоме, должен передаваться от отца к сыну и проявляться в любом случае. Почти единственный

подтвержденный признак такого рода — так называемые волосатые края уха. Правда, этот признак проявляется в жизни поздно и по-разному, поэтому механизм его наследственности

134

выяснен не совсем точно, хотя похоже, что он должен передаваться по мужской линии.

Наряду с этим многие признаки передаются с X-хромосомой, и их местонахождение определяется благодаря особому образцу наследования. Хороший пример — дальтонизм по красному и зеленому цветам. Обозначим X-хромосому с мутантным аллелем как  $X^c$ , а хромосому с нормальным аллелем как  $X^+$ . Поскольку мутация дальтонизма рецессивная, то у женщины, гетерозиготной по этому гену ( $X^cX^+$ ), зрение нормальное. Но у мужчины, получившего мутантный ген с единственной X-хромосомой ( $X^cY$ ), нет нормального аллеля, потому проявляется рецессивный аллель. Мужчина-дальтоник передает свою  $X^c$ -хромосому всем своим дочерям, и они (как правило) становятся гетерозиготными носительницами этого признака. Женщина с равной вероятностью может передать своим сыновьям как  $X^c$ , так и  $X^+$ -хромосому. Женщины-дальтоники встречаются редко, потому что они должны унаследовать обе ненормальные хромосомы от дальтоника-отца и от гетерозиготной матери; вероятность такого сочетания будет равна 50%.

Признаки, сцепленные с X-хромосомой, в родословных распознавать легко, потому что женщины передают их приблизительно половине сыновей, а от отцов они передаются через дочерей внукам и проявляются через поколение. Такой характер наследования присущ нескольким сотням признакам, включая некоторые виды облысения и мышечную дистрофию Дюшенна. Один из самых известных случаев — передача по наследству гемофилии в родословной европейских монархов (гл. 14).

135

## Нерасхождение хромосом

Обычно мужчины и женщины имеют хорошо выраженный фенотип, определяемый их набором хромосом — XY или XX. Но иногда рождаются дети с необычным числом половых хромосом, и это происходит в результате ненормального развития гамет. Два подобных синдрома названы по именам первых описавших их врачей. Синдром Клайнфельтера проявляется у мальчиков, которые обычно высокие, с гинекомастией (развитие молочных желез по женскому типу), пониженным умственным развитием и маленькими яичками. В 1959 году Якобс и Стронг установили, что синдром Клайнфельтера связан с наличием лишней X-хромосомы, то есть с набором хромосом XXY.

Другой случай ненормального развития гамет называется синдромом Тернера и проявляется у девочек. У них нет яичников, они невысокие, с недоразвитыми вторичными половыми признаками (маленькая грудь). Хромосомный набор у таких девочек — X0, то есть одна X-хромосома (0 обозначает отсутствие хромосомы). Поскольку такие женщины гомозиготны по X-хромосоме, у них проявляется рецессивный фенотип, например дальтонизм, обычно свойственный мужчинам. Рождение одного ребенка с генотипом XXY приходится приблизительно на каждые 700 рождений, а с генотипом X0 — на каждые 2500. Кроме того, на каждую 1000 рождений приходится один случай XXX; эти девочки внешне нормальные, хотя и с

некоторыми недостатками умственного развития.

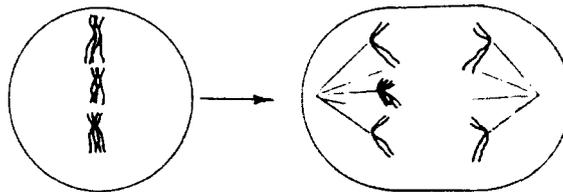
Как же возникают такие случаи? Непосредственная причина пока еще не известна, но ясно, что во

136

**Рис. 5.6. Последствия нерасхождения X-хромосом в ооците на первом этапе мейоза и оплодотворения сперматозоидами с хромосомами X или Y.**

*Нерасхождение на втором этапе мейоза (не показано) может привести к еще большему увеличению числа X-хромосом*

Все хромосомные пары на первом этапе мейоза расходятся нормально, за исключением X-хромосом



Если X-хромосомы остаются в ооците

Если X-хромосомы переходят в полярное тельце

(при условии, что второй этап мейоза происходит нормально)

В яйцеклетке будет 22 аутосомы + XX

В яйцеклетке будет только 22 аутосомы

Если ее оплодотворит:

сперматозоид X	эмбрион будет XXX	эмбрион будет X0 (Тернер)
сперматозоид Y	эмбрион будет ХХУ (Клайнфельтер)	эмбрион будет Y0 (погибает)

время мейоза эти хромосомы не расходятся как следует (рис. 5.6). Такое явление и называется *нерасхождением хромосом*. Оно происходит в гаметах каждого пола, на первом или втором этапе мейоза или сразу на двух этапах. В результате нерасхождения образуются гаметы с двумя половыми хромосомами (XX, YY, XY) или вовсе без половой хромосо-

137

мы. В редких случаях встречаются и более двух копий хромосом. (Нерасхождение аутосом приводит к серьезным врожденным порокам, о чем упоминается в гл. 14.) Если сперматозоид XY оплодотворяет яйцеклетку X, то образуется зигота с хромосомами ХХУ; сперматозоид без половых хромосом и яйцеклетка X дают зиготу X0. В результате оплодотворения яйцеклетки X сперматозоидом XX получается зигота XXX, а в результате оплодотворения такой яйцеклетки сперматозоидом YY — зигота ХУУ.

Ненормальные случаи распределения половых хромосом заставляют задуматься, почему ХХ-женщины и ХУ-мужчины получаются нормальными, если у них разное число X-хромосом? Должен быть какой-то механизм, который компенсирует различие и поддерживает генетическое равновесие. В 1961 году Мэри Лион и Лайан Рассел независимо друг от друга предложили гипотезу, объясняющую компенсацию генов, связанных с X-хромосомой. Они заметили, что у гетерозиготных женских особей часто бывает разный фенотип; гетерозиготным кошкам, например, свойственна

пятнистая окраска, причем черные и желтые пятна находятся в разных местах. Лион и Рассел предположили, что в каждой клетке развивающегося эмбриона одна из X-хромосом случайным образом «выключается», и во всех клетках, происходящих из этой клетки эмбриона, эта X-хромосома продолжает оставаться в неактивном состоянии. Так, у гетерозиготной кошки в некоторых участках кожи должна быть выключена X-хромосома с аллелем черного меха, поэтому на этих участках появляется желтый мех; на других участках кожи выключена X-хромосома с аллелем желтого меха, и на них вырастает черный мех. Хотя такая схема

138

деактивации X-хромосом наиболее очевидна на примере окраски кошек и мышей, в действительности каждая женская особь млекопитающего сочетает в себе два типа клеток, и любая разница в аллелях X-хромосом может привести к фенотипическому разнообразию.

«Выключенные» X-хромосомы сворачиваются в плотные комочки, которые называются половыми хроматинами, или *тельцами Барра*, по имени открывшего их Муррея Барра; их можно увидеть в клетках нормальных женских особей. Одна из X-хромосом остается активной, а другая сжимается, поэтому у обычной женщины тельце Барра можно обнаружить в каждой клетке, а у женщины с синдромом Тернера их нет. У женщин с лишними хромосомами их бывает два, три или даже четыре. У мужчин телец Барра обычно не бывает, но у людей с синдромом Клайнфельтера бывает одно, два и более телец Барра, в зависимости от количества лишних X-хромосом.

### Мужчины ХУУ: «хромосома преступности»

В 1956 году Патрисия Джейкобс и ее ассистенты опубликовали доклад, вызвавший длительные споры и обсуждения среди биологов. Изучая кариотип заключенных мужского отделения для умственно отсталых при тюремном госпитале в Шотландии, исследователи обнаружили, что у семи мужчин из 196 (3,6%) имелась одна лишняя Y-хромосома. Помимо прочих фенотипических признаков у таких мужчин обычно бывает высокий рост — значительно выше нормы. Позже, изучая хромосомный на-

139

бор 3500 родившихся в госпитале младенцев, ученые обнаружили, что лишняя Y-хромосома встретилась только у пяти из них (0,14%). Таким образом, если люди с генотипом ХУУ составляют приблизительно 0,14% всей популяции, а заключенные госпиталя с таким генотипом составляют 3,6%, то напрашивается вывод: люди с такой особенностью склонны к насилию и совершению преступлений. На этом основании можно даже предположить, что Y-хромосома содержит ген (или гены) агрессивности, которая увеличивается, если таких генов в два раза больше. Газеты тут же поспешили окрестить Y-хромосому хромосомой преступности.

Те же газетчики не замедлили рассказать читателям, что лишняя Y-хромосома имелась у известного чикагского серийного убийцы Ричарда Speka. Но на самом деле это было не так. Тем не менее некоторым убийцам удалось избежать наказания на том основании, что они имели генотип ХУУ и якобы не отвечали за свои действия. К 1974 году было зарегистрировано по меньшей мере шесть случаев, в которых обвиняемые доказывали, что они невменяемы именно на основании своего генотипа ХУУ. Это были дела Даниэля Югона в Париже, Лоренса Хэннела в Мельбурне, Эрнста-Дитера

Бекка в Западной Германии, Шона Фарли в Нью-Йорке; Рэймонда Таннера в Лос-Анджелесе и так называемое дело «Миллард против штата» в Мэриленде.

Несмотря на недостаток убедительных доказательств, некоторые представители власти и даже генетики высказывали крайне тенденциозные и предвзятые заявления. Например, Кеннеди Мак-Райтер, юрист и генетик, утверждал, будто «вероятностный фактор подтверждает, что преступники

140

с хромосомами ХУУ — крайне опасные личности»<sup>2</sup>. Один юридический журнал предположил следующее:

Лица с хромосомами ХУУ представляют постоянную угрозу, поскольку они могут в любой момент оказаться в ситуации, в которой будут не способны контролировать свое поведение. И хотя в обществе может быть много подобных ходячих «пороховых бочек», лица с хромосомами ХУУ легче остальных поддаются выявлению<sup>3</sup>.

Сообщалось, что «один из ведущих генетиков страны» сказал:

Мы не можем быть уверенными в том, что хромосомы ХУУ делают из человека преступника, но я лично не пригласил бы такого человека на обед<sup>4</sup>.

Даже такой известный ученый, как Х. Бентли Гласс, покойный председатель Американской ассоциации по популяризации науки, назвал генотип ХУУ отклонением от нормы и предложил избавляться от него в популяции посредством современных технологий дородовой диагностики и прерывания беременности<sup>5</sup>.

На самом деле никем и никогда не было выявлено прямой зависимости между генотипом ХУУ и склонностью к совершению преступлений. Тщательно анализируя данные нескольких исследований, Эрнест Б. Хук<sup>6</sup> выяснил, что доля новорожденных с хромосомами ХУУ в общей популяции составляет 0,1% и при этом в «специализированных учреждениях» (тюрьмах, психиатрических лечебницах для умственно отсталых, алкоголиков или эпилептиков) доля мужчин с генотипом ХУУ составляет 2%. Однако эти лица вовсе не демонстрировали особой

141

склонности к агрессивности или насилию. Их наиболее частый фенотипический признак — высокий рост. У них также бывают тяжелые воспаления сальных желез, иногда отставание в умственном развитии и трудности в общении, отсюда и склонность к импульсивному поведению. Интересно, что мужчины с синдромом Клайнфельтера (генотип ХХУ) тоже отличаются высоким ростом и тоже часто оказываются в «специализированных учреждениях» — приблизительно в пять раз чаще обычных людей. Отсюда был сделан разумный вывод: дело тут в том, что высокие подростки и юноши с необычными внешними признаками испытывают трудности в общении и, как правило, вызывают настороженное отношение окружающих, а если и представители власти воспринимают их как потенциально опасных, то общество буквально толкает их на путь, приводящий в тюрьму или психиатрическую лечебницу.

История с хромосомами ХХУ должна послужить предостережением. Обычно ученые — это консерваторы, с трудом принимающие новые теории, но в данном случае одержимость новой идеей, не подтвержденной солидными доказательствами, привела к опасному убеждению, будто существует связь между криминальным поведением и генотипом ХУУ. Такого рода идеи могут нанести непоправимый вред науке. Если следовать подобной логике, то можно прийти к выводу, что если мужчин в тюрьмах

больше, чем женщин, то в склонности к преступлениям виноват сам по себе генотип ХУ.

Реальное же значение таких синдромов для генетики состоит в том, что они происходят от неразделения хромосом и доказывают связь между

142

хромосомным набором и фенотипом. Если лишние или недостающие хромосомы влияют на выраженность гена, то гены и в самом деле расположены в хромосомах.

### Попытки определения пола

В древности интерес к вопросам размножения и воспроизводства подогревался желанием предсказать пол детей. На протяжении многих столетий люди предпочитали, чтобы у них рождались мальчики. Так как во многих культурах считалось, что наследственные признаки передаются исключительно через мужское семя, то полноправными наследниками отца признавали только сыновей. Если человек надеялся на память потомков, если он желал оставить после себя воспоминания о своей жизни, то у него обязательно должны были родиться мальчики. Во многих цивилизациях собственность передавалась по наследству только мужчинам, и, естественно, мужчинам хотелось передать все свое накопленное имущество детям, а не каким-то дальним родственникам. Там, где исключительное положение в обществе занимали цари, короли, вожди, шаманы или жрецы, все члены общества также надеялись на то, что у этих высокопоставленных лиц родятся наследники, и тем самым удастся избежать беспорядков. Иногда люди надеялись на то, что их сыновья удачно выберут себе жену, и та принесет в их дом богатое приданое. Другие мечтали о сильных воинах и искусных охотниках, которые прославили бы их род и обеспечили процветание всем членам семьи. Дочери же часто оказывались «лишними ртами», и, кроме того, во многих цивилизациях требовалось давать им приданое, что могло разо-

*Продолжение на след. странице*

143

реть семейство, где рождалось несколько дочерей подряд. По этим и многим другим причинам рождение сына воспринималось как нечто очень важное и значительное. Подобное отношение к мальчикам сохраняется и поныне.

Вместе с тем в истории человечества были и такие общества, где особое внимание уделялось дочерям, хотя порой их считали всего лишь ценной собственностью, которая передается от одного наследника другому. В других обществах наследование шло по женской линии, и тогда рождение дочери воспринималось как истинный праздник. Но вне зависимости от того, по какой линии шло наследование в том или ином обществе, во всех обществах и цивилизациях бывали свои, часто очень любопытные, «правила» определения пола будущего ребенка, своего рода «первобытная генная инженерия».

В Древнем Египте не было указаний, как зачать ребенка нужного пола, но правила определения пола имелись. Египтяне считали, что если мочой беременной женщины каждый день поливать семена пшеницы и ячменя, то пшеница прорастет, если у нее будет мальчик, а ячмень прорастет, если будет девочка. Если же ничего не проросло, это означало, что женщина не беременна. У этого странного на первый взгляд метода есть некоторые основания, потому что моча беременных женщин содержит химические вещества, которые действительно способствуют прорастанию определенных растений.

Древние евреи желали, чтобы у них рождались мальчики, так как в их обществе женщины обладали низким статусом и не наследовали имущество. Они, например, считали, что если мужчина сожжет зерно соседа, то у него не будет наследников, но если, как сказано в Талмуде, он поставит свое ложе с севера на юг, то у него, скорее всего, родятся мальчики.

144

Евреи разделяли с арабами и индусами веру в то, что рождение мальчика — настолько счастливое и радостное событие, что если беременную женщину не тревожить и не огорчать, то у нее обязательно родится мальчик.

Считалось также, что пол ребенка зависит от питания матери. В древнеиндийской «Атхарваведе» (написанной до 700 г. до н. э.) содержится предписание пить на четвертый день менструации «гарбхакарану», то есть напиток из вареных семян риса и кунжута. В таком случае якобы обязательно родится мальчик. В древних текстах также можно встретить рецепты получения нужного оттенка кожи у сыновей, а также рецепты, которые должны ему помочь в будущем владеть тем или иным количеством «Вед».

Во времена Гомера греки радовались рождению дочерей. Сыновья часто подвергались опасностям и погибали, тогда как дочерям доставались скот и другое имущество. Но несколько столетий спустя наследовать собственность могли уже только сыновья. Дочерям давали только приданое, когда они выходили замуж. Если мужчина умирал, не оставив после себя наследников, его собственность вместе с женой переходила к ближайшему родственнику.

Естественно, что люди пытались заранее определить пол своего ребенка. Гиппократ  
Генетика / Бартон Гуттман, Энтони Гриффитс, Дэвид Сузуки, Тара Куллис. — М.: ФАИР-ПРЕСС, 2004. — 448 с: ил.

учил, что у женщины со здоровым цветом кожи родится мальчик. Он также полагал, что если зародыш двигается уже на третьем месяце беременности, то такой энергичный ребенок обязательно должен быть мальчиком. Если лицо женщины покроется веснушками, то она родит девочку (у других народов веснушки предвещают рождение мальчика).

Гиппон Регийский полагал, что пол ребенка определяет отец: густое семя отца означает, что родится

*Продолжение на след. странице*

145

мальчик, а жидкое — девочка. Для того чтобы обеспечить рождение мальчика, греки вступали в половое сношение при северном ветре, потому что северный ветер, «как известно», уплотняет и усиливает семя. Для девочек же подходящим оказывался южный ветер, который разбавляет и ослабляет семя. Эмпедокл, напротив, считал, что рождение мальчиков зависит от женщин, у которых должна быть особо теплая матка.

Многие теории пола коренятся в древнем убеждении, что правая сторона тела более важна, чем левая, а такое убеждение в свою очередь объясняется тем, что большинство людей правши. Часто считали, что пол ребенка определяет семя из одного или другого мужского яичка. Иногда мужчины, для того чтобы зачать мальчика, перевязывали одно из своих яичек. Аристотель возражал против такого обычая, но он сохранялся долго; даже в XVIII веке некоторые французские аристократы удаляли левое яичко в надежде зачать наследника.

Большое значение придавалось и снам женщины. В Индии считалось, что если женщине приснится мужская еда, то у нее будет мальчик. В некоторых славянских странах то же самое означают ножи и дубинки, а сны об источниках и гулянках означают рождение девочки. В некоторых областях Германии мужчины клали в кровать топор, желая зачать ребенка мужского пола, и оставляли его в сарае, когда хотели зачать девочку. В Японии X века женщины, надеясь «взбодрить» ребенка и сделать из него мальчика, отправлялись на охоту или сражение. Среди японцев также бытовало забавное убеждение, что если мужчина позовет свою жену, когда та справляет естественные потребности и при этом повернется налево, то у нее родится девочка. Древнее китайское правило гласит: если на седьмом месяце беременно-

сти мать почувствует, как ее ребенок двигает рукой влево, то это будет мальчик; если же ребенок на восьмом месяце двигает рукой вправо, то это будет девочка.

Многие люди и поныне разделяют различные предрассудки относительно пола ребенка и верят в то, что пол можно определить по частоте сердцебиения, по тому, насколько часто будущая мать испытывает тошноту, по качеству ее молока. В наши дни пол ребенка возможно совершенно точно определить медицинскими методами, а в будущем, вероятно, станет возможным и выбирать пол ребенка при зачатии. Раньше люди не сомневались, что возможность определить пол ребенка — это обязательно благо, но теперь, когда на нас неожиданно легла такая большая ответственность, мы не всегда уверены в том, что сможем с ней справиться.

## Глава 6. ФУНКЦИЯ ГЕНОВ

Итак, мы уже рассмотрели, как хромосомы и гены передаются от поколения к поколению, но еще не узнали, за что именно они отвечают и как функционируют. Пора подробнее осветить этот вопрос.

### Гены и нарушения метаболизма

Люди — плохой «материал» для изучения законов наследственности, потому что у них трудно получить достаточно надежные данные, но первые наблюдения, как гены осуществляют свою функцию, были сделаны именно на людях. В самом начале XX века английский врач Арчибальд Гаррод<sup>1</sup> заинтересовался наследственностью лиц с определенными нарушениями и начал сравнивать их биохимические анализы с анализами нормальных людей. Одно из таких нарушений, передающееся по аутосомному рецессивному образцу, — *алкаптонурия*, выражающаяся, в частности, в том, что моча таких людей на воздухе темнеет (становится темно-красной или черной). Обычно это замечают уже родители, когда видят, что пеленки их ребенка становятся темными. Люди с этим нарушением выде-

148  
ляют большое количество гомогентизиновой кислоты (алкантона), которая и темнеет при реакции с кислородом. У нормальных людей клетки преобразуют эту гомогентизиновую кислоту в малеилуксусную кислоту. Отсюда следует, что алкаптонурия происходит от отсутствия ферментов, которые обычно ускоряют эту реакцию. Вспомним, что все вещества в организме образуются или разрушаются в процессе метаболических реакций, или метаболических путей, которые представляют собой серию химических реакций при участии катализирующих ферментов. Гаррод назвал алкаптонурию и схожие с ней симптомы врожденными нарушениями метаболизма.

Характер этих нарушений предполагает, что гены передают информацию о производстве ферментов. У обычных людей имеется аллель *Al*, который вырабатывает фермент, преобразующий гомогентизиновую кислоту в малеилуксусную кислоту. Страдающие алкаптонурией гомозиготны по рецессивному аллелю *al*, содержащему «испорченную» информацию. У гетерозигот также содержится один нормальный аллель, поэтому у них не проявляется признаков нарушения метаболизма. Гаррод заметил также, что альбинизм проявляется похожим образом: в коже, волосах и радужной оболочке глаз отсутствует обычный пигмент меланин. Меланин образуется с помощью ферментов из тирозина в ходе нескольких реакций, у альбиносов не вырабатывается фермент для одной из них. Такая связь между генами и составляющими веществами организма весьма знаменательна.

Нам известно несколько наследственных нарушений, блокирующих метаболические пути, веду-

149

щие к образованию меланина и малеилуксусной кислоты (рис. 6.1). На основании подобных наблюдений можно сделать вывод, что гены ответственны за выработку ферментов и как следствие контролируют метаболизм в целом. Некоторые нарушения метаболизма даже определили ход истории. Например, известно такое нарушение метаболизма, как порфириновая болезнь, при которой не расщепляются порфирины. Их избыток приводит к пси-

### Рис. 6.1. Метаболические пути тирозина и фенилаланина в организме человека.

Отсутствие ферментов на определенных этапах приводит к специфическим наследственным нарушениям метаболизма



150

хическим расстройствам. Несдержанное поведение английского короля Георга III — один из факторов, ускоривших революцию в Америке — было результатом порфириновой болезни, унаследованной им от шотландской королевы Марии.

### Гены и ферменты

В 1944 году Джордж Бидл и Эдвард Тэйтем подтвердили правильность выводов Гаррода на примере хлебной плесени *Neurospora* (эта плесень ярко-оранжевого цвета иногда образуется на черстве хлеба). Хлебную плесень можно выращивать на простой *питательной среде* — в смеси сахара, витамина биотина и нескольких солей, растворенных в воде. Из этих веществ плесень синтезирует все необходимые сложные компоненты. Такие организмы, не требующие для своей жизнедеятельности сложных веществ, называются *прототрофами*. Бидл и Тэйтем подвергали плесень облучению с целью ускорения процесса мутаций и затем искали среди различных популяций *ауксотрофы*, то есть организмы, утратившие способность синтезировать одно из веществ, необходимых для их роста, и, таким образом, способных жить только в питательной среде с этим веществом.

Особое внимание Бидл и Тэйтем обратили на мутантную плесень, которая для своего существования требовала аминокислоту аргинин. Аргинин — необходимая составляющая всех белков, и обычная плесень *Neurospora* синтезирует ее из сахара и других веществ раствора. Однако нарушения метаболического процесса у мутантной плесени не позволя-

151

ют вырабатывать аргинин, поэтому без добавления этой аминокислоты она расти не может. По своей структуре аргинин похож на две другие аминокислоты — орнитин и цитруллин, поэтому Бидл и Тэйтем предположили, что некоторые мутанты могут расти в среде с этими

веществами вместо аргинина. Таким образом, они разделили ауксотрофы по аргинину на несколько классов. Мутанты класса I могли расти только в среде с аргинином; мутанты класса II — в среде с аргинином или цитруллином; мутанты класса III — в среде с аргинином, цитруллином или орнитином. На основании этих результатов Билл и Тэйтем сделали вывод, что: 1) отдельный ген передает информацию о синтезе отдельного фермента; 2) каждый мутант, дефективный по одному гену, не может вырабатывать один фермент; 3) биосинтетический путь, ведущий к образованию аргинина, имеет следующий вид:



Каждую реакцию контролирует особый фермент, и у каждого мутанта соответствующим образом блокируется производство этого фермента. Мутанты не могут расти в среде, в которой присутствуют вещества, производимые *до* блокировки: например, мутанты класса II не могут расти в среде с орнитином. Если в среде присутствуют вещества, производи-

152

мые *после* блокировки, то организм получает все необходимые вещества для производства аргинина и может расти. Так, мутанты класса III не могут преобразовывать вещества-предшественники в орнитин, но если в их питательную среду добавить орнитин, они перерабатывают орнитин в цитруллин, а цитруллин — в аргинин. Позднее биохимические эксперименты доказали, что эти реакции происходят именно в таком порядке.

На основании полученных результатов Бидл и Тэйтем высказали гипотезу «один ген — один фермент», согласно которой каждый ген контролирует производство отдельного фермента. Фактически они вплотную подошли к представлению о том, что гены переносят информацию о производстве белков, так как ферменты являются очень важным типом белков (но, как мы сказали в гл. 3, существуют и другие белки). Согласно более современной версии принципа Билла и Тэйтема каждый ген кодирует производство отдельной полипептидной цепи (напомним, что полипептид — это цепь аминокислот). Некоторые белки состоят из одного полипептида, другие — из двух и более.

## Белки и информация

Поскольку гены контролируют производство и синтез белков, то еще раз рассмотрим структуру белков. Как было сказано в гл. 3, белки — наиболее разнообразные молекулы организма. Они являются составной частью всех мембран; образуют большую часть рибосом («фабрик» по производству белков); входят в состав многих структурных частей клетки,

153

определяющих ее форму и строение; белки — активные компоненты мышечных волокон, позволяющих нам выполнять движения. Из белков состоят такие образования, как волосы, кожа, сухожилия и (в сочетании с кристаллами фосфата кальция и магния) кости. Белками являются некоторые гормоны, такие как инсулин, которые переносят химические

послания от одного типа клеток к другим. И что самое важное, белки выполняют также функцию ферментов.

Вспомним, что белки представляют собой длинные цепи полимеров, состоящих из 20 видов аминокислот, соединенных друг с другом *полипептидной связью*. Связь образуется в ходе химических реакций, идущих с выделением воды в качестве побочного продукта. Полипептид может состоять из очень большого количества аминокислот. В наше время с помощью особых приборов можно быстро определить состав аминокислот в белке. Анализ белков показал, что каждый из них характеризуется уникальной последовательностью аминокислот, называемой *первичной структурой*. Все молекулы белков одного вида имеют одинаковую последовательность. Например, если обозначить аминокислоты по трем буквам их названия (латинского), то полипептид Glu—Gly—Pro—Trp—Leu—Glu—Ala—Tyr—Gly—Trp—Met—Asp—Phe — это гормон гастрин, способствующий пищеварению, а полипептид Tyr—Gly—Gly—Phe—Met — энкефалин, обладающий опиатным действием в нервной системе. Эти последовательности всегда записываются начиная с аминного конца, то есть со свободной аминогруппы, и заканчиваются карбоксильным концом, то есть со свободной карбоксильной группой. Однако большин-

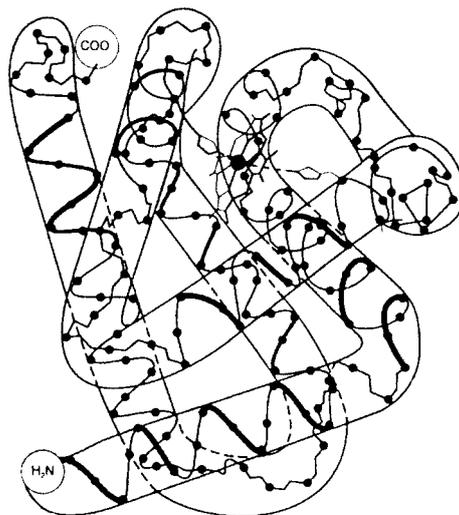
154

ство других белков — очень большие молекулы, состоящие из нескольких сотен аминокислот; замена всего лишь одной кислоты может иногда привести к образованию совсем другого белка с другой структурой; чаще всего такая замена приводит к утрате функций белка.

Первичная структура, как правило, определяет свойства любого белка, включая то, как эти длинные цепи принимают особую форму в пространстве (рис. 6.2). Сила притяжения между атомами в каждой молекуле белка заставляет полипептидную цепь принимать специфическое положение, и так полу-

### Рис. 6.2. Трехмерная структура белка миоглобина.

*Показаны не все атомы; жирной линией обозначен «каркас» пептидной цепи, который образуют несколько спиральных сегментов, соединенных цепями с менее регулярной формой*



155

чается структура, способная выполнять ту или иную функцию — например, небольшой «карман» или активный центр, с помощью которого фермент катализирует химическую реакцию. Многие функциональные

белки, кроме того, состоят из двух полипептидов и более.

Когда говорят о генах, часто используют термин *информация*, особенно *генетическая информация*. Вспомним (гл. 3), что информация позволяет сделать выбор из нескольких возможных вариантов, что особенно важно для структуры белка. Так, упомянутая последовательность гастрита — это одна из  $20^{13}$  возможных последовательностей из 20 видов аминокислот по 13 в ряд. Понятно, что для постройки этого белка требуется много информации, хотя не так много, как для более типичных белков, состоящих из 300 аминокислот. Где-то в геноме человека должен присутствовать ген, определяющий последовательность гастрина: он переносит информацию о том, какие аминокислоты должны следовать друг за другом. Структурную перестройку в этом гене, приводящую к замене информации, называют мутацией. (Позже мы узнаем, что некоторые мутации затрагивают синтез белка или контроль над ним.)

Нарушение связи между геном и белком иллюстрирует такое наследственное заболевание, как серповидноклеточная анемия. Почти половина объема крови у нормального человека состоит из округлых, дискообразных красных кровяных клеток — эритроцитов, которые содержат гемоглобин, придающих им цвет. Гемоглобин переносит кислород, необходимый для нормального метаболизма клеток; красные кровяные тельца проникают по тонким капиллярам в самые удаленные уголки тканей и

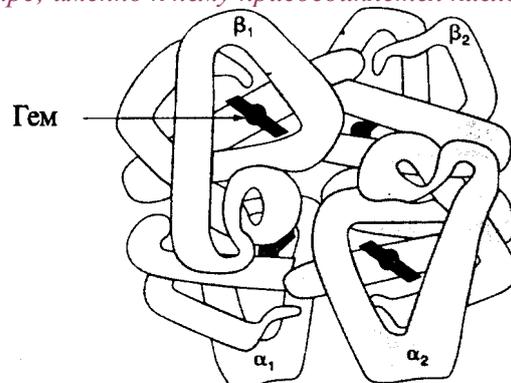
156

доставляют им кислород. Преобладает тип гемоглобина А (Hb A), который состоит из четырех полипептидных цепей: двух цепей альфа (по 141 аминокислоте в каждой) и двух цепей бета (по 146 аминокислот) (рис. 6.3). Это так называемые глобиновые части молекулы; каждая из них переносит небелковую группу гем — большую кольцевидную молекулу с атомом железа посередине. Именно благодаря атому железа эта часть присоединяет кислород. Отсюда понятна необходимость железа в составе нашей пищи.

Серповидноклеточная анемия характеризуется ненормальным строением гемоглобина, Hb S, который кодируется мутантным аллелем HbS. Крас-

### Рис. 6.3. Трехмерная структура гемоглобина.

*Каждая молекула состоит из четырех полипептидных цепей — двух альфа-цепей и двух бета-цепей. Эти цепи, комплементарные друг другу, образуют четвертичную структуру белка. В каждой цепи имеется по большому гему с атомом железа в центре; именно к нему присоединяется кислород*



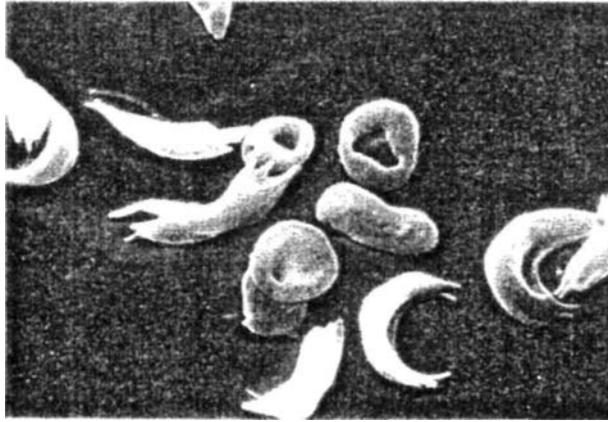
157

ные кровяные тельца с ненормальным гемоглобином имеют необычную форму, и некоторые из них похожи на серп (рис. 6.4). Такие кровяные

клетки с трудом передвигаются по сосудам и иногда закупоривают их, вызывая сильную боль, повреждения органов и тканей, а в некоторых случаях даже служат причиной смерти. Анемия возникает в результате того, что серповидные клетки разрушаются обычно в три раза быстрее нормальных. У гетерозигот  $Hb^A Hb^S$  проявляются некоторые черты этого заболевания, но клеток с гемоглином  $Hb^A$  у них достаточно для нормального функционирования, поэтому они, как правило, здоровы. Анемия возникает только в 1 % случаев. Серповидноклеточная анемия широко распространена в Африке и других регионах, где распространена малярия. Поскольку

**Рис. 6.4. Электронная микрофотография красных кровяных клеток человека, больного серповидноклеточной анемией.**

*Ясно видна необычная форма этих клеток, отличающихся от нормальных — округлых. Публикуется с разрешения фотобиблиотеки Omikron/Science*



158

лица, в крови которых присутствует гемоглибин  $Hb^S$ , более устойчивы к малярии, то у гетерозигот имеется некоторое преимущество, и эти черты закрепились в некоторых популяциях (в других странах серповидноклеточная анемия чаще наблюдается также среди выходцев из Африки).

В 1956 году Вернон Инграм доказал, что гемоглибины  $Hb^A$  и  $Hb^S$  различаются только по одной аминокислоте в бета-цепи (шестая от аминного конца). Обычно это глутаминовая кислота, но в  $Hb^S$  она заменена на валин:

$Hb^A$ : Val-His-Leu-Thr-Pro-*Glu*-Glu-Lys;

$Hb^S$ : Val-His-Leu-Thr-Pro-*Val*-Glu-Lys.

Таким образом, во всей последовательности 146 аминокислот замена всего лишь одной из них приводит к опасному заболеванию.

В дальнейшем была определена последовательность обеих полипептидных цепей гемоглибина и обнаружены другие возможные нарушения (рис. 6.5). В каждом случае дефектный аллель приводит к образованию гемоглибина, идентичного нормальному за исключением одной аминокислоты или (иногда) короткой последовательности аминокислот. Соответствие «одна мутация — одна аминокислота» подтверждает мысль о том, что каждый отдельный ген определяет последовательность отдельного белка и что ген состоит из единиц, кодирующих отдельные аминокислоты, причем мутации может подвергаться каждая единица. Обычно мутация затрагивает одну аминокислоту, и образующийся белок лишь слегка отличается от нормального по форме и функциям. Другие мутации стирают одну или

несколько аминокислот, а некоторые изменяют по-

159

### Рис. 6.5. Последовательность первых 28 аминокислот нормальной бета-цепи гемоглобина человека

*Рис. 6.5. Последовательность первых 28 аминокислот нормальной бета-цепи гемоглобина человека с указанием возможных замен аминокислот в результате мутации. Одни мутации обозначаются буквами, другие — названиями мест, где были обнаружены страдающие этими наследственными нарушениями. Одна из мутаций представляет собой отсутствие аминокислоты*

2.	His→Tyr	Тогучи
3.	Leu	
4.	Thr	
5.	Pro	
6.	Glu→Val ↘ Lys	S X,C
7.	Glu→Lys ↘ Gly	C Джорджтаун, Сириадж G
8.	Lys	
9.	Ser→Cys	Порто-Алегре
10.	Ala	
11.	Val	
12.	Thr	
13.	Ala	
14.	Leu→Arg	Согст
15.	Trp	
16.	Gly→Arg ↘ Asp	D Бушман J Балтимор, Тринидад
17.	Lys	
18.	Val	
19.	Asn	
20.	Val	
21.	Asp	
22.	Glu→Lys	G Саскатун
23.	Val→—	Фрайбург
24.	Gly	
25.	Gly	
26.	Glu→Lys	E
27.	Ala	
28.	Leu→Pro	Генуя

160

следовательность аминокислот или добавляют новый фрагмент к обычному белку.

### Исправление наследственных нарушений

В то время как в начале XX века генетика делала первые шаги, большим вниманием пользовалась идея улучшения человеческого рода, или *евгеника* (см. гл. 15). Когда люди узнали механизм наследственности, стало возможным на генном уровне исправлять фенотип наследственных нарушений. Микробиолог Джошуа Леденберг назвал исправление фенотипа *евфеникой*. В некоторых случаях «евфенические» процедуры не требуют знания молекулярной основы нарушений: например, очки для близоруких, хирургическое исправление «волчьей пасти», удаление лишнего пальца или переливание крови больному гемофилией. Самый яркий пример евфеники — применение инсулина для лечения диабета. Открытие инсулина в 1922 году Бантингом и Вестом привело к увеличению продолжительности и

улучшению качества жизни больных, в крови которых недостает этого гормона. Но евфеническое вмешательство может идти и гораздо дальше, особенно после расшифровки механизма работы генов.

### Диетическое питание при фенилкетонурии

В 1930-х годах мать двух умственно отсталых детей из Норвегии заметила, что от них исходит своеобразный неприятный запах. Она показала детей врачу-биохимику по фамилии Феллинг, который сделал разнообразные анализы. Обнаружилось, что их моча окрашивала хлорид железа в ярко-зеленый

161

цвет в результате химической реакции с фенилпировиноградной кислотой, которая в моче нормальных людей отсутствует. Так было открыто наследственное нарушение метаболизма — *фенилкетонурия*.

Обычно определенный фермент (фенилаланингидроксилаза) превращает аминокислоту фенилаланин в тирозин (см. рис. 6.1). У гомозигот по аутосомному рецессивному гену *p* такой реакции не происходит, поэтому фенилаланин у них накапливается в крови и переходит в мочу; у детей с генотипом *pp* содержание фенилаланина в крови превышает норму почти в 30 раз. Избыточный фенилаланин по другому метаболическому пути превращается в фенилпировиноградную кислоту, довольно токсичное вещество, разрушающее развивающиеся клетки детского мозга. Как следствие дети с генотипом *pp* обычно страдают умственной недоразвитостью, которая служит одним из основных признаков фенилкетонурии.

Данное заболевание встречается с частотой один раз на 10 тысяч рождений. В Северной Америке с 1955 по 1964 год использовались особые пеленки с хлоридом железа, помогающие выявить это наследственное нарушение. Однако оказалось, что такой способ слишком неточен, потому что удавалось выявить лишь 50—60% детей с нарушениями. Поэтому анализ на фенилкетонурию проводится непосредственно при рождении (как правило, берется кровь из пятки) с помощью промокательной бумаги. Затем засохшее пятнышко крови переносится в чашку Петри с питательным раствором, бактериями *Bacillus subtilis* и раствором b-2 тиенилаланина, который действует как ингибитор, то есть замедляет рост бак-

162

терий. Фенилаланин сильнее ингибитора, потому вокруг образца крови с повышенным содержанием фенилаланина образуется «облачко» бактерий. Такая простая процедура позволяет быстро и надежно определить наследственное заболевание.

После первого анализа детей с повышенным содержанием фенилаланина проверяют еще раз и при необходимости назначают им особую диету с очень низким содержанием фенилаланина. Все время питаться такими продуктами — не самое большое удовольствие, поэтому, когда дети вырастают, их постепенно переводят на обычное питание, причем признаки заболевания при этом не проявляются. Получается, что придерживаться особой диеты следует только в первые несколько лет жизни, и умственное развитие детей происходит нормально. Однако иногда считают, что умственное развитие может замедляться у детей с любым генотипом, рожденных от матери с фенилкетонурией. Обычно такие женщины выходят замуж за нормальных мужчин и, следовательно, у них рождаются дети-гетерозиготы, которые, казалось бы, должны быть нормальными. Однако

еще в организме матери плод получает слишком много фенилаланина, с которым слабо развитый организм ребенка пока не может справиться, и поэтому мозгу наносится некоторый ущерб.

В Великобритании массовая диагностика на фенилкетонурию в качестве эксперимента началась в 1950-х годах. По мере совершенствования методов диагностика приобретала все более широкий характер. В 1964 году в США началась кампания за обязательный анализ на фенилкетонурию, и в течение двух лет анализы стали обязательными в 43 штатах.

163

Теперь только в США ежегодно на фенилкетонурию проверяется более 3 млн новорожденных. Результаты диагностики показали, что ежегодно при расходах 5—10 млн долларов выявляется только 183 случая фенилкетонурии, и некоторые специалисты считают это расточительством. Однако Роберт Гатри, ведущий эксперт и сторонник обязательной диагностики, утверждает:

Расходы на выявление одного случая фенилкетонурии (при условии, что проводится 10 тыс. анализов, каждый стоимостью от 50 центов до 4 долларов) составляют сумму до 50 тыс. долларов; но если не проводить диагностику, то о больном следует заботиться всю его оставшуюся жизнь (продолжительность которой в среднем составляет 50 лет, а ежегодные расходы на содержание в лечебном учреждении составляют по самым скромным оценкам 5 тыс. долларов ежегодно). В эти 250 тыс. долларов еще не входят дополнительные расходы. О том, что испытывают родители безнадежно больных детей, и вовсе говорить не приходится. Если не обсуждать человеческие ценности, а хотя бы задаться экономическим вопросом, что лучше — потратить 50 тыс. долларов сейчас или в пять раз больше впоследствии?<sup>2</sup>

При условии совмещения в одном анализе от одного ребенка диагностики нескольких наследственных заболеваний экономический эффект станет еще больше.

### **Химическая коррекция серповидноклеточной анемии**

Некоторые исследователи пытаются разработать методы лечения серповидноклеточной анемии, от которой, по приблизительным оценкам, страдают

164

около 2 млн людей во всем мире (и три на каждую тысячу детей афроамериканцев). Это наследственное нарушение характеризуется ранней смертностью и сильными болями при закупорке сосудов. При этом ткани организма недостаточно снабжаются кислородом. В конце 1960-х группа молекулярных биологов из Университета Рокфеллера предположила, что стабилизировать гемоглобин серповидных клеток может цианат, похожий на углекислый газ. Эксперименты на клетках, взятых из крови больных, к изумлению ученых, показали, что это химическое вещество прочно связывается с гемоглобином и предотвращает изменение формы после удаления кислорода, не влияя на способность кровяных клеток переносить кислород. Однако испытания на людях показали, что цианат слишком ядовит для повседневного использования, поэтому разрабатываются альтернативные методы.

В ходе контрольных испытаний отмечено, что частоту болезненных кризисов понижает гидроксимочевина. По всей видимости, она обладает множественным действием, в том числе слегка повышает синтез

гемоглобина на эмбриональной стадии развития, которую серповидноклеточная мутация не затрагивает. Другие ученые экспериментируют с бутиратом, который ускоряет синтез гемоглобина эффективнее гидроксимочевины. Поскольку один из критических факторов болезни заключается в том, что серповидные клетки прилипают к стенкам сосудов, некоторые ученые сосредоточили свои исследования именно на этом. Одна исследовательская группа заявила, что полаксамер-188 уменьшает вязкость крови и понижает вероятность прилипания клеток к стенкам сосудов. Другие

165

ученые на животных проверяют антитела, которые блокируют синтез белков, ответственных за прилипание кровяных клеток друг к другу.

Более экстремальное эвфеническое вмешательство при серповидноклеточной анемии — пересадка костного мозга, но при этом существует опасность смертельного исхода, и нелегко найти подходящих доноров. В конце концов, эвфеника — это всего лишь «первая линия» обороны при лечении наследственных нарушений. В последующих главах мы обсудим генную терапию, то есть непосредственное изменение самой ДНК ненормального гена.

### Перспективы эвфеники

Несмотря на то что в наши дни можно исправлять последствия некоторых наследственных нарушений, эвфеника все еще находится в зачаточном состоянии. В последующие годы число заболеваний, регулируемых подобным образом, несомненно, возрастет. Правда, «вылеченные» больные, достигшие зрелого возраста, по-прежнему передают свои гены детям, увеличивая тем самым частоту ненормальных аллелей в популяции. Некоторые исследователи заявляют, что тем самым мы превратимся в генетически неполноценный вид, в котором индивиды будут целиком зависеть от достижений современной медицины и науки. Верно ли это?

Совершенно очевидно, что частота некоторых наследственных нарушений растет. Некоторые из них определяются не одним, а многими генами и их сложным взаимодействием. Например, врожденный пилорический стеноз представляет собой сужение перехода от желудка в тонкую кишку и встречается с ча-

166

стотой от одного до четырех случаев на 1000 успешных родов. До начала XX века младенцы с этим пороком почти всегда умирали, но в 1912 году была разработана простая операция, позволявшая исправлять дефект и вести при этом нормальный образ жизни. Когда такие люди сами становятся родителями, почти в 70 случаях из 1000 у них рождаются дети с этим же пороком, что в 20 раз больше обычного соотношения. Среди других относительно частых врожденных пороков можно назвать сахарный диабет, заячью губу, волчью пасть и пороки сердца, частота появления которых при более широком распространении методов коррекции, казалось бы, будет только увеличиваться в последующих поколениях. Однако, как будет показано в гл. 15, высказывать мнение о неизбежном ухудшении человеческого генофонда следует с крайней осторожностью. Большинство вредных рецессивных аллелей переносят гетерозиготные носители. По этой причине, например, удвоение частоты вредных аллелей не приведет к удвоению частоты фактических заболеваний. Для удвоения частоты наследственных пороков требуется на удивление долгое время — сотни или

тысячи лет. В то же время разрабатываются молекулярные методы определения гетерозиготных носителей многих наследственных пороков, зависящих от одного гена, и некоторых пороков, определяемых многими генами. Успехи в этой области позволят людям добровольно выбирать себе количество детей (или вовсе отказаться от них) и тем самым снизить частоту вредных аллелей в популяции. Генная терапия, описываемая в гл. 12, предлагает некоторую надежду в отдаленном будущем, но в непосредственном будущем определяющим методом кор-

167

рекции многих наследственных заболеваний станут эвфенические меры.

Успех эвфеники зависит от изменения окружающей среды. И тут на первый план выходит мнение, что большинство заболеваний вызывается внешними, а вовсе не наследственными факторами. Кроме того, степень проявления признаков, характерных для многих наследственных нарушений, связанных с одним геном (и для некоторых, связанных с многими генами), во многом зависит от внешних условий. Поэтому, как выразилась медицинский генетик Патрисия Бэйрд, не следует переоценивать генетический подход применительно к общественному здравоохранению. (Как мы увидим в гл. 12, такой подход будет приобретать все большую значимость по мере прогресса в геномике.) Пока наибольших достижений в области здравоохранения можно ожидать на уровне улучшения и контроля внешней среды.

## Глава 7. НАСЛЕДСТВЕННЫЙ МАТЕРИАЛ, ДНК

С самых первых научных исследований механизма наследственности ученых не переставал интересовать главный вопрос: «Что представляет собой наследственный материал?» В начале XX века гипотеза Саттона—Бовери о том, что гены находятся в хромосомах, стала общепризнанным мнением. Но какое химическое вещество в хромосомах служит переносчиком генетической информации? Еще на заре биохимии ученые предполагали, что на роль носителя информации подходят два основных вида химических веществ клетки — белки и нуклеиновые кислоты. И хотя об их строении было известно мало, белки, как более сложные, казались наиболее подходящим кандидатом. Поэтому считалось, что гены состоят из белков. Вместе с тем некоторые опыты свидетельствовали о том, что не стоит сбрасывать со счетов и нуклеиновые кислоты. Когда Э. Б. Уилсон опубликовал свой классический труд «Клетка и ее роль в наследственности и эволюции», в одном издании он написал, что наиболее важный материал — белки, а в другом издании назвал нуклеиновые кислоты. Однако никто ничего не знал наверняка.

Ответ на этот ключевой вопрос дали исследования бактерий и поражающих их вирусов. В неболь-

169

шой промежуток времени, в 1952—1953 годы стало окончательно ясно: наследственное вещество — это дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), и ее физическая структура определяет все основные феномены наследственности. Отождествление ДНК с генетическим материалом и открытие ее структуры — одно из величайших научных достижений XX века. Смысл этого открытия поистине грандиозен. Структура молекул ДНК в огромной степени определяет наши физические черты, включая строение нервной системы, поэтому можно предположить, что от ДНК во многом зависит наше поведение и даже наша личность. Знание структуры ДНК дает возможность проникнуть в тайны человеческой природы. История о том, как человек получил это знание и как были собраны воедино по кусочкам все детали сложной картины, служит замечательным примером изобретательности и гениальности человека.

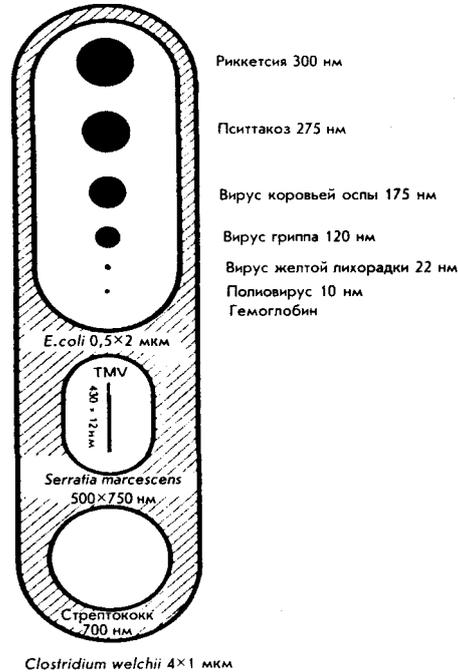
### Бактерии

Вспомним, что бактерии отличаются от других организмов тем, что они прокариоты, то есть не имеют окруженного мембраной ядра, в отличие от эукариот, в том числе растений и животных, в клетках которых имеется настоящее ядро. Кроме того, бактерии настолько малы, что разглядеть их можно лишь в очень хороший микроскоп (с увеличением 1000), и даже тогда их строение можно подробно рассмотреть лишь с помощью электронного микроскопа. На рис. 7.1 показаны относительные размеры некоторых наиболее распространенных бактерий и относительные размеры некоторых вирусов, которые

170

**Рис. 7.1. Большая бактерия *Clostridium welchii* имеет приблизительные размеры 4 x 1 мкм (микрометров).**

1000 мкм = = 1 мм; 1000 нм (нанометров) = 1 мкм. Мелкие бактерии, такие как *Escherichia coli* и *Serratia*, могли бы вполне поместиться внутри нее вместе с другими, еще более мелкими бактериями и вирусами; TMV— вирус табачной мозаики



еще меньше бактерий и которые также играют очень важную роль в изучении генетики.

Хотя мы обычно вспоминаем о бактериях исключительно в связи с болезнями, подавляющее их большинство — «добропорядочные» существа, обитающие в естественных водоемах, почве или в других организмах. Самая изученная бактерия *Escherichia coli* (*E. coli*)<sup>1</sup> наряду с другими бактери-

ями обитает в толстом кишечнике человека и входит в состав фекалий. (Эти бактерии помогают работе кишечника, а также обеспечивают нас некоторыми витаминами.) Бактерии часто изучают для того, чтобы научиться контролировать их патогенные (болезнетворные) виды, но они представляют интерес и с чисто научной точки зрения, потому что это относительно несложные одноклеточные организмы, быстро растущие в простой питательной среде. Организмы вроде *E. coli* растут в растворе сахара, из которого они черпают энергию и получают атомы углерода, а также некоторых солей вроде сульфата магния и хлористого аммония, которые обеспечивают их другими строительными материалами. После стерилизации чашечки с такой питательной средой посредством нагревания в нее помещают бактерии.

Каждая клетка получает из внешней среды питательные вещества, материалы и превращает их в свои внутренние вещества при помощи большого количества ферментов. При этом она растет. (Следует заметить, что больше всего клетка производит ферментов, которые и помогают ей расти дальше.) После небольшого промежутка времени (около 30 минут) клетка делится пополам. Каждая из дочерних клеток в свою очередь продолжает расти и делиться: получаются четыре клетки, затем восемь,

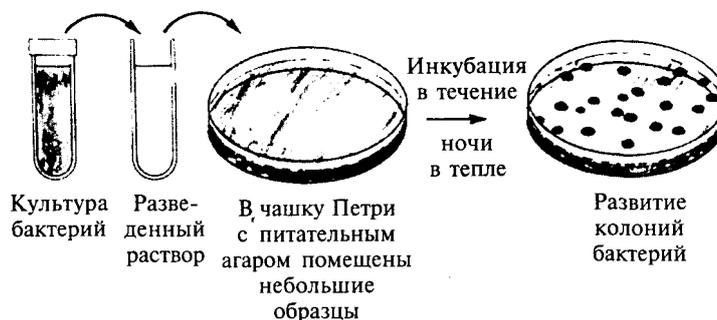
шестнадцать и т. д. Такая схема роста называется *экспоненциальным ростом*, и в чем-то она похожа на схему роста процентов капитала, при котором полученные за определенный период проценты включаются в общую сумму и учитываются при исчислении последующих процентов. (В случае с бактериями «процентные ставки» настолько велики, что дости-

172 гают 100% за полчаса.) Несколько бактерий могут дать неисчислимо потомство, и их рост прекратится, когда в среде исчерпаются питательные вещества, кончится кислород или накопится слишком много отходов.

Питательная смесь *агар* (вещество, получаемое из водорослей и применяемое, в частности, как уплотнитель для мороженого) при остывании приобретает студенистую консистенцию, и на такой плотной основе легко выращивать и изучать бактерии. При помощи стерильной пипетки или проволочной петли на поверхность агара наносят бактерии и распределяют их стерильной стеклянной палочкой. Эта процедура называется *посевом* бактерий. Каждая клетка растет и размножается там, куда ее поместили, поэтому все дочерние клетки концентрируются в одном месте. Через некоторое время клеток становится так много, что появляются видимые *колонии* (рис. 7.2) определенного цвета и фор-

### Рис. 7.2. Если раствор с бактериями нанести на поверхность питательной среды в чашке Петри

Рис. 7.2. Если раствор с бактериями нанести на поверхность питательной среды в чашке Петри, то каждая клетка вырастет в заметную для глаза колонию и образует клон бактерий



173

мы. По форме и цвету колоний можно опознавать разные бактерии и изучать их свойства. Каждая колония называется также *клоном*. Этот термин, который в современной молекулярной генетике приобрел специфические значения, обозначает прежде всего группу особей или клеток, произошедших от общего предка путем бесполого размножения. Земляника, например, может размножаться посредством отростков, которые пускают корни, и все получившиеся растения — это тоже клон. Отдельные клетки многих видов растений и животных можно выращивать также в чашках с питательной средой, где они в течение некоторого времени растут и делятся. Популяция клеток, полученных подобным способом от одной единственной клетки, также образует клон.

### Первые шаги

В 1928 году Фредерик Гриффит обнаружил, что вещество умерших клеток одного штамма бактерий может переносить свои характеристики живым клеткам другого штамма. Например, было известно, что штамм III

бактерий *Diplococcus pneumoniae* может вызывать летальную пневмонию у мышей, тогда как штамм III относительно безвреден. Гриффит нагрел раствор с клетками III до высокой температуры, тем самым убив их, и перемешал остатки клеток с живыми клетками IIR, после чего ввел мышам полученную смесь. Мыши погибли. По всей видимости, живые клетки вобрали в себя из мертвых клеток какой-то материал, который *трансформировал* их и передал им характеристики штамма IIS. В 1944 году Освальд Т. Эйвери и его коллеги по

174

Центру Рокфеллера в Нью-Йорке на опытах доказали, что трансформирующим фактором служит ДНК. Они разрушали белки и другие вещества клеток, но трансформация при этом продолжалась, но когда они разрушили ДНК, трансформация прекратилась.

Так был сделан первый важный шаг в исследовании генетического материала — его отождествили с нуклеиновой кислотой. Правда, подобные опыты ученую общественность особо не убеждали. Они расходились с данными, согласно которым молекула ДНК относительно проста по своей структуре. Многие биологи считали, что сложную генетическую информацию могут передавать только белки, имеющие сложную структуру, и это убеждение помешало им признать результаты опытов. Более убедительное подтверждение было получено в 1952 году в результате классического эксперимента иного рода.

### Вирусы

В отличие от организмов, состоящих из одной или нескольких клеток, существуют особые биологические неклеточные образования, способные размножаться только внутри живой клетки. Такие частицы называются вирусами.

Еще древние римляне знали, что некоторые заболевания могут передаваться людям от животных, и слово *virus* по-латыни означает «яд». Болезни, передаваемые ядами, назывались вирулентными. Конечно, римляне не могли разглядеть невооруженным глазом, *что именно* вызывает болезни, и, на их взгляд, химические отравления (вроде ботулизма), инфекци-

*Продолжение на след. странице*

175

онные бактериальные болезни (вроде тифа) или вирусные заболевания (вроде полиомиелита) были одинаковы. В эпоху Возрождения болезни делили на заразные и незаразные, причем словом «вирус» обозначали заразные болезни. В XIX веке после опытов Пастера ученые узнали о существовании бактерий, которых они назвали «вирусами болезней». Но к началу XX века выяснилось, что многие заболевания вызывают какие-то неизвестные агенты, которых невозможно выращивать в питательном растворе подобно бактериям и которые настолько малы, что проходят через все фильтры для бактерий. Поэтому словом «вирус» (поначалу «фильтрующий вирус») стали называть именно такие частицы. С внедрением в научный обиход электронного микроскопа стало возможно изучать строение вирусов во всех подробностях.

В 1915 году Фредерик Творт обнаружил, что поверхность чашек с бактериями (*Micrococcus*) часто становится водянистой или стекловидной. На таких участках поверхности уже не было живых бактерий, но зато содержался некий фактор, поражающий другие бактерии. Открытие Творта не вызвало особого интереса биологов, но в 1917 году Феликс Д'Эрель сообщил о «невидимых микробных антагонистах дизентерийных бацилл». Позже он написал о том, что в 1910 году при изучении бактерий, вызывающих диарею у мексиканской саранчи, он пришел к мысли, что и у бактерий бывают свои «заболевания». В толстом слое бактериальной культуры можно было разглядеть участки с мертвыми бактериями. Такое наблюдение убедило его, что с бактериями можно бороться при помощи бактериальных вирусов. В 1915 году он решил найти вирусы, убивающие дизентерийные бактерии *Shigella*. Свое открытие Творт описывал следующим образом:

«На следующее утро, открыв инкубатор, я испытал одно из тех редких мгновений сильного

176

душевного подъема, которые вознаграждают исследователя за все невзгоды: с первого взгляда я заметил, что бульон с культурой, который накануне ночью был мутным, стал ясным и чистым; все бактерии исчезли, растворились, словно сахар в воде. Там, где я сделал мазки на агаре, не было заметно роста, и душевное волнение я испытал в тот момент, когда понял:

причиной появления всех чистых участков был невидимый микроб — микроб, не проходящий через фильтры, нефилтрующий вирус, паразитирующий на бактериях.

И тут же я подумал: "Если это верно, то, по всей видимости, то же самое произошло за ночь и с больным, который вечером накануне находился в критическом состоянии. В его кишечнике, как и в моей пробирке, дизентерийные бациллы должны были раствориться под действием своего паразита. Теперь его можно излечить". Я тут же бросился в больницу. И действительно, за ночь его общее состояние чрезвычайно улучшилось, и началось выздоровление»<sup>2</sup>.

Д'Эрелль назвал вирусы бактерий *бактериофагами* («пожирателями бактерий»). Благодаря его упорному стремлению найти мощное антибактериальное средство были открыты фаги, специфические для возбудителей сибирской язвы, бронхита, диареи, скарлатины, бубонной чумы и остеомиелита. Вдохновленный примером Д'Эрелля, писатель Синклер Льюис написал роман об ученом Мартине Эрроусмите, который открыл X-принцип, подобный бактериофагам Д'Эрелля.

В течение последующих десятилетий во многих странах о терапевтических свойствах бактериофагов

*Продолжение на след. странице*

177

особо не вспоминали, в основном благодаря тому, что антибиотики, широко распространившиеся во время Второй мировой войны, позволяли легко излечивать инфекционные заболевания. Однако в Восточной Европе, особенно в Польше и Советском Союзе, фаговой терапии продолжали уделять важное внимание. В течение последних нескольких лет о ней вновь заговорили, потому что многие патогенные бактерии выработали иммунитет ко всем применявшимся против них антибиотикам. Так фаговая терапия снова входит в моду. Но это совсем другая история, и она еще ждет своего продолжения.

## Бактериофаги

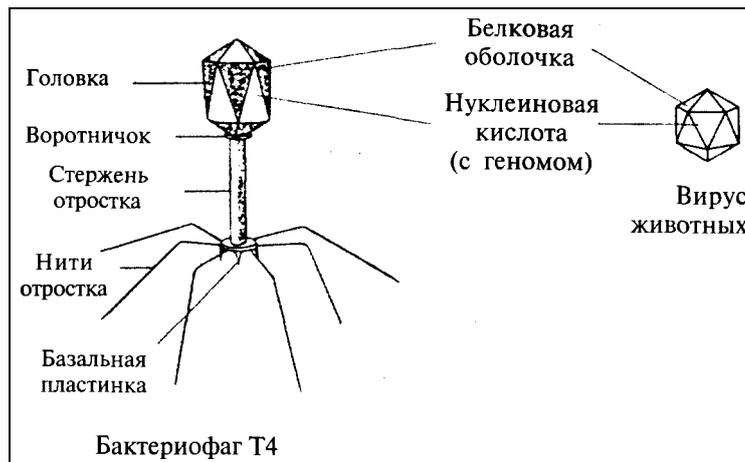
В 1915 году англичанин Фредерик Творт и канадец Феликс Д'Эрелль независимо друг от друга открыли *бактериофаги*, которые вызывают инфекции среди бактерий. Сама идея об инфекциях среди бактерий может показаться на первый взгляд странной, поскольку мы уверены, что инфекции вызывают сами бактерии. Однако биологам хорошо известно, что у многих паразитирующих организмов имеются свои, более мелкие паразиты. Бактериофаги, или, как еще их называют, *фаги*, представляют собой вирусы, растущие внутри бактерий, подобно тому как другие вирусы размножаются внутри клеток растений или животных. На их примере можно исследовать общие особенности поведения вирусов.

Прежде всего, вирусы — это не организмы. Каждый организм состоит из одной или нескольких клеток, но полностью сформированные вирусные частицы, *вирионы*, гораздо меньше любой клетки. Они

178

состоят из нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК), заключенной в защитную белковую оболочку (рис. 7.3). Большинство вирионов имеют сферическую или вытянутую форму. Вирусы животных обычно попадают внутрь клеток, где присоединяются к поверхности клетки и поглощаются (подобно питательным веществам); вирусы растений обычно проникают через порезы, сделанные насекомыми или червями. Многие фаги, как тот, что показан на рис. 7.3, прикрепляются к бактериям при помощи «хвоста», или отростка. Это можно было увидеть еще на первых электронных микрофотографиях, сделанных до 1945 года. Тогда же выяснили, что фаги приблизительно наполовину состоят из белка и наполовину из ДНК. И хотя больше почти ничего о вирусах не знали, они оказались прекрасным материалом для генетических исследований.

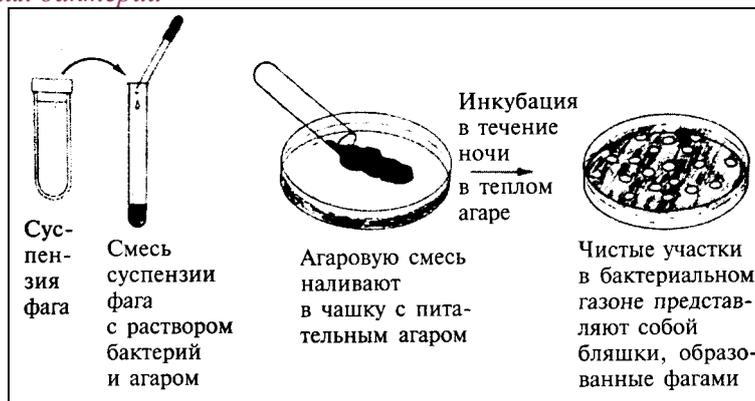
**Рис. 7.3. Общее строение вирусных частиц, или вирионов, вирусов бактерий и вирусов животных**



179

**Рис. 7.4. Фаги выращивают в чашках Петри, смешивая их образец с бактериями, в которых они могут размножаться, и с агаром.**

*Эту смесь наливают поверх питательного агара в чашку. За несколько часов бактерии размножаются и равномерно распределяются по всему верхнему слою. Чистые участки, или бляшки, указывают на те места, где началась инфекция фагов, убивших бактерии*



С фагами удобно работать еще и потому, что они очень быстро размножаются, и за полчаса образуется 100-200 новых фагов. Их также легко выращивать в чашках Петри (рис. 7.4); немного фагов смешивают с теплым агаром и бактериями, и эту смесь наливают поверх слоя питательного агара. Бактерии растут тонким равномерным слоем, который называется *газоном*, а деятельность фагов приводит к образованию стерильных участков, или *бляшек*, в центре которых начиналась инфекция, погубившая клетки вокруг. Определить количество фагов в любом материале можно по количеству бляшек в образце. Кроме того, размер и форма бляшек обычно указывают на те или иные особенности фага.

180

Исследования размножения фагов в начале 1940-х годов проводили Макс Дельбрюк, Сальвадор Нурия и Альфред Д. Херши, которых неформально называли американской фаговой группой. Их ученики и последователи изучили размножение фагов во всех подробностях, сконцентрировавшись на нескольких типах — от T1 до T7, паразитирующих на *E. coli*. Открыть структуру и принципы функционирования генов удалось во многом

благодаря именно этим исследователям.

### Эксперимент Херши—Чейз

Зная, что фаги приблизительно наполовину состоят из ДНК и наполовину из белков, Альфред Херши и Марта Чейз решили исследовать функции этих двух компонентов, *пометив* их, то есть включив в их состав радиоактивные атомы, чтобы можно было следить за ними. Было известно, что белки содержат серу, но не имеют фосфора, в то время как в ДНК много фосфора, но нет серы. Поэтому одну часть фагов они вырастили на питательной смеси с радиоактивной серой ( $^{35}\text{S}$ ) и, следовательно, пометили радиоактивными атомами их белки, а другую часть — на питательной среде с радиоактивным фосфором ( $^{32}\text{P}$ ), пометив их ДНК.

Электронные микрофотографии показывали, что по меньшей мере часть вирионов остается прикрепленной к поверхности инфицированных фагом клеток. Поэтому Херши и Чейз помещали инфицированные клетки в смеситель и сильно встряхивали их, чтобы «срезать» с них вирионы. Затем они помещали пробирки в центрифугу, после чего бакте-

181

рии оседали на дно, измеряли радиоактивность осадка и надосадочной жидкости. Клетки, зараженные фагом  $^{32}\text{P}$ , оказались очень радиоактивными, а клетки, зараженные фагом  $^{35}\text{S}$ , были радиоактивными в гораздо меньшей степени, причем основная часть радиоактивной серы оставалась в надосадочной жидкости. Этот эксперимент доказывал, что ДНК вируса внедряется в клетку, откуда ее невозможно выделить, тогда как оставшиеся на поверхности и состоящие из белка вирионы можно «стряхнуть» с клеток.

Затем Херши и Чейз доказали, что потомство фагов, образовавшееся в этих клетках, содержит большую часть радиоактивной ДНК, но почти или совсем не содержит радиоактивного белка. Поскольку развитие новых фагов определяет материал, внедряемый внутрь клетки, то следовал логичный вывод: *ДНК и есть тот самый генетический материал*. Возвращаясь к трансформации бактерий, можно утверждать, что живые клетки подбирают ДНК разрушенных клеток и замещают свои гены некоторыми генами из чужих ДНК.

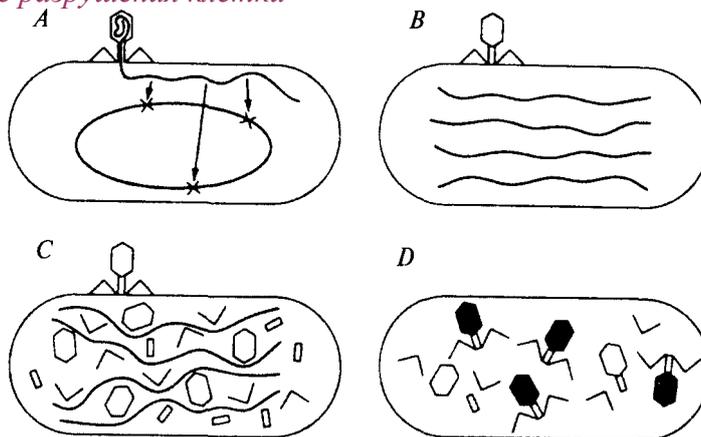
Эксперимент Херши—Чейз подводил ученых к одному очень важному следствию. Фаги состоят исключительно из ДНК и белка. В клетку поступает только ДНК, которая и вызывает инфекцию. Через полчаса из клетки выходят новые фаги, состоящие из ДНК и белка. Следовательно, *функция ДНК состоит в том, чтобы переносить информацию о постройке этих белков*.

Многочисленные эксперименты с фагами помогли выявить схему их размножения, показанную на рис. 7.5. Когда фаг вроде T2 или T4 присоединяется к поверхности клетки при помощи отростка, его ДНК переходит в клетку-хозяина. Через несколь-

182

### Рис. 7.5. Схема протекания фаговой инфекции

Рис. 7.5. Схема протекания фаговой инфекции: Л — инфицирующий фаг внедряет свою ДНК в клетку, и эта ДНК начинает преобразовывать клетку в фабрику по производству очередных фагов; ферменты, производимые фаговой ДНК, разрушают ДНК клетки-хозяина и останавливают действие ее генов; В — фаговая ДНК многократно реплицируется; происходит синтез новых фаговых капсидов; С — новые белки капсидов объединяются с ДНК и образуют новые фаговые частицы; D — новые фаговые частицы выходят после разрушения клетки



ко минут фаговая ДНК начинает синтезировать новые фаговые белки. Вначале создаются белки, отключающие функции клетки-хозяина; некоторые из них прекращают синтез белков хозяина, а другие являются ферментами, расщепляющими ДНК хозяина. Ряд других ферментов начинает репликацию ДНК фага. Вскоре синтез этих ферментов прекращается. Затем включаются новые гены, которые руководят строительством белков для *капсида* — белковой оболочки вируса. Эти белки самопроизволь-

183

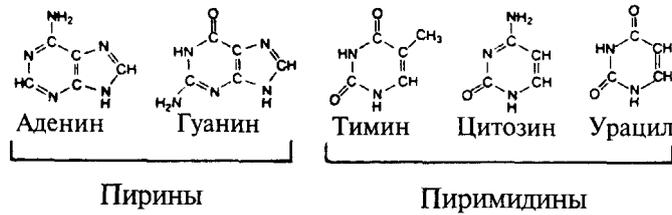
но собираются в новые куски капсидов — головки, отростки и нити. Другие ферменты упаковывают вирусную ДНК в головку. Примерно через 30 минут после заражения клетку обычно заполняет две сотни новых вирионов, после чего происходит ее разрушение, или *лизис*, под действием других ферментов фага.

### Строение ДНК

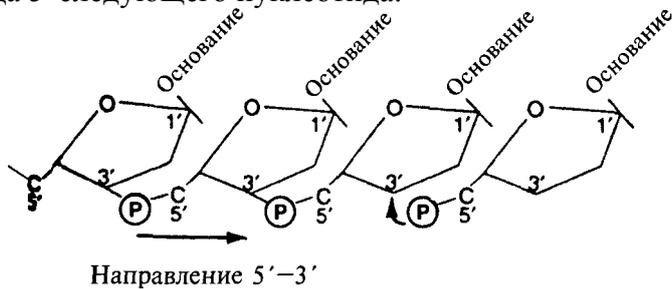
Вспомним, что основными строительными компонентами организма служат полимеры. Нуклеиновые кислоты — это тоже полимеры, хотя они сильно отличаются по своему строению от белков. Их еще называют *полинуклеотидами*, потому что они состоят из мономеров — *нуклеотидов*. Нуклеотид состоит из трех частей: *основания*, связанного с *сахаром*, который, в свою очередь, связан с *фосфатом* ( $PO_4$ ). Нуклеиновая кислота называется по сахару, который входит в ее состав; рибонуклеиновая кислота (РНК) содержит рибозу, а дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) содержит дезоксирибозу (в которой кислорода на один атом меньше). Основания представляют собой большие кольцевые молекулы с атомами азота; нуклеотиды ДНК имеют одно из четырех оснований: *аденин*, *гуанин*, *цитозин* и *тимин* (обозначаются А, G, С и Т; в РНК тимин заменяет *урацил* — U). Цитозин, тимин и урацил имеют по одному кольцу атомов и

называются *пиримидиновыми основаниями*; аденин и гуанин имеют по два кольца и называются *пуриновыми основаниями*. Атомы углерода и азота в кольцах для удобства обозначают порядковыми номерами; атомы углерода сахара — от 1' до 5'.

184



Полинуклеотид (ДНК или РНК) образуется посредством связывания фосфата одного нуклеотида с сахаром другого именно так, что атом углерода 3' одного нуклеотида связывается через фосфатную группу с атомом углерода 5' следующего нуклеотида:



Поэтому каждая молекула ДНК имеет *полярность* 3' --> 5', подобно тому как белковая цепь имеет полярность от аминного конца до карбоксильного. Сами основания присоединены к одной стороне сахарофосфатного остова молекулы.

До 1952 года обычно предполагалось, что молекулы ДНК состоят из четырех видов нуклеотидов, чередующихся в регулярном порядке, поэтому казалось, что все молекулы более или менее одинаковы и не могут переносить информацию. Но когда Эрвин Чаргафф тщательно проанализировал состав ДНК различных организмов, обнаружилось, что

185

нуклеотиды содержатся в них не в равной пропорции, а наблюдается следующее соотношение:

- 1) общее количество пуринов (A + G) почти точно соответствует общему количеству пиримидинов (C + T);
- 2) количество A почти равно количеству T, а количество G — количеству C (A = T, G = C);
- 3) отношение (A + T) : (G + C) сильно варьируется у разных организмов.

В 1953 году Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик окончательно установили структуру ДНК. Уотсон был учеником Лурии, членом «фаговой группы» и прекрасно знал об экспериментах Херши—Чейз. Крик был физиком, разрабатывавшим мощный аналитический метод *рентгеноструктурного анализа*. С помощью рентгеновских лучей можно определить структуру молекул, даже если нельзя сфокусироваться на них, как фокусируются световые лучи в микроскопе. Посылаемые на материал рентгеновские лучи отклоняются на своем пути от атомов, и по изображению, оставленному ими на фотопленке, можно предполагать, как расположены атомы в кристалле. При помощи этой техники биофизики Морис Уилкинс и Розалинда Франклин из лондонского Королевского колледжа получили рентгенограммы, указывающие на то, что ДНК имеет спиралевидную

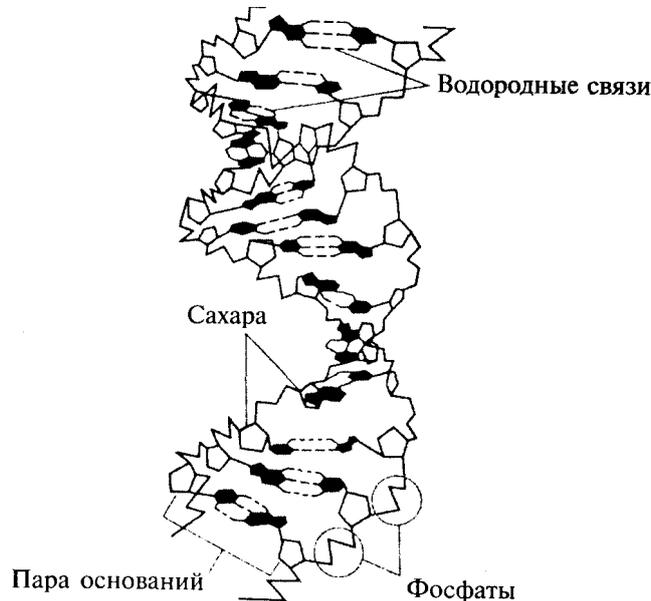
структуру — нечто вроде штопора. Уотсон и Крик попытались построить модель ДНК при помощи атомных моделей нуклеотидов. Им это удалось, потому что они объединили данные Уилкинса и Франклин с данными Чаргаффа и общей гипотезой о роли ДНК в наследственности. Уотсон рассказывает историю открытия в автобиографичес-

186

кой книге «Двойная спираль». Чтобы получить более объективную информацию о ходе работ, эту книгу, пожалуй, лучше читать вместе с книгой Анны Сейр «Розалинда Франклин и ДНК».

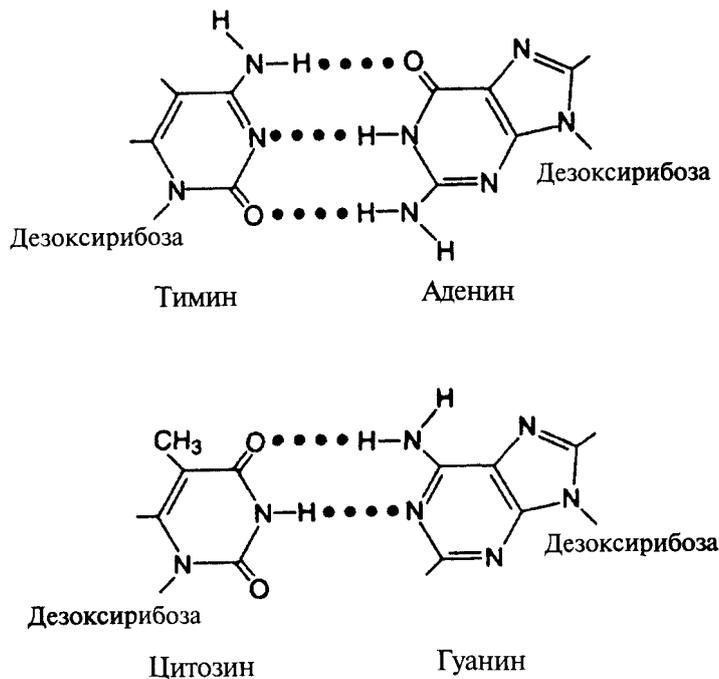
Основная догадка Уотсона и Крика заключалась в том, что главная роль в структуре ДНК принадлежит основаниям, и надо как-то учитывать правило Чаргаффа:  $A = T$ ,  $G = C$ . Они предположили, что молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей с противоположной полярностью, закрученных друг относительно друга по спирали (рис. 7.6). Между собой эти цепи удерживаются посредством оснований, соединенных попарно, при-

**Рис. 7.6. Форма двойной спирали ДНК, по Уотсону и Крику**



187

чем аденин может соединяться только с тиминном, а гуанин — только с цитозинном:



Между основаниями существуют слабые *водородные связи*, в которых слегка отрицательно заряженные атомы О и N связаны между собой посредством водорода (имеющим небольшой положительный заряд). Основания, которые связываются друг с другом, называются *комплементарными* друг другу; это значит, что их форма соответствует друг другу, как рука соответствует перчатке или ключ — замку. Именно комплементарность оснований определяет механизм наследственности, а через него и все основные законы биологии. Модель Уотсона и

188

Крика объясняла правило Чаргаффа, и благодаря ей стало возможным понять, каким образом ДНК переносит генетическую информацию. Короткая заметка Уотсона и Крика в журнале «Nature» за 1953 год скромно обещала некоторые перспективы в исследовании ДНК, но в действительности произвела грандиозную революцию в науке.

### Модель ДНК и генетика

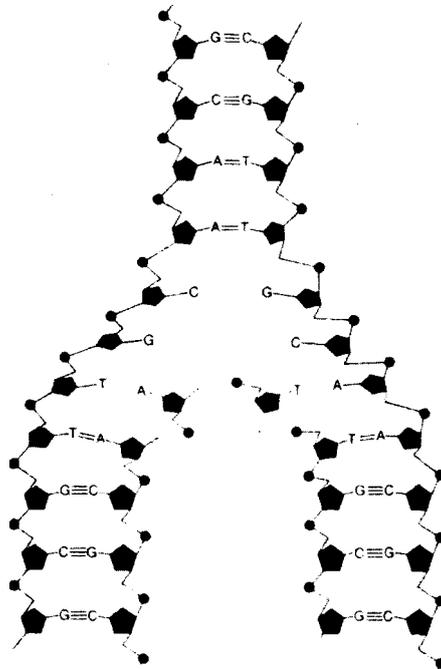
В отличие от работы Менделя, статья Уотсона и Крика сразу же привлекла внимание научного сообщества, поскольку она объясняла механизм наследственности. Сразу становилось понятно, что последовательность оснований ДНК может передавать информацию, то есть служить *генетическим кодом*. Информация обычно представляет собой последовательность, например последовательность букв и знаков препинания на письме или последовательность точек и тире в азбуке Морзе. Кроме того, генетический код должен как-то передаваться от одной копии ДНК другой в ходе деления клетки. Процесс получения двух копий (или *реplik*) изначальной молекулы ДНК называется *репликацией*, и модель Уотсона—Крика объясняет, как это возможно.

В каждой молекуле ДНК одному нуклеотиду соответствует комплементарный ему нуклеотид, и одна цепь ДНК целиком комплементарна другой. Репликацию выполняет сложный фермент *ДНК-полимераза*, которая начинает разрывать двойную спираль, словно застёжку-молнию, оставляя по одному основанию на каждой цепи (рис. 7.7). Здесь мы приведем лишь крайне упрощенное описание

189

### Рис. 7.7. При репликации ДНК комплекс ферментов разъединяет цепи двойной молекулы

*Рис. 7.7. При репликации ДНК комплекс ферментов разъединяет цепи двойной молекулы, и каждое открытое основание привлекает к себе комплементарный нуклеотид. Этот процесс продолжается, пока из двух цепей не вырастут две идентичные молекулы*



процесса. В действительности все происходит гораздо сложнее, особенно если учитывать, что цепи ДНК могут расти только с 3'-конца. Суть процесса сводится к тому, что молекулы ДНК-полимеразы движутся вдоль каждой цепи и синтезируют комплементарные цепи, образуя таким образом двойную спираль вместо одинарной. Каждое свободное основание связывается исключительно с компле-

190

ментарным нуклеотидом. Например, открытый цитозин привлекает к себе новый гуанин, а открытый аденин — тимин. В клетке содержится достаточно свободных нуклеотидов, потому что в процессе метаболизма они образуются постоянно, и полимераза связывает парные основания вместе. Так, каждая цепь определяет формирование комплементарной ей цепи с последовательностью, идентичной последовательности прежней парной цепи. В конечном счете получаются две спирали, идентичные начальной молекуле.

Нуклеотидная последовательность ДНК должна хранить генетическую информацию, и последнее предположение, вытекающее из модели Уотсона-Крика, состоит в том, что мутации происходят в тех случаях, когда одно основание заменяется на другое или когда цепь рвется и перестраивается. Такое случается редко, но если происходит, то в клетке имеются механизмы исправления некоторых ошибок. Тем не менее в каждом организме содержится огромное количество ДНК, и если вероятность вставки ошибочного основания равна только одной миллионной, то на каждые 10 миллионов оснований будет приходиться 10 ошибок, и мутация становится силой, с которой следует считаться. Природа мутаций более подробно описана в гл. 14.

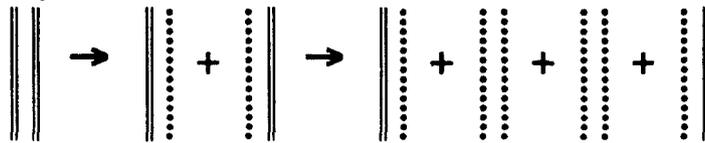
## Проверка модели

Настоящая научная ценность модели измеряется тем, что можно на практике проверить все выводы, к которым она приводит. Модель Уотсона-Крика не только вобрала в себя все известные фак-

191

ты о ДНК и наследственности, но и позволила высказать ряд новых предположений.

Рассмотрим репликацию ДНК с общей точки зрения. Каждая цепь остается нетронутой, но две цепи одной молекулы расходятся, и к каждой старой цепи пристраивается новая. Это называется *полуконсервативной* репликацией ДНК, потому что вся родительская ДНК целиком не сохраняется, но остается каждая из ее цепей. Предположим, что начальная молекула окрашена в красный цвет, а новые нуклеотиды — в зеленый. Тогда после репликации каждая дочерняя молекула будет наполовину красной и наполовину зеленой. Если они снова подвергнутся репликации, то из получившихся молекул две по-прежнему будут наполовину красными и наполовину зелеными, а две — полностью зелеными. Обозначим изначальную молекулу сплошными линиями, а новые — прерывистыми. Получается следующая схема:



В 1954 году Мэтью Меселсон и Франклин Сталь из «Калтека» придумали способ проверить эти выводы. В совместной работе с Джеромом Виноградом они открыли, что густой раствор хлорида цезия (CsCl) при центрифугировании на большой скорости образует *градиент плотности*. Инструмент, называемый *ультрацентрифуга*, может развивать скорость до 60 тыс. оборотов в минуту, то есть до

192

1000 оборотов в секунду. Судя по тем относительно медленным центрифугам, которые бывают в парках развлечений, можно представить, какая центробежная сила образуется в мощной центрифуге! Под воздействием этой силы довольно тяжелые ионы цезия начинают перемещаться ко дну центрифужной пробирки. После нескольких часов центрифугирования в растворе CsCl образуется непрерывный градиент плотности, то есть ближе к дну плотность увеличивается, а к поверхности уменьшается. В таком растворе молекулы ДНК останавливаются в том месте раствора, плотность которого равна их плотности.

Меселсон и Сталь выращивали бактерии в среде с содержанием тяжелых изотопов азота ( $^{15}\text{N}$  в отличие от обычного  $^{14}\text{N}$ ). Клетки включали этот азот в свои ДНК, то есть их ДНК становились плотнее обычных ДНК. Таким образом, эти ДНК становились мечеными («красными» в нашем примере). Потом исследователи переносили бактерии в среду с обычной концентрацией азота, и поэтому все новые ДНК, образовавшиеся после этого, имели обычную плотность (в нашем примере «зеленые»). Через различные интервалы времени исследователи подвергали пробы ДНК центрифугированию в растворе CsCl и определяли их плотность (в ультрацентрифуге были оптическая система и фотокамера). Сначала все ДНК были плотными. После первого деления они стали наполовину плотными. После второго деления половина ДНК была наполовину плотной

и половина ДНК была легкой. Именно так и должна была вести себя ДНК согласно модели Уотсона—Крика.

Второй вывод заключался в том, что при репликации ДНК должна наблюдаться «развилка». Две

193

цепи не могут разделяться сразу по всей длине; они разрываются с какого-то конца, и к разъединившимся участкам пристраиваются новые цепи. Молекулы ДНК можно разглядеть при помощи *авторадиографии* — метода, при котором регистрируют распределение радиоактивных изотопов в молекуле. При этом часто используют тритий ( $^3\text{H}$ ), изотоп водорода, потому что его атомы при распаде испускают электроны с малой энергией, которые легко поглощаются многими веществами. Если такой электрон попадает на фотографическую пленку или гель, то на ней остается темное пятно, указывающее на местоположение атома трития. Изображение, полученное от распада многих атомов, называется авторадиографией, потому что радиоактивное вещество как бы само себя фотографирует.

Авторадиографии ДНК получают, выращивая некоторые клетки (такие как бактерии или быстро растущие корни растений) в среде, содержащей тимидин (один из нуклеотидов ДНК с пиримидиновым основанием — тимин), помеченный тритием. Тритий, таким образом, включается во все вновь образующиеся ДНК. Затем материал тонким равномерным слоем располагают на пленке (корне растений, к примеру), тщательно раздавливают и распределяют. После промывки и удаления тимидина пленку покрывают фотоэмульсией и оставляют в темном месте, иногда на несколько месяцев. При проявлении эмульсии на пленке возникают темные зерна серебра в тех местах, где распадались атомы трития. Так на фотографии можно опознавать меченые клетки и их части.

В ряде опытов в среде с тритием выращивали бактерии *E. coli* и после осторожно выделяли из них

194

молекулы ДНК, растворяли их в воде, заставляя распрямляться на поверхности, и медленно осаждали раствор на фильтровальной бумаге. Такая техника показала, что молекула представляет собой кольцо с длиной окружности более 1 мм, то есть в тысячу раз больше клетки, в которой она обычно упакована. Хромосомы, как правило, оказывались в процессе репликации, и на авторадиографиях видны две точки ветвления, там, где ДНК-полимеразы движутся в противоположных направлениях. Так модель Уотсона—Крика была подтверждена экспериментальными наблюдениями, хотя практика преподнесла и свои неожиданности.

Единственная хромосома *E. coli* составляет весь без исключения геном этого организма. Это относительно маленький геном, хотя в нем и содержится около  $3,8 \times 10^6$  нуклеотидных пар. Следует, кстати, упомянуть о том, что молекулярные генетики часто не слишком аккуратно подходят к измерению молекул ДНК. Собственно говоря, основная единица — это нуклеотидная пара (н.п.), но ее отождествляют с основанием (базой) и измеряют длину ДНК в базах или *килобазах* (kb), то есть в тысячах баз, или нуклеотидных пар.

## Глава 8. СТРОЕНИЕ ГЕНА

Итак, мы уже знаем, что ген — это фрагмент ДНК, расположенный на хромосоме и определяющий структуру полипептидной цепи. В гене могут происходить мутации, и о том, что гены существуют, мы узнали во многом именно благодаря мутациям. Мутации часто приводят к потере фермента, поэтому мы знаем, что существуют нормальные гены и нормальные ферменты, а также то, что гены передают информацию о постройке ферментов следующему поколению организмов. Остается только выяснить, как устроены сами гены и как они функционируют. В этой главе мы покажем, как с помощью генетического анализа можно подробно изучить строение генов и понять, как с их помощью в клетке создаются белки.

### Распределение генов

То, что гены расположены в хромосомах, казалось бы, не соответствует тому факту, что у людей только 23 пары хромосом и вместе с тем тысячи различных признаков, которым должны соответствовать тысячи различных генов. Одних только при-

196

знаков, сцепленных с X-хромосомой, несколько сотен, а на самой короткой аутосоме расположены также сотни генов. Как это согласуется с менделевским законом независимого распределения признаков? Это значит, что закон независимого распределения признаков применим только для генов, расположенных на разных хромосомах; сначала ученым необходимо было определить основные законы и выяснить природу наследственности на примере простейших признаков. На самом деле многие гены расположены на одной и той же хромосоме, поэтому они, как правило, наследуются вместе. Такие гены называются *сцепленными*. Одно из достижений современной генетики и заключается в том, что созданы *карты сцепления* для многих признаков. На этих картах показано также относительное положение генов на хромосомах, и мы увидим, что эти карты имеют не только теоретическое, но и практическое значение.

Место, которое ген занимает на хромосоме, называется *локусом*. За исключением тех редких случаев, когда происходит перестройка хромосомы, у всех представителей отдельного биологического вида каждый ген имеет строго определенный локус. Мы уже говорили, что о существовании генов узнали по мутациям, которые обычно изменяют гены, делая их дефектными или необычными. Большинство наследственных признаков известны по таким наследственным заболеваниям, как гемофилия, дальтонизм и фенилкетонурия. Нормальные аллели гена называются *дикими*, хотя, как правило, этот термин применим только для некоторых организмов, с которыми проводят опыты. Гены, определяющие такие признаки человека, как цвет глаз или группу

197

крови, обычно дикими не называются. В естественной популяции имеется много аллелей одного гена. Мутантный аллель можно использовать как *маркер*, помогающий определить местоположение гена. Например, дефектный ген гемоглобина, который вызывает серповидноклеточную анемию, можно использовать как маркер для определения локуса генов гемоглобина вообще. Без такого варианта гена у нас бы было мало возможностей исследовать эти гены.

Генетическая карта хромосомы представляет собой линию, на которой отмечены локусы генов и относительные расстояния между ними, измеряемые в *единицах карты*. Хотя некоторые методы с использованием микроскопа позволяют ученым непосредственно определить локус гена на хромосоме, обычно устанавливают локус гена *относительно* других генов. Для этого требуются организмы, гетерозиготные по двум генам, чтобы две маркированные хромосомы могли взаимодействовать друг с другом. Распределение аллелей в этих организмах называется *родительской комбинацией*. Гены обозначаются буквами на двух линиях хромосом, иногда схему упрощают до одной линии:

$$\begin{array}{c} \underline{A \quad B} \\ a \quad b \end{array} \quad \text{соответствует} \quad \begin{array}{c} \underline{A \quad B} \\ a \quad b \end{array} \cdot$$

Маркеры, обозначенные буквами сверху, располагаются на одной гомологичной хромосоме, а обозначенные буквами снизу — на другой гомологичной хромосоме. Для удобства при печати линии могут обозначаться косыми чертами, например *AB/ab*.

198

Поясним принцип составления карт на конкретном примере. Допустим, два гена — ген дальтонизма и гемофилии — располагаются на X-хромосоме: *c* — аллель дальтонизма, *C* — аллель нормального зрения, *h* — аллель гемофилии, *H* — аллель нормального свертывания крови. Поскольку мы не можем скрещивать людей по своему выбору, нужно собрать данные о тех семьях, в которых жены были гетерозиготны по обоим генам. Маркеры могут находиться в состоянии *сопряжения*, когда доминантные аллели располагаются на одной хромосоме, а рецессивные — на другой, или же в состоянии *отталкивания*, когда на каждой хромосоме располагаются доминантный и рецессивный аллели. Для начала рассмотрим случай, когда женщины переносят аллели в состоянии *отталкивания*, *C h/c H*. Это значит, что у них на одной X-хромосоме аллели *C* и *h*, а на другой — *c* и *H*. Так как сыновья получают X-хромосому только от матери, фенотип сыновей сразу же указывает, какую хромосому они унаследовали. В данном случае можно ожидать, что половина сыновей получит ген дальтонизма, но без гена гемофилии (*H c/Y*), а другая половина — ген гемофилии, но без гена дальтонизма (*h C/Y*). В действительности же наблюдается следующее распределение:

$$9 \ C h/Y : 1 \ C H/Y : 9 \ c h/Y : 9 \ c H/Y.$$

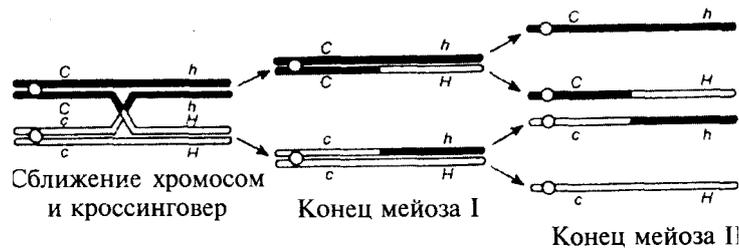
Получается, что 10% сыновей, которых мы называем *рекомбинантами*, получили иную комбинацию генов, отличающуюся от комбинации их матерей.

В профазе мейоза гомологичные пары выстраиваются напротив друг друга и удерживаются вместе

199

в хиазмах, то есть в точках, где их хроматиды переплетаются друг с другом. Иногда в точке хиазмы хроматиды разрываются и обмениваются друг с другом сегментами. Такой процесс называется *кроссинговером*. Если кроссинговер происходит между локусами двух генов, то аллели этих генов перераспределяются между хромосомами.

Кроссинговер приводит к рекомбинации, и число *R*, равное отношению числа рекомбинантов к общему числу потомков, называется *частотой рекомбинации*. Данные гены рекомбинируют с частотой 10% (два рекомбинанта из 20), то есть  $R = 0,1$ .



Так как рекомбинация происходит случайным образом,  $R$  зависит от вероятности того, что кроссинговер произойдет между двумя генами. Если это расстояние очень короткое, то вероятность рекомбинации будет крайне низка, и два аллеля, скорее всего, останутся на одной хромосоме. Если расстояние между генами большое, то вероятность того, что кроссинговер произойдет в точке, расположенной между ними, повышается и как следствие повышается частота рекомбинации. Таким образом, число  $R$  можно принимать за меру расстояния между двумя генами на одной хромосоме. За единицу кар-

ты условно принимают 1% рекомбинаций, поэтому, если частота рекомбинации между  $C$  и  $Y$  равна 10%, то расстояние между этими генами равно 10 единицам. Можно доказать, что частота рекомбинации определяется только расстоянием между генами, а не начальным распределением аллелей на другом примере, где аллели находятся в состоянии сопряжения. Для такого случая имеем следующие данные:

$$9 CH/Y : 1 Ch/Y : 1 cH/Y : 9 ch/Y.$$

Этого и следовало ожидать: 90% начального расположения аллелей и 10% рекомбинаций.

Определить расстояние между генами человека — достаточно сложно. У большинства организмов, скрещивать которые можно по выбору, весь процесс состоит из двух стадий. Сначала скрещиваются между собой гомозиготы с нужными аллелями и получается гетерозиготное потомство, у которого могут происходить рекомбинации; затем скрещиваются особи второго поколения, и изучается их потомство. У людей первая и вторая стадии соответствуют браку, над которым мы не властны, и поэтому остается только изучать потомков от таких браков.

Установив расстояние между двумя генами, можно по одному добавлять и другие гены. Возьмем для примера ген, маркированный по аллелям  $A$  и  $a$  и сцепленный с геном  $C$ . Исследуем распределение аллелей у сыновей от женщин с генотипом  $Ac/aC$ :

$$43 Ac/Y, 7 AC/Y, 8 aC/Y, 42 aC/Y.$$

Всего получается 15 (7 + 8) рекомбинаций из сотни, то есть 15%. Поэтому ген  $A$  можно помес-

тить на хромосомной карте в 15 единицах от гена  $C$ . Однако три гена могут располагаться в последовательности  $HCA$ , и в таком случае расстояние между  $A$  и  $H$  будет равно 25 (10 + 15) единицам, либо они могут располагаться в последовательности  $AHC$ , и в таком случае  $A$  и  $Y$  будут находиться всего в 5 (15 — 10) единицах друг от друга. Для уточнения положения третьего гена следует учесть данные скрещиваний по генам  $A$  и  $H$ .

Легче всего определять положение генов, сцепленных с полом, потому что расположение аллелей как минимум одной из X-хромосом женщины можно определить по X-хромосоме ее отца, а генотип X-хромосомы ее

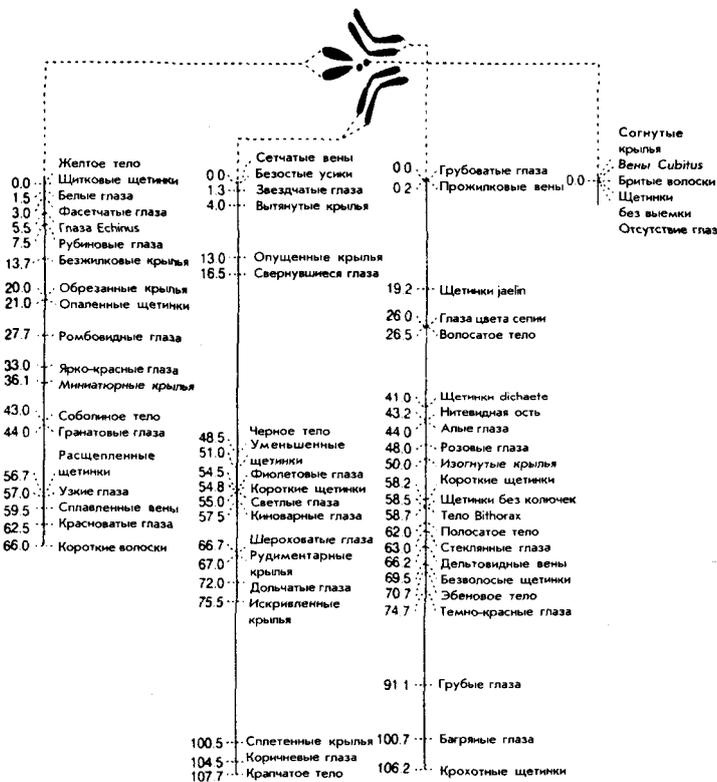
сыновой также определяется непосредственно. Построить карту аутомных хромосом труднее. В наше время созданы превосходные карты для некоторых лабораторных и культурных растений и животных (рис. 8.1), но определить точный генотип человека или хотя бы расположение аллелей (сопряжение или отталкивание) нелегко.

Карты сцепления хромосом человека оказали бы неоценимую помощь генетическому консультанту. Например, одной аутомной доминантной мутацией *Ht* вызывается наследственное заболевание — хорей Гентингтона. Для этого заболевания характерно ослабление со временем функционирования нервной системы, особенно после среднего возраста. Если человек болен хореей Гентингтона, то вероятность передать своему ребенку аллель *Ht* составляет 50%. Можно ли уменьшить вероятность?

Предположим, что существует другой ген с двумя аллелями *A* и *a*, расположенный в 5 единицах от *Ht*, и что определить аллели у каждого человека легко. Допустим, у больного отца будущего ребенка ге-

202

**Рис. 8.1. Генетическая карта плодовой мушки *Drosophila melanogaster***



нотип *A Ht/a ht*, а у нормальной матери генотип *ht a/ht a*. На основании этих данных можно уточнить вероятность передачи дефектного гена. Ребенок, гомозиготный по *a*, с вероятностью в 95% не будет иметь *Ht*, потому что *Ht* у больного родителя связан с *A* и может отделиться лишь в 5% случаев. Точно так же и для ребенка с аллелем *A* существует

203

вероятность 95%, что он унаследует *Ht*. Конечно, родителям было бы полезно узнать, переносят ли они еще не проявивший себя аллель *Ht* и с какой вероятностью передадут его своим детям.

Но здесь мы опять подходим к неизбежному вопросу, какую ценность имеет знание, что человек переносит ген, способный вызвать умственную отсталость у его детей или даже послужить причиной их ранней смерти.

Многие предпочли бы не знать этого и в свободном обществе они имеют полное на то право. (Право на незнание стали рассматривать в недавнее время, в связи с развитием современной науки.) Однако некоторые люди были бы этому рады; такое знание избавило бы их от пугающей неопределенности и помогло бы оценить шансы завести здоровое потомство. Кроме того, медицина постоянно развивается, и появляются новые методы лечения наследственных нарушений, которые могут проявиться в более позднем возрасте, так что со временем ценность знания, что человек является переносчиком того или иного аллеля, будет только повышаться.

Аллель, который мы обозначили как *a*, мог быть либо геном с определенной функцией, выражаемой фенотипически, либо участком нейтральной вариации ДНК, таким, как полиморфизм длины рестрикционных фрагментов (см. далее). В обоих случаях фрагменты ДНК помогают определить наличие дефектного аллеля, но нейтральные участки встречаются чаще и потому они, как правило, более полезны.

204

### Кроссинговер внутри генов

До середины 1940-х годов ученые полагали, что гены, скорее всего, представляют собой хромеры, то есть крохотные комочки вдоль хромосом, благодаря которым хромосомы похожи на цепочки бус, и что кроссинговер происходит только *между* генами. Но некоторые опыты на плодовой мушке *Drosophila melanogaster* показали, что кроссинговер может происходить и внутри гена. Предположим, что в каком-то локусе двух гомологичных хромосом располагаются два явно выраженных мутантных аллеля; у мушки могут быть разные аллели, так что мушка гетерозиготна по этим аллелям. У таких мух мутантный фенотип, потому что обе копии гена мутировали. Но иногда такие мушки дают нормальное, «дикое», потомство, которое могло бы появиться только в результате рекомбинации. Это значит, что ген представляет собой не неделимый кусок хромосомы, а линейную последовательность вдоль хромосомы и что различные аллели гена могут возникать в результате мутаций во многих местах этой последовательности, а между различными участками гена возможны рекомбинации. Обозначим два аллеля цифрами 1 и 2, а их нормальные («дикие») участки — знаком плюс. Для наглядности каждый «дикий» участок расположим напротив мутантного. Гетерозиготные по обоим аллелям мушки имеют следующий генотип:

$$\begin{array}{cc} 1 & + \\ \hline + & 2 \end{array}$$

с промежутком между двумя участками одного гена, где может происходить кроссинговер (очень

205

редко). В результате внутреннего кроссинговера получается одна копия полностью дикого гена и одна копия гена с обоими мутантными участками, то есть мутантного вдвойне:

$$\begin{array}{cc} + & + \\ \hline 1 & 2 \end{array}$$

В результате у мутантных мушек очень редко может появляться потомство с диким генотипом.

На примере таких редких событий можно составлять карту аллелей

внутри гена. Но внутригенный кроссинговер настолько редок (порядка одного на 5000—10 000 мейозов), что для составления таких карт потребуются пересчитать очень много мушек. Кроме того, необходим особый метод, чтобы легко рассекать на части гены любой особи.

Такой метод составления генных карт — весьма мощное средство, позволившее в подробностях исследовать гены многих организмов и вирусов. В сочетании с биохимическими технологиями, о которых мы расскажем далее, он помог ученым исследовать полную структуру генома многих вирусов, хотя о функциях некоторых генов известно еще мало. Далее мы расскажем, как исследовать структуру гена помогают фаги.

### Генетика фагов

Макс Дельбрюк выбрал для своих исследований фаги, потому что они представляют собой очень простую биологическую систему: крохотные частички, которые могут воспроизводить себе подобных в других клетках и, как предполагалось, переносить

206

некий генетический материал. Первый серьезный эксперимент с фагами провел Херши, доказав, что различные штаммы фага T2 могут рекомбинировать. Для этого ему, конечно, необходимо было выделить генетически разные штаммы, и первые обнаруженные им мутанты отличались формой стерильных пятен. Например, один из мутантов образует крупные пятна с четкими краями, и Херши обозначил его буквой *r* (от англ. *rapid* — быстрый, то есть *быстро лизирующий мутант*); мутанты *tu* (*turbid* — мутный) образуют мутные пятна; а мутанты *mi* (*minute* — мелкий) — очень маленькие пятна. Все эти мутанты имеют отчетливо выраженный фенотип, то есть легко обнаружить образованные ими пятна, выделить их и вырастить штамм фагов с генотипом, отличающимся от дикого.

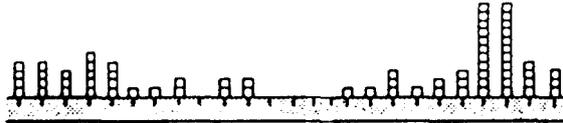
Бактерии можно заразить несколькими фагами одновременно. Херши заражал клетки мутантами *r* и *tu*, взятыми в достаточном количестве, чтобы почти каждая клетка была заражена фагами обоих типов. Большая часть потомства этих фагов принадлежала к типам *r* или *tu*, но появлялось также некоторое количество двойных мутантов *r, tu* и диких фагов. Таким образом, взаимодействовать могут даже ДНК вирусов, образуя в процессе кроссинговера рекомбинации. Херши использовал в своих экспериментах несколько независимых мутантов и, приняв частоту рекомбинаций между ними за условное относительное расстояние (как в классической генетике), смог расположить участки их мутаций на генетической карте. С тех пор эта карта была дополнена и расширена.

207

### Тонкая структура гена

Сеймур Бензер исследовал тонкую структуру гена с помощью фагов T4, среди которых ему удалось выделить редкие внутригенные рекомбинанты. Бензер сосредоточил внимание на классе мутантов *r — rII*. Они растут и образуют большие стерильные пятна на штамме *E. coli* В, но не растут на штамме *E. coli* К. В отличие от них дикие формы *rII<sup>+</sup>* растут и на В, и на К. Бензер обнаружил сотни новых мутантов *rII*, которые оказались полезными не только для составления карты, но и для уточнения того, что же, собственно, представляет собой ген.

В типичном эксперименте по составлению карты штамм В бактерий заражают двумя различными мутантами *rII* и получают потомство, состоящее в основном из тех же двух типов мутантов, как и родители, но и, кроме того, из нескольких рекомбинантов. Общее число фагов определяется в результате подсчета стерильных пятен на штамме В. Если выращивать потомство на штамме бактерий К, то мутантные типы вымирают и остаются только рекомбинантные, так что появляется возможность установить более точное их соотношение<sup>1</sup>. Бензер доказал, что рекомбинации происходят в основном между аллелями внутри локуса *rII*, и смог определить генетическое расстояние между каждыми двумя мутантными участками (сайтами) и даже составить карту этих аллелей. Небольшая часть этой карты выглядит следующим образом:



208

Каждый квадратик на карте означает аллель, отдельный от других аллелей; квадратик один над другим означают аллели, которые невозможно разделить, и, следовательно, они представляют собой мутации, возникающие в одной и той же позиции. Отсюда ясно, что Бензер создал карту, на которой ген можно поделить на различные участки, и каждый участок, по всей видимости, соответствует отдельной нуклеотидной паре ДНК.

Предложенная Бензером схема подтверждает также важное предположение о строении генов. Так как гены находятся в ДНК, было высказано предположение, что при синтезе белка последовательность оснований ДНК просто читается по порядку друг за другом. Но можно было предположить и другое: ген представляет собой отдельный «узел» ДНК, кодирующий белок каким-то более сложным способом. Результаты, полученные Бензером, доказывают, что ген обладает простой, *линейной* структурой, и это согласуется с самой простой гипотезой о функционировании ДНК.

### Комплементация и определение границ гена

Эксперименты по составлению карт показали, что область *rII* состоит из многих мелких участков, или сайтов, в которых могут происходить разные мутации. Но такие карты дают представление только о строении гена и ничего не говорят о его функции. Даже неизвестно, состоит ли область *rII* из одного гена или нескольких. Для определения границ гена необходимы другие опыты, не имеющие ничего общего с кроссинговером и составлением карт,

209

даже если внешне эти опыты выглядят как эксперименты по составлению карт. Такие опыты называются *комплементационными тестами*, и их лучше всего объяснить при помощи модели.

Предположим, что мутации *rII* затрагивают два различных гена, которые расположены рядом, и что при мутации они оба дают одинаковый фенотип. Так как предполагается, что отдельный ген кодирует информацию о синтезе отдельного полипептида, то эти два гена должны кодировать синтез двух отдельных полипептидов, которые мы назовем А и В. Предположим, что оба гена необходимы для нормального функционирования в клетках К (для

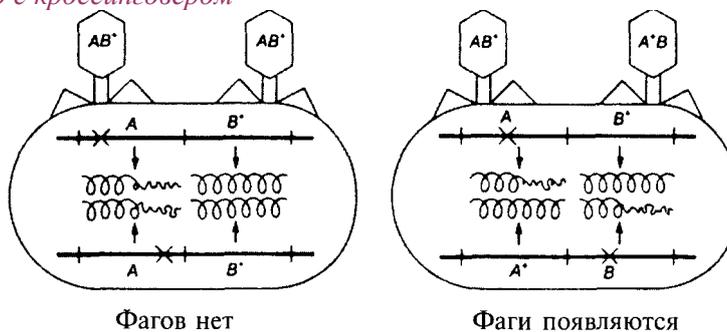
штамма В они несущественны). Тогда, если смешать клетки К с двумя различными мутантами, можно узнать, производятся ли оба белка. На рис. 8.2 показано, как различные мутации могут воздействовать на эти гены. Допустим, обе мутации происходят в гене А. Так как функциональный белок А не производится, то фаг расти не может. Теперь предположим, что одна мутация затрагивает ген А, а другая — ген В. Теперь в одном фаге имеется функциональный ген В, а в другом — функциональный ген А. Если клетку одновременно заразить этими двумя фагами, то они могут дополнить друг друга (то есть быть *комплементарными* друг другу): каждый выполняет функцию, отсутствующую у другого, и оба они могут расти. (Еще раз заметим, что эти тесты проверяют только функции генов, они не учитывают кроссинговер и рекомбинации.)

Когда Бензер заразил бактерии *E. coli* К смесью мутантов *rII*, он получил именно те результаты, которые и предсказывала модель. Мутационные участки расположены вдоль линии и разделены на две

210

### Рис. 8.2. С помощью комплементарного теста можно определить, происходят ли две мутации внутри одного гена или нет.

*Бактерии одновременно заражают двумя фагами с двумя различными мутациями, которые затрагивают либо один ген (слева), либо два гена (справа). Если мутации затрагивают один ген, то ни в одном фаге не создается нормальной копии гена, поэтому фаги не могут размножиться. Но если мутации затрагивают оба гена, то один фаг имеет нормальный ген А, а другой — нормальный ген В, и оба гена дополняют друг друга. Обратите внимание, что этот тест не имеет ничего общего с кроссинговером*



группы. Ни один из мутантов по левой группе не дополнял мутантов по этой же группе, и то же самое было с правой частью. В то же время любой мутант из левой группы оказывался комплементарным к любому мутанту из правой группы. Эти результаты доказывают, что область *rII* действительно включает в себя два гена. (Хотя Бензер называл отдельную функциональную единицу *цистроном*, сейчас цистроном называют то же, что и ген.) Комплементарные тесты, подобные этому, в наши дни применяют ко всем организмам, чтобы узнать, происходят ли две мутации внутри одного гена или нет, и определить таким образом границу между генами.

211

### Что же такое ген?

Вернемся к определению гена. В классической генетике словом «ген» обозначалась единица генетического материала, выделяемая по трем критериям: по функции, мутации и рекомбинации. Изначально предполагалось, что ген — это функциональная единица, то есть нечто,

определяющее отдельный признак. Такое представление сохранилось и до сих пор, но сейчас нам известно, что на один и тот же признак могут воздействовать различные гены и что при мутации гены могут давать один и тот же фенотип. Кроме того, ген определяли как единицу мутации. Эксперименты Бензера показали, что ген представляет собой линейную последовательность многих участков, в которых возможны разные мутации, и мы только что показали, как в комплементационных тестах можно выделять гены на основе происходящих в них мутаций. При этом ген понимается как последовательность, кодирующая синтез отдельной полипептидной цепи, и это представление основано на концепции Бидла и Тэйтема «один ген — один фермент». Гены они определяли и как единицы рекомбинаций, хотя сейчас известно, что гены не представляют собой неделимые «бусины» на цепи, а рекомбинации происходят и внутри генов. Это и следовало ожидать, если предположить, что ген представляет собой всего лишь участок ДНК, любые нуклеотидные пары которой могут изменяться, в результате мутации и рекомбинаций.

В свете последних исследований, особенно *секвенирования* (определения последовательности ДНК), приходится по-новому подходить к вопросу о том,

212

что представляет собой ген. Так, оказалось, что в ДНК эукариот последовательности, кодирующие синтез белков, прерываются некодирующими последовательностями, называемыми *интронами*, которые удаляются непосредственно перед синтезом белка. Иногда на протяжении одного участка ДНК кодирующие последовательности, прерываемые интронами, сочетаются по-разному и кодируют разные белки. Если отождествлять отдельный ген с производством отдельного белка, то приходится признать, что одна и та же последовательность ДНК в таких случаях содержит несколько генов. Это только одна из трудностей. Другая состоит в том, что экспрессию, или «включенность», генов контролируют последовательности на участках ДНК, примыкающих к кодирующей последовательности, но не входящих в нее. Мутации в контролирующих участках могут привести к утрате геном функции, точно так же как и мутации внутри кодирующей последовательности. Поэтому, если выделять ген по критерию мутации, приходится признать, что контролирующие участки тоже относятся к гену. И наконец, подробный анализ ДНК-последовательностей целых геномов, включая и геном человека, предоставляют возможность опознать гены (по крайней мере, нечто вроде генов) на основании последовательности, а не мутаций. Белки со схожими функциями даже в очень отличающихся друг от друга организмах имеют много общего в строении. В настоящее время собраны обширные базы данных о ДНК-последовательностях, кодирующих белки; компьютерные программы могут просматривать все вновь определяемые последовательности и устанавливать возможные гены, предположительно кодирующие белки с

213

теми или иными функциями. Даже если новая последовательность оказывается совсем не похожей на те, что уже имеются в базе, ученые все равно могут сделать вывод, что это ген, на основании хорошо известных признаков, общих для всех генов. Исходя из самого поверхностного анализа человеческого генома возможно предположить, что он содержит 30 000—50 000 генов, но если одна последовательность может включать более одного

гена, то количество генов будет гораздо больше.

Генетические эксперименты Бензера и других ученых помогли составить представление о строении гена. Однако для любой науки характерно, что очередное открытие в отдельной области или технологии способно изменить основные ее положения. Для того чтобы функция генов стала более понятной, прочтите гл. 9, в которой более подробно объясняется, каким образом код ДНК преобразуется в структуру белка. Но прежде мы перенесемся через несколько лет и расскажем о другой процедуре составления карт, основанной на современном биохимическом анализе ДНК.

## Рестрикционные ферменты и палиндромы

Бактерии и фаги, которые их атакуют, находятся в состоянии непрерывной химической войны. Бактерии, оказывающие сопротивление фаговой инфекции, получают преимущество в борьбе за существование, и они выживают с большей вероятностью. Точно так же фаги, преодолевающие защитные барьеры бактерий, получают определенное преимущество. Бактерии производят рестрикционные

214

ферменты — *эндонуклеазы (рестриктазы)*, которые атакуют молекулы ДНК, разрезая их фосфодиэфирные связи (*эндо-* означает, что они разрезают молекулу изнутри, а не по краям). Эти ферменты образуют *рестрикционную* систему, которая разрушает фаговые ДНК. Сейчас разработаны простые и быстрые методы определения последовательности молекул ДНК. Секвенирование ДНК показывает, что каждая эндонуклеаза очень специфична и что она разрезает только очень короткую последовательность ДНК, чаще всего так называемый *палиндром*. Палиндром — это последовательность букв, которая одинаково читается как обычным способом, так и задом наперед подобно известным фразам: «А роза упала на лапу Азора» или «А кит на море — романтика!» Молекулярный палиндром — это последовательность оснований, которая также читается одинаково в любом направлении, например:

3'-GAATTC-5' или 5'-CTTAAG-3'.

Фермент, атакующий именно эту последовательность, синтезируется штаммом *E. coli* RY13, так что если фаг с такой последовательностью попытается атаковать бактерию, фермент разрежет его ДНК на фрагменты и остановит инфекцию. На рис. 8.3 указаны последовательности, которые подвергаются атаке со стороны ферментов, выделенных из различных типов бактерий. (Источник каждого фермента обозначен трехбуквенным сокращением по названию бактерии, например, фермент, выделенный из *E. coli* RY13, называется *EcoRI*.)

Почему в таком случае бактерии не разрушают собственную ДНК? В них параллельно рестрикционной включается *модификационная* система, фер-

215

менты которой добавляют метиловую группу (CH<sub>3</sub>) к аденинам последовательности, блокируя тем самым действие рестрикционной эндонуклеазы. Некоторые фаги добавляют метиловую группу к своей ДНК и становятся невосприимчивыми к такой эндонуклеазе.

**Рис. 8.3. Молекулы ДНК можно легко разделить**



216

вплоть до отдельного основания. Увидеть распределение молекул можно, нанеся на гель краситель, который связывается исключительно с ДНК.

Основной принцип определения последовательности, или *секвенирования*, ДНК исходит из двух главных положений. Во-первых, синтез цепи ДНК начинается с короткого участка *прайма* (затравки) и продолжается в направлении 5'—>3'; во-вторых, очередной нуклеотид добавляется к цепи, только если у рибозы на конце имеется атом кислорода в позиции 3'. Однако можно синтезировать дидезоксинуклеотиды (ddN) без этого атома кислорода; их можно включать в растущую цепь, но только после них другие нуклеотиды включаться не будут и рост цепи прекратится. Поэтому ученые начинают с отдельной цепи ДНК, к которой добавляют короткую комплементарную затравку, ДНК-полимеразу и смесь четырех нуклеотидов, необходимых для синтеза ДНК. (В смеси содержится достаточное количество каждого рода вещества.) Обычно конец 5' помечается <sup>32</sup>P, поэтому можно определить местонахождение ДНК с помощью автордиографии. Затем эту смесь разделяют на четыре пробирки. В одну добавляют немного ddA, в другую — ddC, в третью — ddG, в четвертую ddT. Синтез комплементарной цепи ДНК происходит в каждой пробирке, удлиняя начальные цепочки-затравки, но рост каждой молекулы заканчивается тогда, когда к ней случайным образом присоединяется дидезоксинуклеотид. Поэтому если в последовательности имеется, например, десять положений для тимина Т, то в большинстве из них окажется обычный тимин dT, при этом добавленного ddT хватит, чтобы создать молекулы десяти различных размеров, каждая из которых заканчивается тимином. Если вещество из пробирки ddT поместить в гель, то при элек-

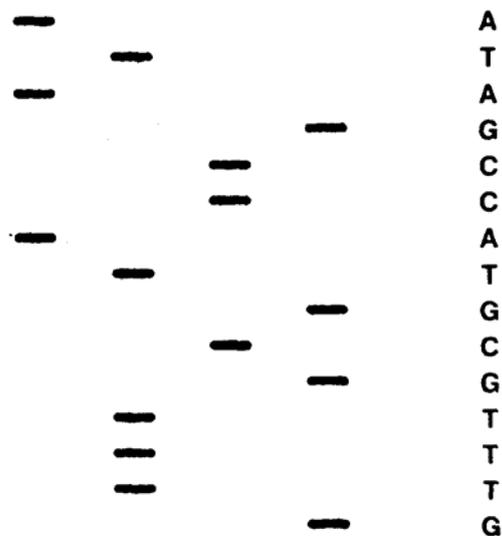
*Продолжение на след. странице*

217

трофорезе молекулы ДНК разделятся на десять частей и образуют десять полосок. То же самое произойдет и с молекулами ДНК из других пробирок. Полную последовательность ДНК можно прочитать, начиная непосредственно с самой дальней полоски и заканчивая самой ближней (рис. 8.4).

Последовательность

**Рис. 8.4. Один из методов определения последовательности молекулы ДНК**



В четырех пробирках синтезируются цепи ДНК, комплементарные очищенным одиночным цепям, причем в каждой пробирке содержатся различные дидезоксинуклеотиды. Получившиеся фрагменты распределяют в зависимости от размера и всю по-

218

следовательность прочитывают по распределению полос.

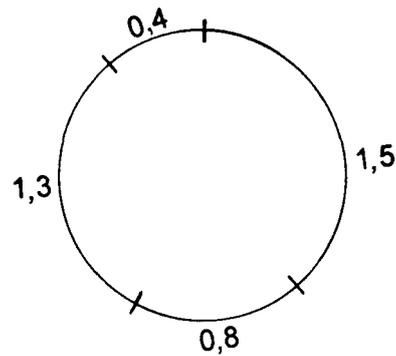
### Рестрикционное картирование

Сейчас известно и доступно для применения множество типов рестрикционных ферментов. Они разрезают ДНК на различные последовательности, и их можно использовать для анализа структуры ДНК и составления хромосомных карт методом рестрикционного картирования. На рестрикционной карте отмечено относительное расположение участков (*сайтов рестрикции*), которые вырезают различные нуклеазы. С помощью других методов можно сопоставить эту карту с генетической картой. В данном случае применяют технологию электрофореза, описанную во вставке (с. 216-218), с помощью которой разделяют ДНК на фрагменты и определяют их относительный размер. Рестрикционное картирование лучше объяснить на примере. У многих вирусов животных имеются маленькие кольцевые ДНК. Предположим, мы выделили ДНК вируса длиной в четыре килобазы (kb) и порезали ее ферментом *EcoRI* на фрагменты. Пропустив их через гель, мы определили их длину: 0,4; 0,8; 1,3 и 1,5 kb. Это значит, что в геноме находится четыре участка рестрикции *EcoRI*, которые могут располагаться по-разному.

Порежем вирусную ДНК снова при помощи *EcoRI*, но на этот раз уменьшим время обработки ДНК ферментом, чтобы некоторые ДНК были порезаны не полностью. Наряду с прежними четырьмя фрагментами получаем новые фрагменты длиной 1,7;

219

1,9; 2,1 и 2,3 kb. Небольшой перебор вариантов показывает, что эти фрагменты располагаются в следующем порядке:



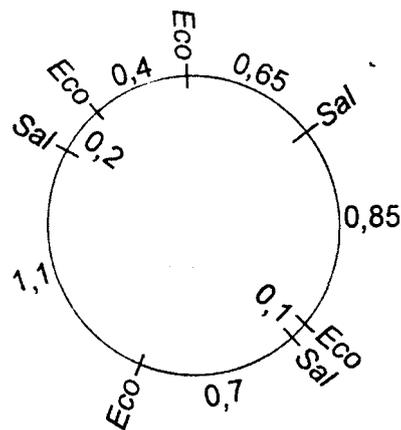
Можно подтвердить такое расположение, выделив более крупные фрагменты, порезав их *EcoRI* и убедившись, что они в итоге разрезаются на те же малые фрагменты.

Далее обработаем ту же вирусную ДНК ферментом *SalI*, в результате чего получим фрагменты длиной 0,95; 1,25 и 1,8 kb. Получается, что в этой ДНК три участка *SalI*. Затем выделим эти фрагменты и порежем их *EcoRI*:

фрагмент 0,95 kb → 0,1 kb + 0,85 kb;  
фрагмент 1,25 kb → 0,2 kb + 0,4 kb + 0,65 kb;  
фрагмент 1,8 kb → 0,7 kb + 1,1 kb.

Перебор вариантов показывает, что участки *SalI* располагаются относительно участков *EcoRI* следующим образом:

220



Если полученных данных недостаточно для определения взаимного расположения участков, то можно еще раз порезать фрагменты одним ферментом, а затем другим, или, допустим, порезать ДНК при помощи сначала *EcoRI*, а затем *SalI*. После этого можно применить третий фермент и определить расположение его участков рестрикции относительно первых двух. Это очень простой пример. На практике дело обстоит гораздо сложнее даже в случае с самыми маленькими вирусами, которые требуют более сложных схем анализа, но принцип анализа сохраняется.

Эту же технологию можно применять для диагностики наследственных нарушений по ДНК зародышевых клеток. Обнаружилось, что фермент *HpaI* режет нормальную ДНК на фрагменты одной длины, а ДНК с аллелями серповидноклеточной анемии гена бета-гемоглобина — на фрагменты другой длины; в 87% случаев серповидноклеточной анемии получаются более длинные фрагменты. Это

221

значит, что дефектный участок гена с мутацией HbS не соответствует последовательности фермента *HpaI*. При помощи этого метода возможно определять 87% случаев серповидноклеточной анемии непосредственно на стадии эмбрионального развития.

Рестриктазы используют и в других анализах. Во всех биологических видах наблюдается некоторое разнообразие в последовательности ДНК различных особей, и иногда такое разнообразие приводит к удалению или вставке дополнительных участков рестрикции. Обычно это нейтральные вариации, не оказывающие влияния на фенотип (в отличие от вариации гена гемоглобина). Такие варианты участки оказываются весьма полезными при составлении карт, потому что они говорят об альтернативной форме хромосомы с наличием или отсутствием дополнительного участка рестрикции:

Разрез \_\_\_\_\_ Разрез

или:

Разрез \_\_\_\_\_ Разрез \_\_\_\_\_ Разрез

Молекулярный анализ легко обнаружит эти различия, потому что если эту последовательность ДНК разных индивидов порезать рестриктазой, то в одном случае получится один длинный фрагмент, а в другом — два коротких, общая длина которых соответствует длине первого. Таким образом выявляются два *морфа* в популяции: у некоторых индивидов имеется дополнительный участок рестрикции, а у других его нет. Такое явление называется *полиморфизмом длины рестрикционных фрагментов (RFLP— restriction fragment length polymorphism)*. Его полезно учитывать при составлении карт, потому что этот

222

полиморфизм служит нейтральным гетерозиготным маркером, с помощью которого можно определять близлежащие гены, особенно при составлении карт маркеров, приводящих к разным фенотипам. Кроме того, если RFLP расположен близко от дефектного аллеля, то его можно использовать для обнаружения этого аллеля подобно участку рестрикции внутри гена гемоглобина. В геноме встречаются и другие типы нейтральных вариаций последовательности, и RFLP оказался первым среди открытых учеными. Все они могут быть использованы для составления карт и обнаружения рецессивных дефектных аллелей.

## Глава 9. РАСШИФРОВКА КОДА ЖИЗНИ

Как только Уотсон и Крик предложили свою модель ДНК, ученые поняли, что линейная последовательность оснований ДНК составляет ряд ключевых слов, или *кодонов*, соответствующих линейной последовательности аминокислот в белках. Кроме того, как заметил Крик, поскольку и ДНК, и белки представляют собой линейные последовательности элементов, обе последовательности должны быть *колинеарными*. Это значит, что первый кодон гена должен кодировать синтез первой аминокислоты, второй ген — второй аминокислоты и т. д. Оставалось только логически выяснить, какие именно сочетания четырех оснований А, G, C и T образуют эти кодоны.

Белки состоят из 20 видов аминокислот. Предположим, что кодону соответствуют последовательности из двух оснований, например AA или СТ. Так как оснований всего четыре, получается:  $4 \times 4 = 16$  сочетаний. Этого недостаточно для 20 аминокислот. Далее предположим, что кодон — это триплет, то есть последовательность из трех оснований. Теперь получается:  $4 \times 4 \times 4 = 64$  сочетания, то есть больше 20. В таком случае либо 44 триплета являются бессмысленными, либо мы имеем

224

*вырожденный* код. Термин «вырожденный код» обозначает код, в котором разные знаки могут иметь одно и то же значение. Некоторое время серьезно обсуждался и другой механизм кодирования, в котором одни основания могли передавать код, а другие — служить «запятыми», отделяющими одни кодоны от других.

Как узнать, какая из предложенных схем верна? Крик с коллегами провел серию блестящих опытов на мутантах *rII* фага T4, потому что мутанты и дикие типы фагов отличить друг от друга легко (вспомним, что мутанты *rII* не растут на штамме K). В экспериментах применялся мутагенный краситель *профлавин*, молекулы которого вставляются между парными основаниями двойной спирали ДНК. При репликации и рекомбинации получаются молекулы со вставкой или с удалением нескольких нуклеотидов. Для простоты будем считать, что каждая мутация в результате действия профлавина вставляет или удаляет только одно основание.

Не осознавая этого при чтении текста, мы пользуемся так называемой *рамкой считывания*. Это своего рода прямоугольник, который передвигается вдоль слов, определяя их границы, обозначенные пробелами. Рамка постоянно сужается или раздвигается в зависимости от длины слова, но если предположить, что все слова состоят, например, из 3 букв, то ширина рамки будет постоянной. С помощью такой рамки легко прочитать следующие осмысленные слова:

КОТ ТОМ ЕЩЕ МАЛ УХО УСЫ НОС,

даже если между ними не будет пробелов. Теперь предположим, что в одно из слов попала лишняя

225

буква; тогда рамка считывания сдвинется и получатся слова:

КОТ ТОМ СЕЩ ЕМА ЛУХ ОУС ЫНО С

и так далее. После вставки получаются бессмысленные слова, но какой-то смысл восстановить можно, если компенсировать вставку удалением другой буквы, возвращающим рамку считывания в нормальное положение:

КОТ ТОМ СЕЩ ЕМЛ УХО УСЫ НОС.

По крайней мере, можно прочитать слова «ухо», «усы» и «нос», несмотря на бессмыслицу в середине фразы.

Приблизительно так же в ДНК строится последовательность кодонов из трех оснований, и *мутация со сдвигом рамки* может переместить рамку считывания в том или другом направлениях, которые мы обозначим как П и Л (правая и левая стороны). Именно из этого исходили Крик и его коллеги, приступая к экспериментам. Они начали с одного вызванного профлавином мутанта под названием FCO, произвольно обозначив его как вызывающий сдвиг в направлении П. Потом они смогли выделить компенсирующих мутантов Л. Так как FCO является мутантом *rII*, он не может расти на штамме К; но если фаги FCO еще раз подвергнуть мутации посредством профлавина и поместить их в среду со штаммом К, то некоторые фаги образуют стерильные пятна, потому что у них произошла компенсирующая мутация Л. Такую вторую мутацию называют *супрессорной* (подавляющей), или *супрессором*. Супрессор — это мутация, которая компенсирует эффект другой мутации. Так ученые вы-

226

делили ряд супрессоров (обозначив их как FC1, FC2 и т. д.) и скрестили двойные мутанты (имеющие одновременно мутации П и Л) с дикими фагами, изолировав Л-мутантов. Так как FC1, FC2 и другие все были Л-мутантами, то их супрессоры по определению должны были быть П-мутантами. Так, передвигаясь «взад» и «вперед», Крик с коллегами получили ряд П-мутантов и ряд Л-мутантов.

Уже сама возможность выделять таких мутантов подтверждает истинность модели, но нужно было провести еще два важных опыта. Во-первых, любой Л-мутант должен был подавлять любого П-мутанта (по крайней мере, если их участки располагаются близко друг от друга), а группа Крика получила много таких парных комбинаций. Ученые обнаружили, что за несколькими исключениями двойные мутанты, содержащие по одной П- и Л-мутации походили на фагов дикого типа. Но самым впечатляющим был эксперимент с получением тройной Л- или П-мутации. Легко доказать, что если код действительно состоит из триплетов, то сдвиг на три буквы влево или право восстанавливает рамку считывания. Именно так и получилось: тройной П-или Л-мутант обычно имели дикий фенотип, если мутации происходили близко друг от друга. Эти опыты послужили убедительным доказательством того, что генетический код состоит из триплетов и читается без «запятых», посредством рамки считывания.

Более того, эта система функциональна только в случае с вырожденным кодом, так как между участками мутаций П и Л или между тремя П-мутациями подряд образовывалось несколько неправильных триплетов. Но фенотип в общем случае оказывался «диким», потому что 64 триплета (или,

227

меньшей мере, их большинство) кодируют производство какой-либо аминокислоты. Даже если в двойном или тройном мутанте оказывалось несколько неправильных кодов, белки с несколькими «неправильными» аминокислотами получались вполне функциональными. Если бы кодонами были только 20 триплетов, а остальные 44 оказались бессмысленными, то случайная мутация, вероятнее всего, создавала бы бессмысленные кодоны, и синтез белка останавливался бы всякий раз, подходя к такому «пустому месту». Поскольку обычно этого не происходит, код должен быть

вырожденным. В действительности, как мы увидим, бессмысленными являются только три из 64 кодонов.

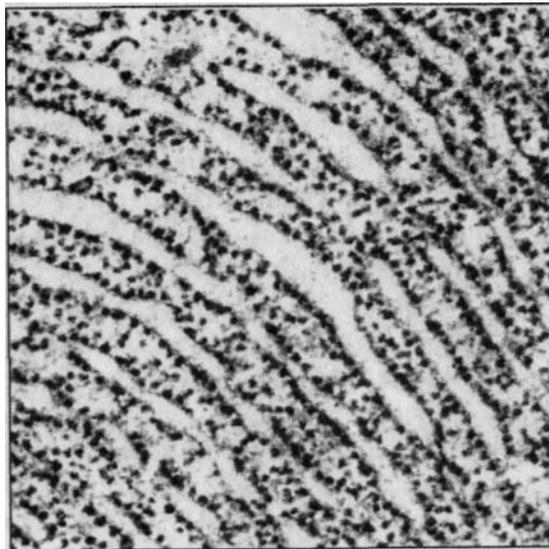
### Как строятся белки!

Итак, информация, определяющая порядок аминокислот в белке, хранится в ДНК в виде ряда триплетных кодонов. Но как последовательность оснований ДНК превращается в реальный продукт? Конечно, чертежи и схемы для строительства очень важны, но для построения здания требуется ряд сложных операций.

Строение клеток эукариот накладывает на такие операции некоторые ограничения. ДНК хранится в хромосомах, располагающихся в ядре, а белки синтезируются в цитоплазме, в органеллах — *рибосомах*, которые по большей части покрывают мембраны эндоплазматической сети (рис. 9.1). Если ДНК содержит чертежи для строительства белков, а сама «стройка» располагается в цитоплазме, то как чертежи попадают на стройку? Это все равно, что по-

228

**Рис. 9.1. Эндоплазматическая сеть клеток эукариот состоит из мембран, обычно расположенных параллельно друг другу и покрытых крохотными частицами — рибосомами, которые служат фабриками по производству белка**



лучить важную формулу из редкой книги, которую не позволяют выносить из библиотеки. В этом случае нужно сделать фотокопию и принести фотокопию в мастерскую. Точно так же обстоит дело и в клетке. Копией служит РНК.

### Молекулы РНК: инструменты для синтеза белка

В 1940-х годах, когда ученые еще недостаточно хорошо представляли строение нуклеиновых кислот, были получены доказательства того, что син-

229

тез белков всегда сопровождается синтезом рибонуклеиновой кислоты (РНК). Как было показано в гл. 7, РНК отличается от ДНК тем, что вместо сахара дезоксирибозы она включает в себя сахар рибозу, что она, как правило, состоит из одной цепи, что место тимина в ней занимает урацил. Но по своей структуре урацил походит на тимин, и он может связываться с

аденином и образовывать пару А—U вместо пары А—Т в ДНК. Одиночная цепь РНК может складываться и образовывать двойные участки, удерживаемые вместе парами оснований А—U и G—C.

Почему получилось так, что в живых организмах содержатся два вида нуклеиновых кислот, похожих друг на друга, но вместе с тем и разных? Согласно одному из мнений РНК и ДНК естественным образом появились из «первичного бульона», на ранних этапах эволюции живой материи. Таким образом, вопрос сводится к тому, насколько полезными они были для первобытных клеток? Имеются доказательства того, что геном первобытных клеток состоял из РНК, а не из ДНК. Со временем по неясным причинам геномная РНК уступила свое место ДНК. В процессе отбора две молекулы приобрели каждая свою специализацию: ДНК переносит генетическую информацию, а РНК служит посредником для синтеза белка.

Надежное свидетельство того, что РНК переносит информацию от ДНК в цитоплазму, было получено в ходе опытов с использованием *быстрообменивающихся* радиоактивных меток. Такого рода эксперименты позволяют проследить за перемещением вещества, подобно тому как за перемещением воды в реке можно наблюдать по окрашенному пятну. Клетки эукариот подвергаются быстрому воз-

230

действию уридина (это нуклеотид с урацилом), помеченного тритием, радиоактивным изотопом водорода (<sup>3</sup>H-уридин). Уридиновая метка встраивается в любую РНК, которую синтезирует клетка за этот период. Из-за краткого времени воздействия такую метку называют быстрой, или пульсовой. После этого <sup>3</sup>H-уридин растворяют в большом количестве немеченого уридина. Затем начинают следить за меченой РНК, удаляя через разные промежутки из раствора часть клеток и подготавливая их к автордиографии. Темные пятна, оставленные электронами, испускаемыми атомами трития, указывают на местоположение РНК. Вначале все метки содержатся в ядре. Затем их количество в ядре уменьшается, но увеличивается — в цитоплазме. Это говорит о том, что РНК переходит из ядра в цитоплазму. Чем больше времени прошло после прекращения периода мечения, тем меньше остается меток. Это говорит о том, что РНК, образуемая в период мечения, со временем разлагается, то есть она *нестабильна*. Таким образом, клетка образует РНК, использует ее в течение некоторого времени для каких-то целей, а затем расщепляет.

Другое доказательство было получено в ходе работ Эллиота Волкина и Лоренса Астрачана, изучавших нуклеиновые кислоты, образующиеся в бактериальных клетках после инфицирования фагом. Им удалось выделить новый вид РНК, состав которой удивительно похож на состав фаговой ДНК, но отличается от бактериальной ДНК. Эта РНК также быстро разлагается.

Для нуклеиновых кислот характерным показателем служит так называемое *отношение оснований*  $(A + T)/(G + C)$ . Для ДНК разных организмов этот

231

тез белков всегда сопровождается синтезом рибонуклеиновой кислоты (РНК). Как было показано в гл. 7, РНК отличается от ДНК тем, что вместо сахара дезоксирибозы она включает в себя сахар рибозу, что она, как правило, состоит из одной цепи, что место тимина в ней занимает урацил. Но по своей структуре урацил походит на тимин, и он может связываться с аденином и образовывать пару А—U вместо пары А—Т в ДНК. Одиночная цепь РНК может складываться и образовывать двойные участки,

удерживаемые вместе парами оснований А—U и G—C.

Почему получилось так, что в живых организмах содержатся два вида нуклеиновых кислот, похожих друг на друга, но вместе с тем и разных? Согласно одному из мнений РНК и ДНК естественным образом появились из «первичного бульона», на ранних этапах эволюции живой материи. Таким образом, вопрос сводится к тому, насколько полезными они были для первобытных клеток? Имеются доказательства того, что геном первобытных клеток состоял из РНК, а не из ДНК. Со временем по неясным причинам геномная РНК уступила свое место ДНК. В процессе отбора две молекулы приобрели каждая свою специализацию: ДНК переносит генетическую информацию, а РНК служит посредником для синтеза белка.

Надежное свидетельство того, что РНК переносит информацию от ДНК в цитоплазму, было получено в ходе опытов с использованием *быстрообменивающихся* радиоактивных меток. Такого рода эксперименты позволяют проследить за перемещением вещества, подобно тому как за перемещением воды в реке можно наблюдать по окрашенному пятну. Клетки эукариот подвергаются быстрому воз-

230

действию уридина (это нуклеотид с урацилом), помеченного тритием, радиоактивным изотопом водорода (<sup>3</sup>H-уридин). Уридиновая метка встраивается в любую РНК, которую синтезирует клетка за этот период. Из-за краткого времени воздействия такую метку называют быстрой, или пульсовой. После этого <sup>3</sup>H-уридин растворяют в большом количестве немеченого уридина. Затем начинают следить за меченой РНК, удаляя через разные промежутки из раствора часть клеток и подготавливая их к автордиографии. Темные пятна, оставленные электронами, испускаемыми атомами трития, указывают на местоположение РНК. Вначале все метки содержатся в ядре. Затем их количество в ядре уменьшается, но увеличивается — в цитоплазме. Это говорит о том, что РНК переходит из ядра в цитоплазму. Чем больше времени прошло после прекращения периода мечения, тем меньше остается меток. Это говорит о том, что РНК, образуемая в период мечения, со временем разлагается, то есть она *нестабильна*. Таким образом, клетка образует РНК, использует ее в течение некоторого времени для каких-то целей, а затем расщепляет.

Другое доказательство было получено в ходе работ Эллиота Волкина и Лоренса Астрачана, изучавших нуклеиновые кислоты, образующиеся в бактериальных клетках после инфицирования фагом. Им удалось выделить новый вид РНК, состав которой удивительно похож на состав фаговой ДНК, но отличается от бактериальной ДНК. Эта РНК также быстро разлагается.

Для нуклеиновых кислот характерным показателем служит так называемое *отношение оснований* (A + T)/(G + C). Для ДНК разных организмов этот

231

показатель очень сильно различается, и с его помощью можно идентифицировать близкородственные виды, а также классифицировать их на том основании, что у близких видов должны быть похожие ДНК. В отличие от ДНК у РНК этих организмов отношение оснований довольно постоянно. Основная доля их РНК приходится на *рибосомную* РНК (рРНК), то есть на те большие молекулы, которые составляют основу рибосом. Рибосома — это довольно большая внутриклеточная частица, состоящая из двух неравных частей. Каждая часть состоит из 30—40 различных белков. Некоторые из них являются ферментами, помогающими выстраивать

аминокислоты в новую белковую цепь. Они присоединяются к длинным молекулам рРНК, так что вся рибосома похожа на неправильную ягоду малины или ежевики. Среди других РНК большинство составляют молекулы гораздо меньшего размера, которые называются *транспортными* РНК (тРНК) (их функцию в процессе синтеза белка мы объясним далее). Но эти РНК быстро не разлагаются и после своего образования могут длительно существовать. По-видимому, вещество, обнаруженное Астраханом и Волкиным, и вещество, помеченное быстрообменивающимися метками в клетках эукариот, были разными видами РНК. Сидней Бреннер, Франсуа Жакоб и Мэтью Меселсон провели другой эксперимент с метками, доказав, что РНК, образуемая после инфекции фага, на небольшой промежуток времени присоединяется к рибосоме, а потом разлагается. Они предположили, что эта РНК должна переносить информацию от фаговой ДНК к рибосомам, и назвали ее *информационной*, или *матричной*, РНК (мРНК). Рибосомы представляют собой всего лишь

232

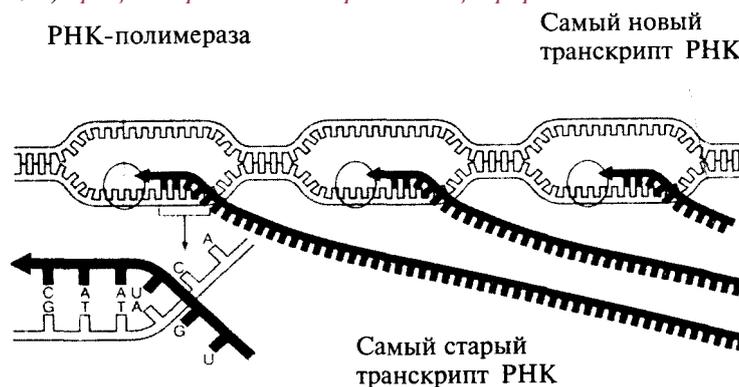
фабрики по производству белка. Они временно присоединяются к матричной РНК, которая программирует их на синтез отдельного белка.

### РНК-транскрипция

Сейчас доказано, что РНК образуется в результате того же спаривания комплементарных оснований, с помощью которого образуется и двойная спираль ДНК из одинарной цепи (рис. 9.2). Этот процесс называется *транскрипцией*. Его выполняет особый сложный фермент — *РНК-полимераза*. Возле каждого гена располагается участок — *промотор* с последовательностью оснований, к которым при-

**Рис. 9.2. В процессе транскрипции на одной из цепей ДНК образуется комплементарная ей цепь РНК.**

*Этот процесс похож на синтез новой цепи ДНК во время репликации, но со следующими отличиями: а) копируется только одна цепь ДНК; б) синтезируется РНК, а не ДНК; в) процесс происходит при помощи фермента РНК-полимеразы*



233

соединяется РНК-полимераза, или, как говорится, которые она *распознает*. Затем полимераза слегка приоткрывает двойную спираль и движется вдоль гена, нуклеотид за нуклеотидом, синтезируя молекулу РНК с последовательностью оснований, комплементарных одной из цепей ДНК, служащей *матрицей*. При этом урацил U образует пару с аденином А, а цитозин С — с гуанином G. Получившаяся молекула называется *транскриптом*. Последовательность оснований транскрипта идентична комплементарной цепи ДНК, то есть *кодирующей цепи*, за исключением

того, что место тимина занимает урацил. Относительно простой процесс транскрипции, описанный здесь, происходит в бактериях. Процесс образования мРНК эукариот несколько сложнее, о чем говорится в гл. 11.

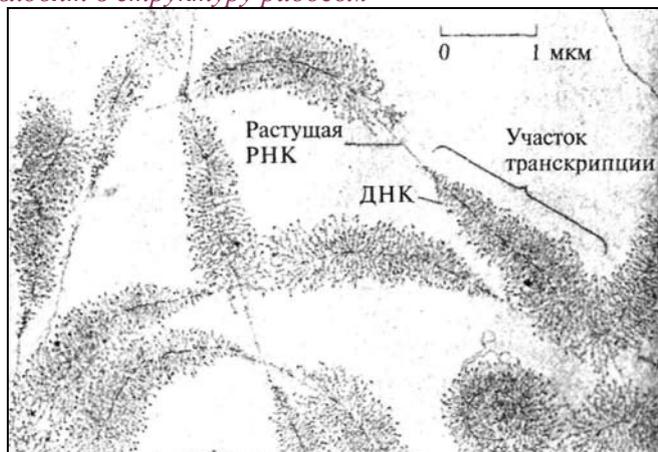
С развитием электронной микроскопии стало возможным наблюдать процесс транскрипции непосредственно (рис. 9.3). Транскрипцию можно осуществлять и *in vitro*, в пробирке, то есть искусственно, при участии выделенной из клеток ДНК, РНК-полимеразы и четырех видов нуклеотидов РНК.

Убедительное доказательство комплементарности последовательности оснований ДНК и РНК было получено в ходе экспериментов по гибридизации нуклеиновых кислот. В 1960 году Поль Доти и Джулиус Мармур обнаружили, что при высокой температуре водородные связи между основаниями двух цепей ДНК разрываются, так что ДНК *денатурирует*, и ее цепи отделяются друг от друга. Если раствор денатурированной ДНК медленно охлаждать, то одинарные цепи со временем находят комплементарные цепи и снова образуют стабильные двухцепочечные молекулы. Если во время такого охлаж-

234

**Рис. 9.3. Электронная микрофотография транскрипции РНК. ДНК имеет вид тонкой нити, проходящей через центр каждого участка, похожего по форме на перо.**

*От ДНК отходят молекулы РНК: транскрипция самых длинных уже почти закончилась, транскрипция самых коротких только началась. Это рибосомные РНК, которые входят в структуру рибосом*



дения, или «отжига», добавить одноцепочечные молекулы РНК, то образуются также и гибридные молекулы ДНК—РНК, но для этого требуются молекулы, полностью комплементарные цепям ДНК. Обычно в ходе таких экспериментов денатурируют ДНК и пропускают раствор одинарных цепей через нитроцеллюлозные фильтры. Если на эти фильтры нанести раствор меченой РНК, то РНК-транскрипты с комплементарными последовательностями соединятся с ДНК, и их можно будет легко обнаружить, измерив радиоактивность фильтра. Молекулы РНК, не имеющие комплементарной последовательности, не соединятся с ДНК и пройдут через фильтр.

235

В молекуле ДНК две цепи. Мы показали, как одна из цепей служит матрицей для РНК-полимеразы, которая строит РНК. Но что если матрицей для разных РНК в разное время служат разные цепи ДНК? Джулиус Мармур

попытался дать ответ в эксперименте с фагом SP8. ДНК этого фага представляет собой одну двойную молекулу, цепи которой сильно отличаются по плотности (чем больше гуанина в цепи, тем она плотнее), поэтому их легко разделить в растворе CsCl с градиентом плотности. Выяснилось, что РНК, образовавшаяся после инфицирования SP8, образует гибриды только с одной из цепей. Это доказывает, что матрицей для синтеза РНК служит только одна цепь ДНК. В случае с другими вирусами и большинством остальных клеток оказалось, что для синтеза РНК используются различные участки разных цепей ДНК, но, как правило, на протяжении отдельного участка транскрибируется только одна цепь. Этому и следовало ожидать, так как молекулы РНК, транскрибированные с комплементарных цепей одного гена, кодировали бы совершенно разные белки, и только один из них был бы функциональным белком этого гена.

Теперь, в свете всего сказанного, следует несколько расширить понятие гена, так как в клетках имеются два типа генов. Большинство генов кодируют информацию для синтеза специфического вида белка; транскриптами с этих генов служат мРНК, которые и заведуют синтезом белка. В ДНК также должны быть включены последовательности для синтеза стабильных рибосомных и транспортных РНК, поэтому в геноме содержатся гены для рРНК и тРНК. Продуктами этих генов служат не белки, а РНК-транскрипты, стабильные компоненты кле-

236

ток, составляющие часть аппарата по синтезу белка, как будет показано далее.

## Трансляция

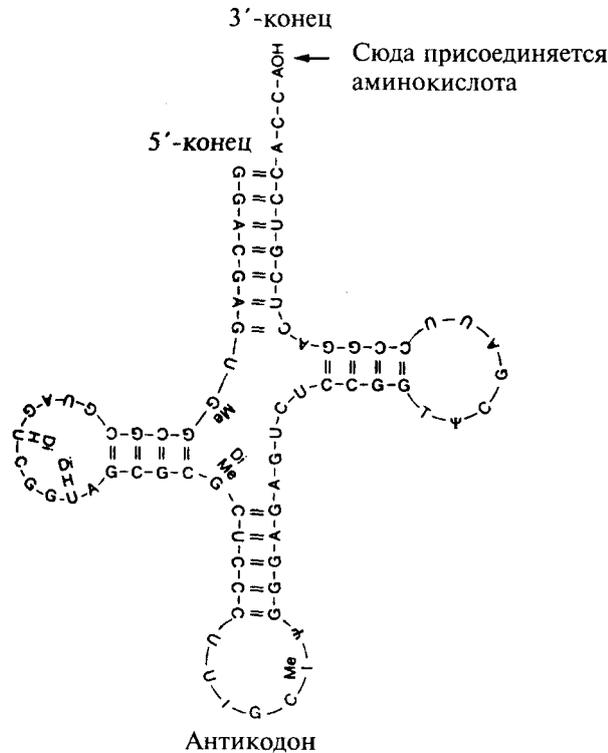
Перенос информации с ДНК на РНК называется *транскрипцией*, а перенос этой информации с мРНК в белок — *трансляцией*. Обычно матричные РНК в течение некоторого времени программируют рибосомы на производство определенного белка, а затем разрушаются. Рибосома сама устанавливает рамку считывания, пропуская мРНК между своими половинами и передвигая мРНК по три основания за раз, начиная с 5'-конца и заканчивая 3'-концом. Одна молекула мРНК может проходить одновременно через несколько рибосом, которые синтезируют один вид белка друг за другом. Несколько рибосом, присоединенных к одной мРНК, называются *полирибосомой*.

Каждая мРНК содержит серию кодонов, скопированных с ДНК, но в аминокислотах нет химических структур, которые распознавали бы нужные кодоны. Тут в действие вступают транспортные РНК (рис. 9.4). В каждой клетке имеется по меньшей мере по одному виду тРНК для каждой из 20 аминокислот. В клетке также содержится 20 разных видов ферментов (аминоацил-РНК-синтетаз), по одному на каждую аминокислоту. Каждый фермент распознает строго определенную тРНК вместе с соответствующей ей аминокислотой и соединяет их. В результате получается *аминоацил-тРНК*. Три основания тРНК образуют *антикодон*, комплементарный кодону мРНК, так что каждая аминоацил-тРНК может подсоединяться к мРНК в нужном месте.

237

### Рис. 9.4. Общая структура молекулы транспортной РНК.

*Обратите внимание на значительные внутренние сгибы, образованные парами G—C и A—U. Аминокислота присоединяется к одному концу, а на другом конце располагается петля с антикодоном, который распознает кодон матричной РНК. Структуры некоторых оснований слегка изменены добавлением небольших химических групп, таких как гидроксильная и метильная группы*



238

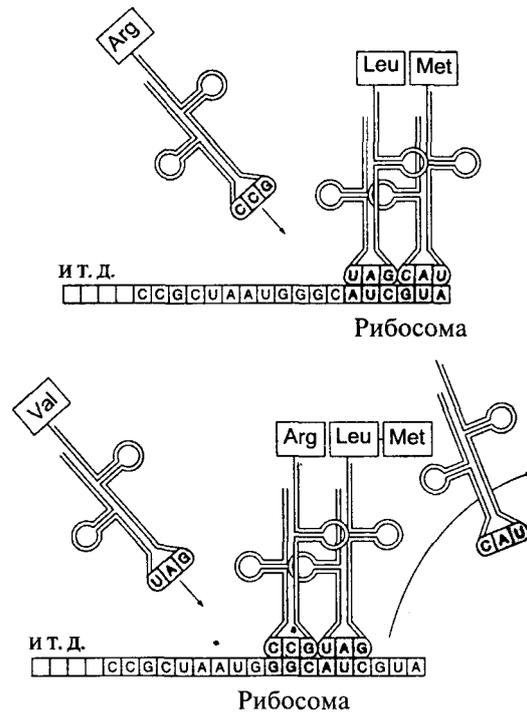
Трансляция (рис. 9.5) начинается с того, что мРНК входит в рибосому. Кодоны мРНК распознаются по очереди, и тРНК подводят к ним соответствующие аминокислоты. Так образуется полипептидная цепь, последовательность аминокислот в которой определяется последовательностью кодонов. Важно отметить, что трансляцию одновременно производят две тРНК. Аминокислота одной тРНК соединяется с аминокислотой другой, после чего первая тРНК отсоединяется. После этого рибосома передвигает мРНК на один кодон дальше; вместе с этим перемещается и вторая тРНК, освобождая место для третьей тРНК. Затем процесс повторяется, и так полипептидная цепь растет шаг за шагом, причем очередная новая аминокислота всегда присоединяется к последней тРНК. (Когда производство белка заканчивается, эта цепь прерывается.) Это довольно точная модель трансляции, хотя некоторые подробности еще ждут своего объяснения.

### Сложные гены эукариот

Когда исследователи начали изучать гены различных белков в клетках эукариот, обнаружилось, что взаимодействие генов и белков в этих организмах более сложное, чем взаимодействие генов и белков прокариот. Первые примеры такого взаимодействия были получены в 1977 году в лабораториях Филипа Шарпа и Пьера Шамбона. Вместе со своими коллегами они гибридизировали мРНК различных генов с теми ДНК, с которых были сняты эти информационные копии. У бактерий последовательность мРНК идентична последовательности кодирующей цепи

**Рис. 9.5. Общие принципы синтеза белка.**

*Информационная (матричная) РНК входит в рибосому так, чтобы первые два ее основания могли соединиться с двумя молекулами аминоксил-тРНК. К этому участку подходят две аминоксил-тРНК, кодоны которых комплементарны кодам мРНК. Затем первая аминокислота соединяется со второй пептидной связью, первая тРНК отсоединяется, и дипептид остается прикрепленным ко второй тРНК. Вместе с тем мРНК сдвигается на следующий «шаг» в рибосоме, после чего к ее третьему кодону может присоединиться третья тРНК. Между второй и третьей аминокислотой образуется пептидная связь, и весь процесс повторяется (обычно несколько сотен раз) до кодона мРНК, означающего остановку, после чего сформированный белок отсоединяется*



240

(за исключением того, что место тимина занимает урацил), поэтому структура гибридных молекул была достаточно проста. Но когда под электронным микроскопом были сделаны снимки гибридных молекул генов эукариот, то в них обнаружился ряд петель. Это значит, что мРНК и ДНК имеют не совсем идентичную последовательность, и петли были как раз теми местами, в которых они не могли соединяться. Когда последовательность мРНК сравнили с последовательностью ДНК, стало понятно, что кодирующая последовательность генов в некоторых местах прерывается некодирующей последовательностью, то есть некоторые нуклеотиды не кодируют синтез белка. Впоследствии выяснилось, что это типичная картина для ДНК эукариот. Кодирующая последовательность гена называется *экзоном*, а некодирующая последовательность — *интроном*. Некоторые гены имеют в своей структуре несколько интронов. Часто обнаруживают и такие гены, в которых больше интронов, чем экзонов.

В общем случае при транскрипции генов эукариот образуются большие молекулы РНК, содержащие как экзоны, так и интроны. После этого особые комплексы ферментов (*сплайсингсомы*) вырезают из транскрипта все интроны и соединяют экзоны в одну мРНК, кодирующую производство белка. Далее эта РНК транслируется как обычно.

Причины, по которым природа придерживается такой структуры, до сих пор не ясны, но ее можно объяснить как с эволюционной точки зрения, так и с точки зрения развития организма. Если говорить об эволюции, то такая структура ценна тем, что позволяет экспериментировать с генами и создавать новые гены. Кроссинговер может происхо-

241

дить внутри интронов, и в таком случае ошибки будут несущественными, а при рекомбинации могут образоваться новые экзоны и как следствие новые белки. Часто бывает так, что отдельный экзон кодирует отдельную *область*, или *домен*, белка, то есть отдельную часть белка с особыми функциями. Поэтому включение в ген нового экзона приведет к созданию белка с новыми областями и, возможно, с новыми функциями. Такое изменение генетической структуры может служить источником эволюции.

С точки зрения развития организма структура интрон-экзон ценна тем, что позволяет одной нуклеотидной последовательности кодировать синтез более одного белка. Сейчас известны случаи, когда интроны в разных тканях режутся по-разному, и в результате синтезируются разные белки с разными функциями. Поэтому такая структура предоставляет возможность осуществить рост новых типов клеток с минимальным изменением информации.

Хромосомы эукариот содержат не только избыточную ДНК в виде интронов, но и повторяющуюся ДНК, которая не кодирует белки или стабильные молекулы РНК. Например, около 10% ДНК мыши приходится на ДНК с высоким содержанием повторяющихся элементов, то есть эти участки содержат короткие последовательности, длиной не более 10 нуклеотидных пар, повторяющихся миллионы раз. Еще 20% приходится на ДНК с умеренным содержанием повторяющихся элементов, то есть эти участки содержат последовательности из нескольких сотен нуклеотидов, повторяющиеся тысячи раз. Таким образом, очень большая часть хромосом эукариот состоит из ДНК, которая мо-

242

жет подвергаться мутациям и рекомбинациям без выраженного эффекта. (О повторяющейся ДНК в геноме человека говорится в гл. 12.)

## Генетический словарь

К 1962 году благодаря работам Крика и его коллег, о которых говорилось ранее, было установлено, что генетический код состоит из триплетов. После этого перед исследователями встала другая непростая задача: определить, какие именно аминокислоты кодирует тот или иной триплет. Как часто бывает, открытие было сделано почти случайно, после чего весь код был расшифрован за несколько лет — одно из величайших достижений молекулярной биологии! В 1961 году Маршалл Ниренберг и Филипп Ледер разрабатывали методы искусственного синтеза белка, смешивая рибосомы, источники энергии, активирующие ферменты, тРНК и другие компоненты. В одну из контрольных смесей, синтез белка в которой не ожидался, они добавили искусственную РНК, состоявшую исключительно из урацила, то есть полимера с нуклеотидной последовательностью U-U-U-U-U-, называемого *полиуридиловой кислотой*. Вопреки ожиданиям эта кислота повела себя, как информационная РНК, и стимулировала синтез белка. В такой среде с полиуридиловой кислотой синтезировался только полифенилаланин, то есть последовательность U—U—U должна была кодировать

производство одной аминокислоты, а именно фенилаланина.

После этого открытия началось настоящее состязание между лабораториями Ниренберга и Се-

243

веро Очоа, в которых с помощью синтетических РНК старались подобрать код к каждой аминокислоте. Поскольку фермент, создающий такие синтетические молекулы, соединяет основания в случайной последовательности, поначалу приходилось полагаться на статистический анализ получающихся полипептидов. Настоящий прорыв был сделан только тогда, когда Ниренберг и Генрих Матей попытались синтезировать мини-РНК с тремя нуклеотидами в известной последовательности. Обнаружилось, что в искусственной среде каждый из этих триплетов присоединялся к рибосоме и распознавался только одним видом тРНК. Исходя из этого легко было узнать, какие аминокислоты кодировались тем или иным триплетом. Исследователи выяснили, что UUU и UUC (если читать их в направлении 5' → 3'), например, присоединяют к себе тРНК фенилаланина, GUU — тРНК валина, UUG — тРНК лейцина, а UGU присоединяет тРНК цистеина. В конце концов с помощью ученых из других лабораторий был расшифрован генетический код всех аминокислот и получен своеобразный «генетический словарь» (табл. 9.1).

На основании приведенной таблицы можно сделать ряд выводов. Как и предсказывал Крик, код оказался вырожденным, но при этом количество кодонов, определяющих ту или иную аминокислоту, варьируется от одного (метионин, триптофан) до шести (лейцин, серин, аргинин). Кроме того, вырожденность кода довольно регулярна. В любом случае весь смысл определяют два первых основания (в направлении 5' → 3'). В восьми случаях не имеет значения, какое за ними следует третье основание, так как аминокислота определяется и без

244

**Таблица 9.1. Генетический код**

*Примечание.* Каждый из 64 триплетов либо кодирует одну из аминокислот (обозначенных трехбуквенными сокращениями), либо означает конец синтеза полипептидной цепи.

		Второе основание			
		U	C	A	G
Первое основание (с 5'-конца)	U	UUU } Phe UUC } UUG } UUA } UUA } UUG } UUG }	UCU } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAU } UAG } Stop UAG } Stop	UGU } Cys UGU } UGA } Stop UGG } Trp
	C	CUU } Leu CUU } CUG } CUA } CUA } CUG }	CCU } Pro CCU } CCG }	CAU } His CAU } CAG } Gln	CGU } Arg CGU } CGA } CGA } CGU }
	A	AUC } Ile AUC } AUG } Met	ACU } Thr ACU } ACG }	AAU } Asn AAU } AAG } Lys	AGU } Ser AGU } AGA } AGA } AGU }
	G	GUU } Val GUU } GUG }	GCU } Ala GCU } GCG }	GAA } Asp GAA } GAG } Glu	GGU } Gly GGU } GGA } GGA } GGU }

него. В 12 случаях смысл определяет выбор между пурином (A, G) или пиримидином (U, C).

Триплет AUG, кодирующий метионин, в начале гена почти всегда используется для специальной тРНК, переносящей метионин с заблокированной аминогруппой (N-формилметионин). В другие места белка

метионин переносит другая тРНК.

245

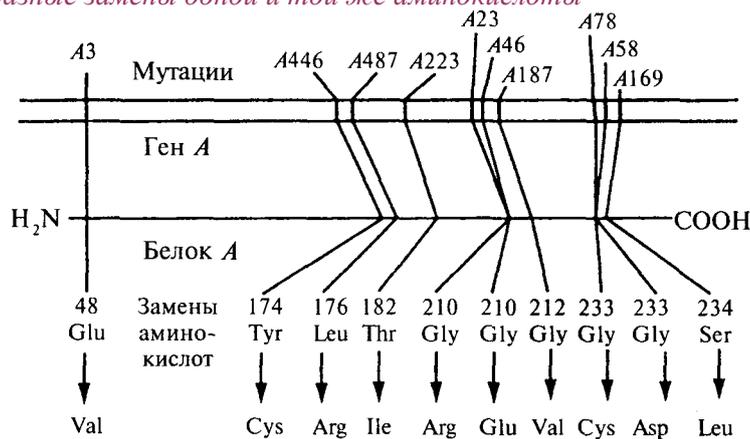
### Коллинеарность генов и белков

Гипотезу о коллинеарности гена белку можно было подтвердить, показав, что последовательность мутаций гена соответствует изменениям последовательности аминокислот, к которым приводят эти мутации. Для этого необходим ген с известной картой, кодирующий белок, последовательность которого также известна. Чарльз Янофски в этих целях исследовал гены ферментов, синтезирующие триптофан (*trp*-гены) в *E. coli*. Янофски с коллегами использовал ген *trpA*, кодирующий производство белка А, часть фермента триптофансинтетазы. Исследователи определили полную последовательность из 267 аминокислот в белке А дикого типа и в 10 белках-мутантах по локусу *trpA*. Каждая мутация заменяла во всем белке только одну аминокислоту. Они составили также карты мутационных участков для 10 мутантов и показали, что последовательность мутационных участков и последовательность заменяемых аминокислот в мутантных белках соответствуют друг другу (рис. 9.6). Генетическое расстояние между двумя участками мутаций пропорционально расстоянию между аминокислотами, на которые они воздействуют, так что генетическое расстояние, определяемое в результате рекомбинаций, действительно соответствует физическим расстояниям внутри гена. Обратите внимание на то, что в двух случаях два аллеля, выделяемые на основе рекомбинаций, соответствуют разным заменам одной и той же аминокислоты. Обычный глициновый остаток в позиции 210 у мутанта *J123* заменяется на глутамин, а у мутанта *J146* — на глутаминовую кислоту. Согласно генетическому коду глицину соответствует кодон GGX

246

**Рис. 9.6. Коллинеарность гена и синтезируемого им белка.**

*Последовательность мутационных участков в ДНК идентична последовательности аминокислот белка. В двух случаях соседние мутации определяют разные замены одной и той же аминокислоты*



(где X обозначает А или G), и у мутанта *A23* он заменяется на кодон CGX, а у мутанта *A46* — на GAX. Мутации *A78* и *A58* также по-разному затрагивают один и тот же кодон. Таким образом, ген состоит из линейной последовательности кодонов, определяющей последовательность аминокислот, и кодирующий элемент каждой аминокислоты может в результате рекомбинаций разделяться на части.

Этот впечатляющий генетический эксперимент был подтвержден другим замечательным экспериментом Джорджа Стейзингера и его коллег. Они

получили мутанты фага T4, производящие мутантный фермент лизоцим, и выделили синтезируемые ими белки, определив последовательность аминокислот. Под воздействием профлавина они вызвали

247

мутации этого гена и получили супрессор. Белок двойного мутанта оказался почти дикого типа, за исключением небольшого бессмысленного набора аминокислот, соответствующих бессмысленному набору оснований между двумя мутационными участками. Это было изящное и логичное продолжение работы Крика.

Все описанные генетические опыты помогли ученым разработать модель работы гена. Они проводились независимо от биохимических исследований и вместе с тем подтвердили, что код ДНК транслируется в структуру белка.

### Терминирующие кодоны

Три кодона из 64 не служат кодом для аминокислоты. Они означают конец синтеза белка и называются *терминирующими* или *нонсенс*-(стоп)-кодонами (stop codon). Их существование было подтверждено *нонсенс-мутациями*, которые приводили к образованию именно таких кодонов. Обычно эти триплеты располагаются в конце гена, но если в результате мутации один из терминирующих кодонов оказывается внутри гена, то синтез белка немедленно прерывается. Одна из серий нонсенс-мутаций, а именно *амбер*-мутации, по определению имеет дефекты, супрессором которых может быть другая мутация, затрагивающая механизм синтеза белка. В результате супрессорной мутации образуется тРНК, способная распознавать нонсенс-кодон и вставлять в полипептидную цепь аминокислоту, делая тем самым этот кодон смысловым. Секвенирование нормальных белков показало, что амбер-

248

триплет может образовываться только в результате мутации кодонов UGG, UAG и CAG, исходя из чего был сделан вывод, что амбер-триплет — это UAG. Такая картина мутации подтверждает данные, полученные в ходе биохимических исследований.

### Универсальность кода

Значение кодонов было выяснено в ходе опытов на бактериях *E. coli*. Но что если в генах других организмов, в том числе и человека, используется другой шифр? В таком случае мутации белков человека не должны были бы соответствовать заменам оснований в кодонах, опознанных на примере *E. coli*. Однако многочисленные эксперименты показали, что в генах различных организмов используются одни и те же кодоны и что генетический код во всех случаях один и тот же. (Правда, были обнаружены некоторые незначительные исключения. В митохондриях и хлоропластах имеются свои ДНК, которые определяют синтез некоторых их компонентов, и в этих ДНК встречаются несколько иные варианты кодонов.) Иными словами, получается, что мы можем искусственным образом синтезировать белки с использованием компонентов различных организмов: взять, например, мРНК дрозофилы и с помощью синтезирующего механизма растений получить белок дрозофилы. Таким образом, генетический код и механизм синтеза белков универсальны для всего живого. Универсальность генетического кода послужила одним из первых экспериментальных доказательств того, что все формы жизни на нашей планете происходят от

общего

249

предка. Труды великих ученых XIX столетия Чарльза Дарвина и Альфреда Рассела Уоллеса, а также их последователей начала XX века показали эволюционное родство между различными группами организмов. Однако немногие ученые были готовы к тому, что молекулярная генетика в первые же годы своего развития докажет, что от общего предка происходят *все* живые организмы. Получается, что мы, люди, родственники не только обезьянам или всем животным вообще, но и растениям, грибам и бактериям. Осознание этого родства всего живого имеет далеко идущие последствия не только для развития биологии, но и для всего человечества.

Так была подготовлена почва для появления молекулярной инженерии, которая обещает коренным образом изменить взаимодействие человека и природы. Как именно будет происходить подобное вмешательство и каковы могут быть его последствия, обсуждается в гл. 12. Но перед этим мы более подробно рассмотрим генетическую систему бактерий, которые служат основным орудием генетических манипуляций.

## Глава 10. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ В МИРЕ БАКТЕРИЙ

Представители классической генетики едва ли смели мечтать о тех возможностях, какие открываются перед современными учеными, проводящими эксперименты на бактериях и вирусах бактерий. В этой главе мы познакомимся с некоторыми результатами их работ и принципами, согласно которым функционирует генетический аппарат не только бактерий, но и всех живых организмов. Мы узнаем также о перспективах современной генетики и получим представление о вопросах, какие она ставит перед человечеством. Способы клонирования ДНК, воспроизводства ее последовательности, а также создания генетически модифицированных организмов были впервые опробованы в исследованиях по генетике бактерий и вирусов.

### Бактерии-мутанты

Разные виды бактерий можно различать по фенотипическим признакам, таким как форма, цвет и другие характерные подробности их колоний. Но большой прогресс в генетике бактерий был достигнут в ходе исследований мутантов одного вида, пре-

251

имущественно *E. coli*, отличающихся от обычных представителей незначительными чертами. Некоторые из наиболее полезных мутантов имеют фенотип, зависящий от условий, и это значит, что в так называемых *пермиссивных* (разрешительных) условиях они демонстрируют дикие признаки, но в других, рестриктивных (ограничивающих, или неблагоприятных) условиях у них регистрируется иной фенотип. Например, мутанты, *чувствительные к температуре*, обычно растут при низких температурах (например, при 28°C), но не могут расти при высокой (42°C) температуре. Мутанты, *чувствительные к холоду*, напротив, не растут при низкой температуре. Так, регулируя температуру, мы можем способствовать росту одних штаммов и замедлять рост других. Другим штаммам необходима питательная среда с особыми компонентами. Как было показано в гл. 6, клетки дикого типа, называемые *прототрофами*, могут сами производить необходимые компоненты из простых питательных веществ, таких как сахар, а мутанты *ауксотрофы* не могут расти без добавления в среду некоторых сложных веществ. Например, мутанты *trp* не могут производить одну из аминокислот — триптофан, и поэтому растут только при наличии в питательной среде триптофана. Другие штаммы устойчивы к антибиотикам, убивающим дикие бактерии; дикие клетки *str<sup>S</sup>* чувствительны к стрептомицину, а мутанты *str<sup>R</sup>* устойчивы к нему.

Бактерии можно легко перемещать при помощи пипеток или стерильных проволочных петель и выращивать их в чашках Петри для наблюдения и выявления признаков. Среди самых важных методов генетического анализа можно назвать скрещивание

252

разных штаммов, так как у бактерий имеется нечто вроде полового размножения. Открытие пола и полового размножения бактерий — сама по себе занимательная история.

## Пол у *E.coli*

В 1946 году Джошуа Ледерберг и Эдвард Тэйтем принялись ставить генетические эксперименты на бактериях. Несколькими годами ранее Тэйтем работал в сотрудничестве с Джорджем Биллом, и они на основе опытов с плесенью *Neurospora* выдвинули теорию «один ген — один фермент», оказавшую столь большое влияние на развитие генетики. Ледерберг и Тэйтем надеялись при помощи более простых организмов сделать еще более грандиозное открытие. Лурия и Дельбрюк к тому времени уже доказали, что бактерии подобно другим организмам могут мутировать и образовывать разные штаммы, полезные в исследованиях. Однако для генетических экспериментов требуется скрещивать различные линии организмов с половым размножением, тогда как у бактерий, как считали в то время, пола нет. Ледерберг и Тэйтем предположили, что если бы у бактерий имелся пол, то разные клетки с разным генотипом скрещивались бы между собой и давали рекомбинантов, как и более высокоразвитые организмы. Поэтому если обнаружить рекомбинантные организмы, то это будет доказательством того, что у бактерий имеется нечто вроде полового размножения. Они предположили, что даже в этом случае количество рекомбинантов будет очень малым, и поэтому нужно постараться вывести рекомбинан-

253

тов между двумя ауксотрофными штаммами. Один из штаммов для своего роста требует треонин и лейцин, но может производить свои метионин и тиамин (генотип *thr<sup>-</sup>leu<sup>-</sup>met<sup>+</sup>thi<sup>+</sup>*); другой штамм может вырабатывать треонин и лейцин, но требует метионин и тиамин (генотип *thr<sup>+</sup>leu<sup>+</sup>met<sup>-</sup>thi<sup>-</sup>*). При смешении этих штаммов действительно обнаруживались прототрофы, которые могли образоваться только в результате рекомбинации.

Леденберг обнаружил, что рекомбинации могут происходить только между некоторыми *фертильными* штаммами, которые он обозначил F<sup>+</sup>, и другими штаммами с довольно низкой частотой, которые он обозначил F<sup>''</sup>, притом с довольно низкой частотой. Фертильность у бактерий — это нечто вроде инфекции, потому что когда клетки F<sup>-</sup> смешиваются с клетками F<sup>+</sup>, они преобразуются в клетки F<sup>+</sup>. Такое странное явление прояснили эксперименты Уиляма Хэйза из Великобритании, Франсуа Жакоба и Эли Вуллмана из Франции и Л. Л. Кавалли из Италии. Сначала они открыли, что клетки F<sup>+</sup> содержат генетический фактор, названный ими *F-фактором*, или *фертильным фактором*. Как мы увидим далее, F-фактор представляет собой отдельную молекулу ДНК. При контакте с другими клетками клетки F<sup>+</sup> способны передавать копии своих F-факторов другим клеткам, преобразуя их в клетки типа F<sup>+</sup>. С низкой вероятностью они могут заодно передавать и некоторые свои гены клеткам F<sup>-</sup>, и так происходят рекомбинации. Затем Хэйз и Кавалли открыли вариант штамма F<sup>+</sup>, названный *Hfr* (*high frequency of recombination* — «высокая частота рекомбинации»), который передает свои гены клеткам F<sup>''</sup> с довольно высокой частотой.

254

Механизм рекомбинации стал ясен после скрещиваний прототрофного штамма *Hfr*, чувствительного к стрептомицину, со множественным ауксотрофным штаммом F<sup>-</sup>, устойчивым к антибиотику, и с генотипом *str<sup>r</sup>thr<sup>-</sup>leu<sup>-</sup>met<sup>-</sup>lac<sup>-</sup>gal<sup>-</sup>thi<sup>-</sup>*. Каждый ген означает метаболический недостаток, например неспособность синтезировать треонин (*thr<sup>-</sup>*) или неспособность

расти на лактозе (*lac*<sup>-</sup>). При смешивании клетки *Hfr* и *F*<sup>-</sup> спариваются в процессе *конъюгации* (слияния). Через некоторое время их помещают в среду со стрептомицином, чтобы убить клетки *Hfr* и проверить, какие дикие гены клетки *F*<sup>-</sup> унаследовали от клеток *Hfr*. В ставшем классическом эксперименте Жакоб и Вуллман через разные промежутки времени брали образцы конъюгирующих клеток и разделяли их в смесителе, после чего выращивали в различных средах и определяли унаследованные гены. Этот эксперимент показал, что каждый маркер *Hfr* начинает проявляться через строго определенный промежуток времени: ген В только через семь минут, ген С — через девять, ген D — только через 15 минут и т. д. Отсюда следует, что *Hfr* передает клеткам *F*<sup>-</sup> гены в линейной последовательности, то есть в той последовательности, в которой они соединены в хромосоме бактерий.

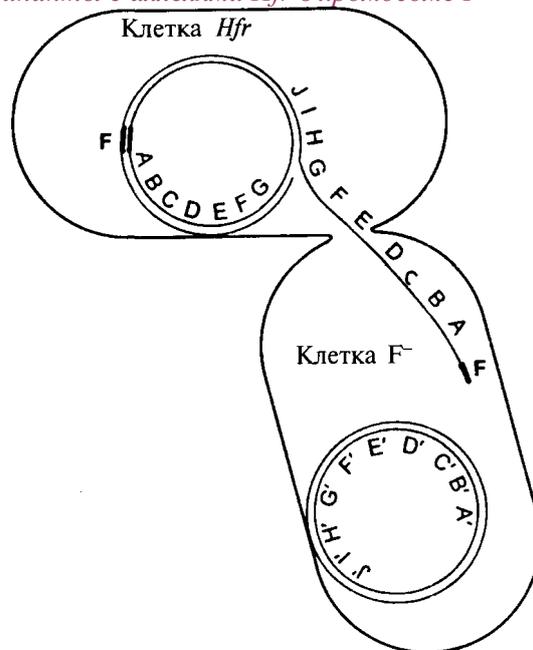
На рис. 10.1 объясняются полученные результаты. Фактор F в клетках *F*<sup>+</sup> представляет собой небольшую кольцевую молекулу ДНК. Контакт с клетками *F*<sup>-</sup> побуждает ее к быстрой репликации и переносу реплики в клетки *F*<sup>-</sup>, благодаря чему они превращаются в клетки *F*<sup>+</sup>. Во время этого процесса некоторые гены *F*<sup>+</sup> случайным образом проникают в клетку *F*<sup>-</sup>, хотя до сих пор не совсем ясно, как это происходит. Как бы то ни было, в клетках

*Hfr*

255

### Рис. 10.1. Перенос ДНК при скрещивании *Hfr* x *F*.

*Клетка Hfr соединяется с клеткой F<sup>-</sup>, и между ними образуется конъюгационная трубка. Фактор F, встроенный в хромосому Hfr, начинает реплицироваться. Но так как фактор F встроен в хромосому, он заодно запускает репликацию всей хромосомной ДНК. Поэтому в клетку F<sup>-</sup> переходит копия хромосомы Hfr с генами в линейной последовательности. Как только донорская ДНК проникает в клетку F<sup>-</sup>, она может спариваться с хромосомой F<sup>-</sup> и образовывать рекомбинанты с аллелями Hfr в хромосоме F<sup>-</sup>*



фактор F *встраивается* в хромосому бактерии, которая тоже кольцевая, хотя и больше по размеру. Теперь при контакте с *F*<sup>-</sup> фактор F снова начинает переносить свою копию, но поскольку фактор F и

256

бактериальная хромосома представляют собой единое целое, эта копия  
 Генетика / Бартон Гуттман, Энтони Гриффитс, Дэвид Сузуки, Тара Куллис. — М.: ФАИР-ПРЕСС, 2004. — 448 с: ил.



развития. Многие плазмиды могут переносить свои копии в

258

другие клетки подобно F, но некоторые плазмиды просто располагаются в клетках-хозяевах и не могут самостоятельно переходить из клетки в клетку. Фактор F — это пример подкласса плазмид — *эписом*, которые могут существовать в клетках хозяев как отдельные элементы или встраиваться в хромосомы хозяев.

### Факторы резистентности и устойчивость к антибиотикам

В 1955 году одна жительница Японии вернулась из Гонконга с разновидностью дизентерии, вызываемой бактерией рода *Shigella*. Инфекцию *Shigella* легко лечить антибиотиками, но эти бактерии оказались устойчивыми сразу к четырем разным антибиотикам: сульфаниламиду, стрептомицину, хлорамфениколу и тетрациклину. Это казалось очень подозрительным, потому что обычно устойчивость к антибиотикам встречается редко. Если бактерии поместить в среду с пенициллином, то устойчивой к нему окажется примерно одна на  $10^7$  клеток. Точно так же выживет и одна из  $10^7$  клеток в среде со стрептомицином. Если же бактерии поместить в среду с двумя антибиотиками, то можно ожидать, что выживет одна из  $10^{14}$  клеток. Поэтому одновременная устойчивость к четырем видам химических веществ выглядит почти чудом. Но все же за последующие годы бактерии дизентерии в Японии стали очень устойчивыми к антибиотикам, и количество случаев множественной резистентности многократно возросло.

259

Цумото Ватанабе обнаружил, что множественная резистентность переносится плазмидой с условным обозначением R (от *resistance* — сопротивляемость), которая ведет себя приблизительно так же, как и фактор F. Сейчас известно много типов R, которые передают сопротивляемость к различным антибиотикам. Факторы R довольно опасны тем, что ими легко заразиться: как и факторы F, они переносятся от резистентной к чувствительной клетке при обычном физическом контакте и к тому же могут проникать в разные виды бактерий. Одно из проведенных в Японии исследований показало, что пропорция резистентных клеток *Shigella* возросла с 0,2% в 1953 году до 58% в 1965 году — во многом именно из-за фактора R. В целом очень серьезной стала ситуация и во всем мире, как заметила Лори Гаррет в своей книге «Наступающая чума»<sup>1</sup>. Все больше встречается случаев множественной резистентности к антибиотикам у золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*), в том числе к ванкомицину и метициллину, которые раньше считались надежным средством при лечении таких инфекций. Три вида бактерий, вызывающие серьезные заболевания, *Enterococcus faecalis*, *Mycobacterium tuberculosis* и *Pseudomonas aeruginosa*, сейчас уже невосприимчивы к антибиотикам, с помощью которых с ними боролись раньше. В общем, те инфекции, которые раньше легко излечивались при помощи антибиотиков, становятся все более и более трудными для лечения.

История с плазмидами — очередной пример эволюции (и заодно человеческих ошибок). Эволюция зависит от естественного отбора, и это значит, что в данных условиях окружающей среды выживают

260

те организмы, гены которых позволяют им приспособиться к этим условиям. Если, например, сделать посев бактерий на агар с содержанием стрептомицина, то можно вырастить резистентных мутантов, то есть клетки

с фактором R (ген резистентности). Точно так же, если бактерии будут обитать в естественной среде, где часто встречается стрептомицин, образуются штаммы устойчивых бактерий с фактором R.

Ученые обнаружили множество плазмид, передающих устойчивость к различным антибиотикам, включая ампициллин, сульфаниламид, хлорамфеникол, канамицин, неомицин, стрептомицин, спектиномицин и гентамицин, а также к таким металлам, как ртуть, никель и кобальт. Некоторые из факторов R могут одновременно передавать более десятка генов устойчивости к антибиотикам. Бактерии с фактором R обнаружены в морской рыбе, а сравнительное исследование бактерий в реке Стаут в Англии показало, что с 1970 по 1974 год количество резистентных бактерий увеличилось вдвое, хотя их общее количество осталось неизменным. Отсюда можно сделать вывод, что вследствие широкого распространения антибиотиков происходит отбор факторов R.

Быстрое распространение факторов R, легко преодолевающих межвидовые границы, обещает в недалеком будущем рост других заболеваний. Исследования, проведенные в больнице города Бирмингема, показали, что резистентная к антибиотикам бактерия *Pseudomonas*, выделенная из желудка пациентов, поступивших в больницу с ожогами, по всей видимости, приобрела факторы R из собственной кишечной флоры пациентов.

261

Вызывает тревогу и тот факт, что антибиотики все чаще используются как пищевые добавки в корм для птицы, свиней, крупного рогатого скота, рыб и других хозяйственных животных. С 1954 по 2002 год производство антибиотиков в США возросло с 2 млн фунтов до более чем 50 млн фунтов, и по приблизительным оценкам, половина этого количества добавляется в корм животным. Благодаря таким нехитрым методам удается избежать распространения не очень опасных инфекций и увеличить прирост веса. Однако такие добавки приводят к отбору среди бактерий, потому эффективность этого метода постепенно снижается. Для более быстрого роста количество антибиотиков в кормах удваивается и даже утраивается. В результате значительно увеличилась пропорция клеток R среди скота и птицы. Теперь уже более 70% бактериальной флоры у большинства видов скота имеет фактор R. В Великобритании потенциальная опасность передачи факторов R от скота человеку была отмечена в докладе Swann, в котором давались советы значительно уменьшить использование антибиотиков в качестве веществ, способствующих росту животных. В 1998 году Европейский Союз запретил применение антибиотиков, которые одновременно используются и для лечения заболеваний человека. Высокопоставленные ученые и деятели здравоохранения в США потребовали от правительства сделать то же самое. Однако доход от продажи антибиотиков фермерам огромен: в 1983 году он превысил 270 млн долларов, и североамериканские фармацевтические компании отказались уменьшить производство антибиотиков для сельскохозяйственных животных. Эти компании также успешно борются со всеми попытками

262

запрещающие законы. К сожалению, правительство США, даже во времена самых либеральных администраций, всегда принимало сторону фармацевтических компаний и критиковало ограничительные меры Европейского Союза.

Е. С. Андерсон из Великобритании, изучая факторы R, не перестает подвергать критике фармацевтов. Иногда они идут на значительные искажения фактов, как, например, в рекламе препарата Неграм концерна «Винтроп»:

«Зачем давать бактериям фору в 48 часов?» — говорится в одной рекламной статье, которая сообщает, что якобы за два дня, в течение которых происходит подготовка пациента к анализу, от одной резистентной клетки могло бы образоваться  $7,9231 \times 10^{28}$  резистентных бактерий. Любой начинающий микробиолог знает, что такое безграничное размножение (которое на самом деле дало бы не менее 30 000 млн тонн бактерий) может происходить только в специализированных лабораторных условиях и уж никак не внутри организма. Тем не менее на таком примере «Винтроп» доказывает, что в действительности никаких резистентных бактерий не наблюдается, а следовательно, их продукт безвреден и рекомендован для применения на практике<sup>2</sup>.

Методы распространения таких продуктов бывают весьма настойчивыми («Самый лакомый кусочек для свиньи») и безответственными. В результате создается благоприятная обстановка для широкого применения сильнодействующих препаратов с факторами R.

Хотя производители утверждают, что их добавки к кормам совершенно безвредны, в 1984 году было получено убедительное доказательство обратного.

263

В феврале 1983 года Майкл Остерхолм из департамента здравоохранения Миннесоты сообщил в Центр контроля заболеваний в Атланте о необычной вспышке желудочно-кишечной инфекции в районе Миннеаполиса и Сент-Пола, вызываемой бактерией *Salmonella Newporti*. Оказалось, что она резистентна к ампициллину, карбенициллину и тетрациклину и что во всех образцах бактерии встречаются одни и те же плазмиды. О другой вспышке инфекции, вызываемой той же бактерией, сообщил эпидемиолог Кеннет Сенджер из Южной Дакоты. Затем путь распространения этой бактерии проследили до фермы, в которой к кормам регулярно добавляли хлортетрациклин. Мясо животных, употреблявших эти корма, поставляли в супермаркеты Миннесоты, где его и приобрели будущие жертвы заболевания. Этот случай противоречит утверждениям производителей антибиотиков и фермеров, согласно которым их практика не приводит к отбору резистентных бактерий и не представляет угрозы для здоровья людей.

Налицо очевидная опасность факторов R, и перед ее лицом люди еще раз должны задуматься о том, что стремление получить сиюминутную выгоду может привести к пагубным последствиям в будущем. Штаммы возбудителей сифилиса и гонореи с фактором R могут ухудшить и без того серьезное положение с венерическими заболеваниями.

Таким образом, плазмиды представляют собой мощное средство генетических изменений с непредсказуемыми последствиями. Как мы увидим далее, в генной инженерии плазмиды служат одновременно источником больших надежд и опасений.

264

## Лизогения

Биологи, проводившие эксперименты с фагами до Второй мировой

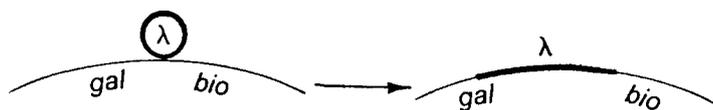
войны, часто утверждали, что некоторые штаммы бактерий переносят вирусы, которые иногда непредсказуемо проявляют себя в растущих культурах. Ученые школы Дельбрюка не воспринимали серьезно подобные утверждения и отвергали эти факты, полагая, что бактерии заражались из-за недостаточно стерильных методов работы. Однако в 1950 году Андре Львов и Антуанетта Гутман из Парижа доказали существование явления, названного *лизогенией*, и содержание неактивных форм фагов, называемых профагами, в некоторых бактериях. Лизогенные штаммы имеют иммунитет против тех фагов, переносчиками которых они являются. Иногда профаг в лизогенной клетке спонтанно *индуцируется*, то есть переходит в активное, или *литическое*, состояние. Его ДНК быстро размножается, и клетка наполняется частицами фага, после чего лизирует, то есть разрушается, как если бы она была заражена фагом наподобие Т4. Львов позже обнаружил, что можно индуцировать литическую фазу, подвергнув бактерии воздействию ультрафиолетового света или других реагентов. Так исследователи смогли контролировать рост фагов.

Фаги, существующие в лизогенных бактериях, называются *умеренными*, в противоположность *вирулентным* фагам, таким как Т2 или Т4, которые всегда быстро размножаются и убивают своего хозяина. Когда умеренный фаг заражает чувствительную (*нелизогенную*) клетку, он либо размножается литически, либо становится профагом и преобразует бактерию в лизогенную клетку. Из этой клетки

265

впоследствии может образоваться клон лизогенных клеток, содержащих копии этого профага, так как ДНК профага реплицируется во время репликации хромосомы бактерии. Подобно плазмидам эти профага переходят из бактерии в бактерию при делении клеток.

В 1951 году Эстер Ледерберг обнаружила, что некоторые штаммы *E. coli* лизогенны к фагу *лямбда* ( $\lambda$ ), который с тех пор стал самым изученным и самым полезным из вирусов. На его примере удалось понять, где профаги скрываются внутри клетки. Эксперименты по картированию показали, что профаг лямбда располагается на особом участке между генами *gal* и *bio* (гены метаболизма галактозы и синтеза витамина биотина). Аллен Кэмпбелл доказал, что профаг лямбда встраивается в этот участок, подобно тому как фактор F встраивается в хромосому бактерии *Hfr*, так что ДНК профага и ДНК бактерии составляют одну большую молекулу ДНК. Проникший в клетку фаг внедряет в клетку свою кольцевую ДНК. Особый участок ДНК лямбды, которым она прикрепляется к ДНК бактерии, имеет ту же последовательность, что и участок хромосомы *E. coli* между генами *gal* и *bio*:



После кроссинговера ДНК лямбды становится составной частью ДНК *E. coli*. В интегрированном профаге имеется механизм контроля, который держит большинство генов профага в неактивном со-

266

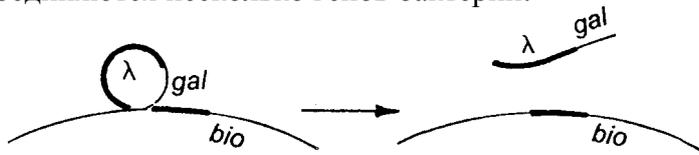
стоянии, так же как и гены любых проникающих в клетку вирусных геномов, поэтому лизогенные клетки иммунны к большинству вирусов того же типа.

Профаги других умеренных фагов, таких как P1, не становятся частью хромосомы хозяина, а существуют отдельно, подобно плазмидам.

Некоторые вирусы животных также могут существовать в своего рода лизогенном виде внутри клеток хозяина, и иногда этому состоянию соответствуют определенные стадии некоторых болезней. Многие канцерогенные вирусы (те, что вызывают злокачественные опухоли) аналогично встраиваются в хромосомы хозяина.

### Гены, переносимые вирусом

Пытаясь определить, конъюгирует ли *Salmonella* подобно *E. coli*, Нортон Циндер обнаружил, что фаги могут переносить гены из одной бактериальной клетки в другую. Это явление назвали *трансдукцией*. Встроенный в ДНК профаг выходит из хромосомы хозяина в процессе кроссинговера, обратного первоначальному. Но иногда кроссинговер происходит не совсем на том же месте, и к фаговой ДНК с одной или другой стороны присоединяются несколько генов бактерии:



267

Этот кусок ДНК может быть встроен в фаговую частицу, и тогда фаг лямбда станет переносить гены *gal* или *bio* в другие клетки. Это так называемая *специфическая* трансдукция, которая затрагивает лишь некоторые отдельные гены. Другие фаги, подобные P1, могут осуществлять *общую* трансдукцию и переносить любые гены. Во время размножения такого фага хромосома бактерии режется на мелкие куски, и иногда один из кусков попадает в головку фага вместо его генома. Затем такой фаг может присоединиться к другой клетке и внедрить в нее содержимое своей оболочки, то есть бактериальные гены. Трансдукция послужила эффективным средством для определения тонкой структуры бактериальных генов и составления карт бактериальных хромосом. Фаги переносят только небольшие кусочки ДНК, и анализ того, каким образом эти кусочки рекомбинируют с новой хромосомой хозяина, позволяет установить последовательность бактериальных маркеров.

### Трансдукция и геном человека

В 1955 году Джошуа Ледерберг предположил, что трансдуцирующие вирусы можно использовать для введения генов в клетки человека. В то время такая идея казалась чистой фантазией, но сейчас она все более и более приобретает черты реальности, особенно в свете развития технологии рекомбинантных ДНК, описанной в гл. 12.

Трансдукцию можно использовать для того, чтобы: 1) внедрить доминантные «хорошие» гены и исправить наследственный дефектный фенотип;

268

2) внедрить гены в пищевые растения и увеличить их полезность; 3) изменить бактерии так, чтобы они выполняли полезные биологические функции; 4) вызывать заболевание в определенном организме. Главный технический вопрос заключается в том, могут ли вирусы захватывать гены животных и внедрять их в другие клетки. Ответ на этот вопрос положительный. Например, если вирусом простого герпеса заразить штамм мышинных клеток, в которых отсутствует определенный белок

(тимидинкиназа), то у 0,1% клеток появляется нормальный аллель. Нормальный аллель могли привнести только вирусы. Клетки с привнесенным аллелем довольно стабильны и производят тимидинкиназу на протяжении 8 месяцев. В других экспериментах используют аденовирусы и другие вирусы животных, с помощью которых переносят гены, например для лечения генетических заболеваний. Были выведены трансдуцирующие полиомиовирусы, которые могут захватывать гены мыши и переносить их в ядро клетки человеческого эмбриона.

Некоторые медицинские технологии иногда разрабатываются до того, как удастся определить этические правила их применения. В истории науки так бывало часто, например когда Бантинг и Бест разрабатывали и тестировали опытные образцы инсулина или когда Кристиан Барнард поразил общественность заявлением об удачной трансплантации сердца. То же можно сказать и о трансдукции генов в клетки человека. В 1958 году Стэнли Роджерс изучал вирус папилломы Шопы, которая вызывает повреждения кожи у кроликов. Он обнаружил у инфицированных клеток высокий уровень содержания фермента аргиназы, вызванный, по всей ви-

269

димости, генами вируса. В сыворотке крови аргиназа расщепляет аминокислоту аргинин. Затем обнаружилось, что у трети сотрудников лаборатории, работавших с вирусом папилломы Шопы, уровень аргинина меньше обычного. Вероятно, вирус перенес ген аргиназы в клетки людей.

В 1970 году Роджерс узнал о семье из Германии, в которой две сестры (позже родилась третья) страдали от наследственной гипераргинемии, вызванной недостатком аргиназы. В их крови и костном мозге наблюдалось очень высокое содержание аргинина, которое часто приводит к замедлению умственного развития, параличу конечностей и эпилептическим припадкам. Роджерс внутривенно ввел девочкам (в возрасте 2 и 7 лет) вирус папилломы Шопы, а позже ввел его и их пятимесячной сестре. Однако остановить или замедлить развитие заболевания не удалось, и эксперимент сочли неудачным. Тем не менее он заставляет задуматься, насколько свободно ученые должны экспериментировать с методами, имеющими огромные социальные последствия. Генную терапию попытались применить без всякого представления о вызываемом ею непосредственном эффекте, не говоря уже о долговременных последствиях. Это даже скорее не генная терапия, а технический эксперимент. Фридман и Роблин<sup>3</sup> предупреждают, что такое поспешное и необдуманное экспериментирование может «послужить толчком для других попыток в ближайшем будущем», и ратуют за то, чтобы воздержаться от подобных попыток, пока не будет получена дополнительная информация. Роджерс на это возражает:

Когда на руках у врача пациент с безнадежно прогрессирующим заболеванием и когда известно, что ни

270

диетические, ни какие другие меры не помогут, и когда имеется средство, предположительно способное остановить развитие заболевания, причем при помощи агента, подробно исследуемого на протяжении 40 лет, то почти не остается другого выхода, как попробовать им воспользоваться<sup>4</sup>.

Однако биологи редко вспоминают о том, что любой метод, способный *исправить* дефекты человеческой природы, почти с тем же успехом может быть использован и для того, чтобы намеренно *вызвать* такие дефекты у нормальных людей.

В 1971 году Карл Меррилл и его сотрудники заявили, что возможно

лечить заболевания искусственно разводимых человеческих клеток при помощи трансдуцирующего фага лямбда. Они брали клетки кожи у пациентов, страдающих галактосемией, аутомным рецессивным заболеванием, характеризующимся неспособностью превращать галактозу в глюкозу (сахар, из которого наш организм черпает энергию). Клетки этих людей не выполняют функцию, присущую одному из генов *gal* бактерии *E. coli*. Заразив дефектные человеческие клетки штаммом лямбда с бактериальными генами *gal*, Меррилл и его коллеги получили клетки, в которых уровень необходимого фермента был даже выше обычного. Сами по себе эти эксперименты еще не являются окончательным доказательством трансдукции генов, как и эксперименты Роджерса. Тем не менее опыты Меррилла позволяют предположить, что фаг лямбда может встраивать бактериальные гены в клетки человека и вызывать заметный эффект. Как мы увидим в дальнейшем, сейчас разработаны еще более изощренные способы переноса генов из одного организма в другой.

271

Таким образом, в этой главе мы увидели, как такая, казалось бы, узко специфическая отрасль биологии, как бактериальная генетика, может повлиять на развитие научной мысли и иметь далеко идущие последствия для общества. Например, бактериальные плазмиды и вирусы можно использовать в качестве *векторов*, которые переносят фрагменты ДНК. Эксперименты с плазмидами и вирусами показали, что они могут реплицировать гены, перемещать их из одной клетки в другую и вставлять дополнительные фрагменты в геном клетки-хозяина. Эти ключевые явления послужили отправной точкой для развития техники клонирования ДНК и генетической инженерии, о которых говорится в гл. 12.

### Отбор мутантов

Отбор мутантных бактерий, таких как *ts* (чувствительные к температуре), или ауксотрофные штаммы, обычно начинается с выращивания бактерий и подвергания их воздействию мутагена, то есть вещества или фактора (например, ультрафиолетового света), вызывающего мутации. Если мы хотим получить мутант *ts*, то нам нужно сделать посев клеток в чашку с агаром и держать их при низкой температуре (28°C), пока не образуется достаточное количество колоний. Затем мы берем цилиндр, конец которого покрыт круглым куском бархатной ткани приблизительно того же диаметра, что и чашка, и слегка промокаем поверхность культуры. Если посмотреть на бархат под микроскопом, можно понять, почему раствор бактерий так легко впитывается в него: бархат представляет собой своего рода спутанный клу-

272

бок крохотных иголок. Затем мы промокаем этим куском бархата поверхность чашки с чистым раствором, перенося колонии бактерий на новое место и получая *реплику* первой чашки, то есть ее точную копию. Затем реплику нагреваем до температуры 42°C и сравниваем чашки:



Бактерии, не выросшие на реплике, очевидно, имеют мутацию *ts*, и их можно отобрать и вырастить для дальнейших исследований. При помощи *метода реплик* первую чашку можно копировать много раз и тестировать реплики в разных условиях. Например, в первой чашке может содержаться весь набор аминокислот, необходимых для роста бактерий, а реплику можно сделать в чашке с отсутствием некоторых аминокислот, например триптофана. Бактерии, не выросшие в новой среде, скорее всего, являются ауксотрофами *trp* (кодон) (UAG, UGA или UAA), который служит сигналом для прекращения синтеза полипептидной цепи.

## Глава 11. РЕГУЛЯЦИЯ ГЕНОВ И РАЗВИТИЕ ОРГАНИЗМА

По мере чтения книги, как и на протяжении всей истории генетики, наше представление о генах постоянно изменялось. Если сначала мы считали ген неопределенным фактором, который каким-то образом передается по наследству, то теперь мы называем геном специфическую последовательность ДНК (иногда РНК), которая определяет структуру белка. Всякий ген располагается в хромосоме; все гены в своей совокупности составляют геном, определяющий жизнедеятельность организма. Но в этой картине ясно еще не все. Вы можете сказать: «Ну хорошо, я понимаю, как устроены гены и как они передают инструкции по синтезу самых различных ферментов и белков. Но посмотрите на меня! Я же не просто мешок с ферментами и даже не множество маленьких мешочков с ферментами, присоединенных к костям. Если мой геном и вправду определяет мою жизнедеятельность на протяжении всех этих лет, то они должны были как-то сделать так, чтобы я рос и из единственной клетки-зиготы превратился в высокоорганизованную структуру из многих видов клеток. Я хочу узнать, как мои гены определили мой рост и мое развитие». Если вам в

274

голову приходили подобные мысли, то вы вступили на тот же путь, что и многие современные генетики, посвятившие свою профессиональную жизнь поиску ответов на вопросы о механизме развития организмов.

Здесь важно обратить внимание на то, что из одной клетки развиваются различные виды клеток. Во многих книгах по биологии и анатомии описаны различные типы тканей, из которых состоит тело человека, животных и растений. Все эти ткани, в свою очередь, состоят из клеток разных типов. Большинство наших клеток представляют собой подобие кубиков или цилиндров, которые образуют большие органы вроде печени, трубы вроде пищевода и кровяных сосудов, а также нижнюю часть кожного покрова. Плоские клетки создают гладкие поверхности внутри сосудов или внешние оболочки. Клетки мышц представляют собой либо очень длинные цилиндры, либо небольшие веретена с упорядоченными белковыми волокнами, которые вытягиваются и сокращаются. Наша нервная система содержит клетки с длинными и тонкими отростками (некоторые даже более метра в длину), которые очень быстро передают сигналы по всему телу. Всего в нашем организме более сотни различных видов клеток, и чем больше мы их исследуем, тем больше узнаем об их специализации.

Таким образом, можно перефразировать наш вопрос: «Как все эти клетки стали отличаться друг от друга?» Мы уже знаем достаточно, чтобы сказать, что они отличаются прежде всего тем, что производят разные виды белков. Если клетка вырабатывает белок, кодируемый определенным геном, то говорят, что этот ген *выражен* или что происходит

275

его *экспрессия*. Таким образом, более правильным будет вопрос: «Как получается, что гены оказываются выраженными в строго определенных времени и месте? Какие механизмы регулируют процесс экспрессии генов?» Об этом мы и поговорим в данной главе.

## Регуляция генов у бактерий

Как и в предыдущих главах, начнем с простых биологических систем, то есть с бактерий, при изучении которых этот вопрос впервые был поставлен. Исследования велись преимущественно в 1950-х и 1960-х годах, в основном в парижском Институте Пастера; эксперименты проводили французские ученые Франсуа Жако, Жак Моно и некоторые американские специалисты, приехавшие в Париж для совместной работы. Первые опыты касались одной интересной особенности *E. coli*, обитающей в кишечнике млекопитающих. Известно, что млекопитающие, особенно на первых порах жизни, потребляют много молока, а основной сахар молока — лактоза. Следовательно, в процессе долгой эволюции бактерии приспособились жить в среде с лактозой, и у бактерий *E. coli* имеются ферменты для ее переработки. Но поскольку уровень лактозы в среде не всегда одинаков, то у бактерий должен существовать какой-то механизм для определения присутствия лактозы. *E. coli* — хорошо адаптированный организм, и метаболизм лактозы в нем прекрасно отрегулирован. Лактоза представляет собой двойную молекулу сахара (дисахарид), состоящую из простых Сахаров — галактозы и глюкозы. На первой стадии метаболизма фермент в-

276

расщепляет дисахарид на составные части, которые клетка может перерабатывать на последующих стадиях. Если выращивать *E. coli* в среде без лактозы, то бактерии произведут небольшое количество в-галактозидазы. Если же добавить в культуру лактозу, то через 3—5 минут в клетках можно наблюдать существенные изменения: они начинают вырабатывать фермент в 1000 раз быстрее прежнего, и только один этот фермент может составить несколько процентов от общей массы бактерии. Стоит удалить лактозу (при помощи фильтров или центрифугирования), как тут же в течение нескольких минут производство ферментов снижается до первоначального уровня.

Для исследования этого механизма Моно с коллегами использовали ставший классическим метод мутационного анализа. Они отбирали мутантов, не способных перерабатывать лактозу, и обнаружили несколько мутантов с дефективной в-галактозидазой, которых назвали мутантами *lacZ*. Выяснилось, что эти мутанты производят нормальный фермент, но, тем не менее не могут расти в среде с лактозой. У них оказался дефектный белок галактозид-пермеаза, который доставляет галактозу через клеточную мембрану внутрь клетки. Мутанты с дефективной галактозидпермеазой получили название *lacY*. Картирование показало, что гены *lacZ* и *lacY*, названные так по мутантам, располагаются рядом друг с другом.

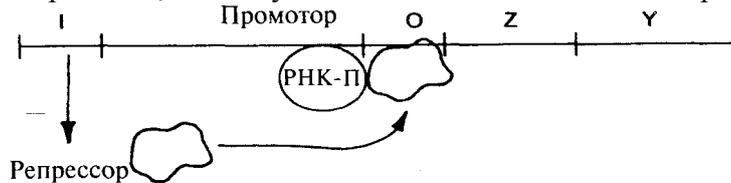
У наиболее интересных мутантов наблюдался дефект в регуляторной системе, поэтому они не могли начинать или останавливать экспрессию генов *lac*. Мутанты, названные *lacI*, одновременно вырабатывали в-галактозидазу и пермеазу и не имели

277

средств их контроля. Примечательно, что ген *lad* расположен рядом с генами *Z* и *Y*

Последующие эксперименты позволили выяснить механизм контроля. Прежде всего следует уяснить, что экспрессия гена подразумевает его транскрипцию — синтез матричной РНК. Вспомним, что транскрипцию осуществляет большой фермент РНК-полимераза, которая начинает

транскрипцию с определенного места, примыкающего к кодирующему региону и называемого *промотором*. Для генов *lacZ* и *lacY* промотором служит небольшой участок между *I* и *Z*. Полимераза движется и производит РНК-транскрипт в определенном направлении: часто говорят, что чтение гена происходит *сверху вниз*. В таком случае промотор расположен выше гена *lacZ*. Ген *lacI*, который теперь называют *геном-регулятором*, кодирует белок *lac-репрессор*. Это аллостерический белок (см. с. 281), который имеет два центра связывания и поэтому может присоединяться к двум разным молекулам. Один центр специфичен для небольшой последовательности ДНК, называемой *оператором*, которая располагается между промотором и геном *lacZ*. В отсутствие лактозы репрессор связывается с оператором, блокируя транскрипцию, поэтому гены *Z* и *Y* оказываются невыраженными.

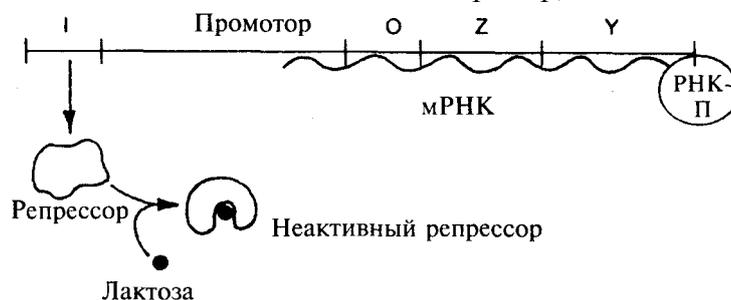


278

Кроме того, у белка-репрессора имеется центр связывания с лактозой, поэтому если в среде есть лактоза, она связывается с репрессором, вследствие чего репрессор слегка изменяет свою форму и уже не может связываться с оператором. Поэтому репрессор отсоединяется от оператора, позволяя осуществлять транскрипцию генов *Z* и *Y*.

Таким образом, гены *Z* и *Y* выражаются совместно. Такие гены, контролируемые одним оператором, называются *опероном*.

Геном бактерий насчитывает многие виды оперонов, которые регулируются по-разному. Например, регуляция генов биосинтеза, кодирующих ферменты для производства таких клеточных компонентов, как аминокислоты, происходит по иной схеме, противоположной описанной. Предположим, что клетка находится в среде, богатой всеми необходимыми аминокислотами. Если регуляция генов клетки происходит правильно, то она должна прекратить тратить лишнюю энергию на производство избыточных материалов. Гены биосинтеза ферментов также образуют опероны, но их регулируют другие виды белков-репрессоров, которые связываются с оператором (и тем самым блокируют транскрипцию генов) только при наличии избытка аминокислот. Например,



279

синтез гистидина кодируется большим блоком генов, который регулируется одним оператором и репрессором. Этот репрессор связывается с оператором и предотвращает транскрипцию генов только в том случае, когда в клетке имеется избыток гистидина. Если концентрация гистидина уменьшается, молекулы гистидина отсоединяются от молекул репрессора. Репрессор больше не может связываться с оператором, поэтому с оперона

снова можно осуществлять транскрипцию.

### Белки, которые связываются

Мы много говорили о белках-ферментах, которые служат катализаторами и ускоряют химические реакции, но белки могут выполнять и другие функции в клетке. При изучении биологии важно уяснить, что многие белки временно или постоянно связываются с другими молекулами, называемыми *лигандами*. Лигандом может быть другой белок, и тогда образуются комплексы белков, вроде тех, что поддерживают форму клетки. Наши красные кровяные клетки, например, имеют форму толстых вогнутых дисков, и эту их форму образуют несколько белков, постоянно связанных друг с другом и расположенных непосредственно под поверхностью клетки. Временное связывание можно наблюдать на примере гемоглобина — красного белка, наполняющего эти клетки. Гемоглобин доставляет кислород из легких в другие органы и ткани тела; это происходит за счет того, что небольшой участок связывания (рядом с гемогруппой, имеющей атом железа) присоединяет к себе молекулу кислорода. Кислород связывается с этим участком, когда гемоглобин проходит через легкие

280

и отсоединяется в тех участках тканей, где мало кислорода.

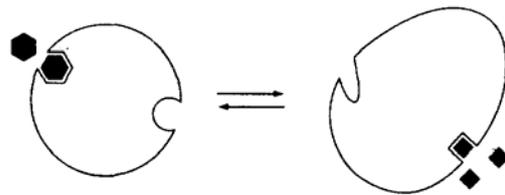
Одни из самых важных видов белка — белки-рецепторы. Их функция состоит в том, чтобы связываться со специфическими лигандами и, как правило, передавать информацию об их присутствии. У белка-рецептора имеется небольшой центр связывания, который по своей форме и химической структуре соответствует определенной молекуле. Рецепторы на языке и в полости носа захватывают молекулы из пищи или из воздуха, позволяя нам чувствовать вкус и запах. Нервная система состоит из многих нейронов с длинными отростками, которые соединяются между собой, как провода в телефонной системе. Каждая клетка посылает сигнал соседней, выделяя сигнальные молекулы, которые связываются с рецепторами соседних нейронов и стимулируют их пересылать сигнал дальше. Точно так же и бактерии имеют рецепторы, способные распознавать те или иные аминокислоты. Когда рецепторы бактерий обнаруживают сахара или аминокислоты, они посылают сигналы клетке, и та передвигается поближе к источнику питательных веществ.

Все эти белки выполняют функции благодаря своей подвижности и гибкости. Связываясь с лигандами, они слегка меняют свою форму, что позволяет им выполнять следующую функцию — стимулировать аппарат передвижения бактерии или генерировать электрический сигнал в нейроне. Когда молекула гемоглобина соединена с молекулой кислорода, ее форма слегка отличается от молекулы гемоглобина без кислорода. Способность менять форму имеет особое значение для *аллостерических* белков; у таких белков имеется два центра связывания, соответствующих двум разным лигандам, и форма белка зави-

*Продолжение на след. странице*

281

сит от того, какой именно лиганд связан с ним в данный момент. В классическом случае аллостерический белок имеет активный центр для своего субстрата и вторичный центр для регуляторного лиганда:



Такого рода белки часто стоят первыми в метаболической цепи и регулируют метаболический путь посредством обратной связи. Регуляторный лиганд в данном случае является конечным продуктом метаболического пути, и при своем избытке в клетке он связывается с молекулами-ферментами, слегка изменяя их и предотвращая их активность. Затем, когда уровень концентрации продукта падает, его молекулы отсоединяются от ферментов, и ферменты возобновляют свою активность. Благодаря такому механизму клетка получает достаточное количество необходимых ей компонентов, но не тратит энергию на производство лишних веществ.

### Регуляция генов эукариот

Вопрос о регуляции генов в клетках эукариот требует иной постановки, поскольку образ жизни типичных эукариот коренным образом отличается от образа жизни прокариот. Прокариоты — это простые бактерии, живущие в окружающей среде, которая может постоянно изменяться. Их комплексный механизм регуляции сложился в ответ на тре-

282

бования быстро приспосабливаться к среде и немедленно реагировать на

появление или исчезновение питательных веществ. Конечно, многие эукариотические микроорганизмы ведут себя приблизительно так же, но большинство эукариот — это многоклеточные организмы — растения и животные. Их клетки живут в окружении других клеток того же организма в мало меняющейся среде. У человека имеются системы контроля (например, нервная и гормональная), поддерживающие постоянный состав крови и других тканей, температуру, кровяное давление и другие характеристики. Некоторые клетки, конечно, вынуждены реагировать на быстрые изменения (как, например, клетки печени), но среда большинства клеток меняется незначительно. Скопления клеток в той или иной ткани вырабатывают специфические белки, придающие им отличительную форму и способствующие выполнению специфической функции. Следовательно, главный вопрос регуляции генов растений и животных касается того, о чем мы говорили в начале главы, а именно: каким образом зигота становится взрослым организмом. Об этом мы и поговорим далее, на примере животных.

О регуляции генов бактерий с их репрессорами и операторами забывать не стоит, потому что это прекрасная общая модель: экспрессию генов регулируют особые белки, которые связываются с ДНК на специфических регуляторных участках. Однако детали механизма регуляции эукариот могут значительно отличаться от механизма регуляции у бактерий. Обычно отдельный ген регулирует сам себя, а не блок генов в виде оперона. У каждого гена имеется свой промотор, и он регулируется комплексом

283

белков, которые связываются с промотором и друг с другом. Такая регуляция порой становится невообразимо сложной. В клетках эукариот содержатся общие белки, которые связываются со всеми промоторами и иницируют транскрипцию; кроме того, в них есть более или менее специфичные белки для различных классов генов. Все эти белки нагромождаются друг на друга на участке промотора, и только когда все они на месте, молекула РНК-полимеразы связывается с промотором и начинает транскрипцию гена. На страницах этой книги нет смысла описывать регуляцию какого-то конкретного гена и его белков, потому что для непосвященного читателя она предстанет как список бессмысленных названий. Важно понять, что решение включить тот или иной ген во время эмбрионального развития, принимается в ходе взаимодействий нескольких регулирующих белков.

### Эмбриональное развитие в общих чертах

Эмбрион развивается из одной-единственной клетки — зиготы — и превращается в комплекс многих специализированных клеток. Зигота *тотипотентна*, то есть после многократного деления она может дать начало любой специализированной клетке, такой как клетка кожи или мозга. Во время развития многие специализированные клетки теряют эту способность, и никакие экспериментальные ухищрения не могут вернуть их в первоначальное состояние. Однако некоторые клетки все-таки могут снова стать тотипотентными. Например, развившаяся клетка из молочной железы дала тотипотент-

284

ное ядро для зиготы, которая впоследствии стала клонированной овечкой Долли. В организме обычно содержится некоторое количество

тотипотентных клеток, называемых *стволовыми клетками*, которые приходят на смену отмершим развившимся клеткам. В настоящее время стволовые клетки человека используются для лечения различных заболеваний. Получить стволовые клетки нелегко. Легче всего сделать это на ранней стадии эмбрионального развития. При этом эмбрион разрушается, и каждая клетка становится тотипотентной эмбриональной стволовой клеткой. В последние годы не утихают жаркие споры, насколько с этической точки зрения допустимо использовать эмбрионы человека.

При описании эмбрионального развития важно обратить внимание на два ключевых явления. Во-первых, на определенной стадии развития происходит выбор специализации той или иной клетки. В этот момент на молекулярном уровне судьба клетки более или менее определена (*детерминирована*). Однако детерминированные клетки эмбриона могут выглядеть одинаково, и только позже клетка действительно видоизменяется (*дифференцируется*), принимая особую форму и начиная вырабатывать комплекс особых белков.

Здесь мы не можем подробно перечислить все стадии превращения зиготы в многоклеточный организм, такой как организм человека. Классическая эмбриология давно уже описала все процессы, но почти не представила никаких объяснений по поводу того, каким образом они происходят. Важно то, что в определенный момент зигота начинает делиться на две, четыре, восемь клеток и более; через некоторое время образуется скопление клеток. За-

285

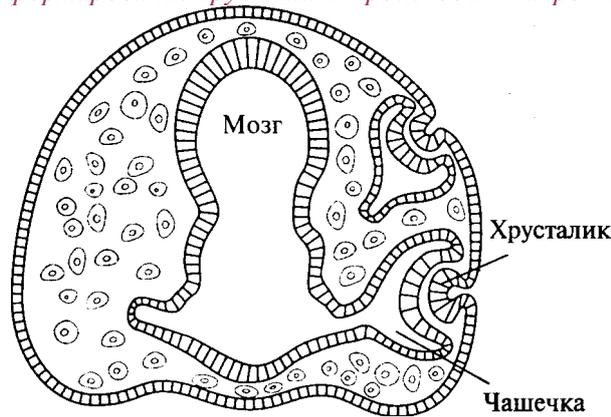
тем формируется полый шар, *бластула*, с одним слоем клеток, после чего происходит массовое перемещение клеток внутрь шара, и образуется *гастрюла*. Еще через несколько стадий в эмбрионе различаются три слоя: внешняя *эктодерма*, из которой образуются кожа и нервная система; внутренняя *энтодерма*, из которой разовьются эпителий кишечника и связанные с ним органы, а также *мезодерма* между внешним и внутренним слоями, из которой возникнут многие внутренние органы. И хотя ученые идентифицировали некоторые гены, ответственные за разделение функций этих клеток, в целом мы не можем представить полезные примеры поведения генов на ранних стадиях развития. Однако исследователи узнали многое о некоторых отдельных последовательностях развития, вплоть до идентификации вызывающих их отдельных генов. Рассмотрим некоторые из этих деталей, чтобы получить общее представление о том, как гены определяют развитие тканей.

Клетка может получить «приказ» о специализации как снаружи, так и изнутри. Внешние «инструкции», описанные классическими эмбриологами, были названы *индукцией*. По мере развития эмбриона происходит массовое перемещение клеток из одного места в другое, и клетки одного типа начинают контактировать с клетками другого типа. При этом один тип клеток может посылать инструкции для другого типа клеток. Один из случаев индукции — формирование глаза в голове позвоночного животного, рассмотренный на примере эмбриона цыпленка (рис. 11.1). Ядро центральной нервной системы, которое формируется на относительно ранней стадии развития, представляет собой трубку с

286

### **Рис. 11.1. Формирование глаза эмбриона цыпленка начинается с чашечковидного отростка мозга.**

*Чашечка индуцирует внешнюю ткань, и та преобразуется в хрусталик. Если чашечку удалить, то хрусталик не образуется. Если чашечку переместить в другое место, то формирование хрусталика происходит напротив чашечки*



расширением в области, которая впоследствии станет мозгом. Глаза начинают формироваться в виде чашечек, отрастающих от мозга. У этих чашечек нет хрусталика, и они посылают приказы некоторым расположенным напротив них клеткам эктодермы, из которых и образуется ткань хрусталика. Если чашечку микрохирургическим способом удалить, то хрусталик в положенном месте не образуется; если же чашечку внедрить в другое место, то хрусталик образуется там.

Индукция, естественно, подразумевает, что некоторые клетки уже хотя бы частично специализировались, поэтому специализацию клеток нельзя объяснять только индукцией. Необходимо обратить

287

внимание также и на внутренние механизмы специализации. Нам известны два вида общих механизмов, при которых специализация зависит от *времени* или от *местоположения*.

### Регуляция по времени и развитие крыла цыпленка

Прекрасный пример временного механизма — развитие крыла цыпленка (рис. 11.2). Крыло вырастает из задатка конечности, состоящего из клеток мезодермы, покрытых слоем эктодермы, включая апикальную область — растущий кончик задатка. Клетки этого кончика посылают инструкции клеткам мезодермы, и, вероятно, в них имеются какие-то внутренние часы, определяющие порядок инструкций. Дж. Х. Льюис, Д. Саммербелл и Льюис Уолперт проводили эксперименты по удалению кончика и перемещению его на задатки другого возраста.

Если переместить кончик, находящийся на более ранней стадии развития, в задаток, в котором уже сформировались плечевая, лучевая и локтевая кости, то кончик посылает инструкции по повторному формированию этих костей.

Но если переместить кончик более поздней стадии на задаток ранней стадии, то он будет посылать инструкции по формированию конечных фаланг.

Этот эксперимент показывает, что часы апикальной области сначала включают гены, определяющие строение плечевой кости, затем эти гены выключаются и включаются гены формирования лучевой и локтевой костей. После этого они тоже выключаются и включаются гены фаланг.

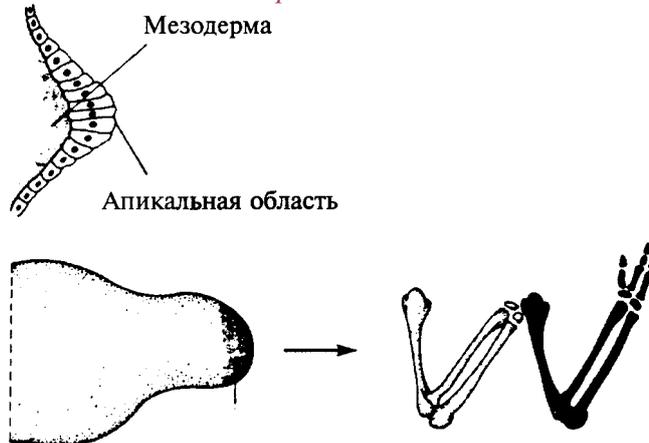
288

### Рис. 11.2. Нормальное крыло птенца содержит набор костей,

Генетика / Бартон Гуттман, Энтони Гриффитс, Дэвид Сузуки, Тара Куллис. — М.: ФАИР-ПРЕСС, 2004. — 448 с: ил.

### ОБЫЧНЫЙ ДЛЯ ВСЕХ ПОЗВОНОЧНЫХ:

*Рис. 11.2. Нормальное крыло ттенца содержит набор костей, обычный для всех позвоночных: плечевая кость (верхняя часть конечности), лучевая и локтевая кости (нижняя часть), кости запястья и фаланги (пальцы). Мезодерма задатка конечности получает инструкции от апикальной области и формирует все эти кости по очереди. Если апикальную область ранней стадии переместить на конечность, в которой уже сформировались некоторые кости, то он будет посылать инструкции по повторному формированию этих костей, так как ее внутренние часы находятся на более ранней стадии*



Нам пока неизвестен точный механизм этих часов, но, скорее всего, в нем участвуют регуляторные белки, которые на некоторое время связываются с определенными генами и запускают производство белков следующего вида.

Теоретически нетрудно представить модель такого механизма.

289

### Регуляция по положению и развитие тела мухи

Плодовая мушка оказалась в высшей степени полезной не только при изучении классических принципов наследственности, но и при исследованиях в области генетики развития. Будущую специализацию клеток определить легче всего по их местоположению. Глаза и рот должны развиваться на голове, конечности — в середине нижней (брюшной) части тела, крылья — на верхней части тела. Но как происходит изначальное деление на части тела? Если яйцеклетка однородна и практически симметрична, то, казалось бы, невозможно установить местонахождение будущих органов. Однако клетка развивается не отдельно сама по себе, а в окружении других клеток, которые и предоставляют ей пространственную информацию. Яйцеклетка дрозофилы развивается в яичнике мухи, в окружении 15 других клеток, называемых клетками-«нянями», от которых и зависят пространственные направления. Эти клетки связаны с развивающейся яйцеклеткой маленькими каналцами, через которые поступают вещества, необходимые для развития. Среди этих веществ могут быть специфические мРНК, которые начинают определять дифференциацию яйцеклетки (после того как она оплодотворена и стала зиготой). Принцип начальной дифференциации показан на рис. 11.3. Участвующие в этом процессе гены обозначены, как и обычно, по названиям мутаций, потому они имеют порой довольно забавные названия. Названия генов выделены курсивом; названия кодируемых ими белков начинаются с прописных букв и даны прямым шрифтом.

290

### Рис. 11.3. Начальные взаимодействия генов, определяющих пространственную ориентацию эмбриона плодовой мушки.

В передний конец внедряется мРНК *bicoid* и синтезируемый на ее основе белок *Bicoid* включает транскрипцию гена *hunchback*. Это приводит к транскрипции генов головы и груди. В задний конец внедряется мРНК *nanos* и синтезируемый ею белок. *Nanos* подавляет экспрессию белка *Hunchback*. Как следствие включаются гены брюшка



Решающим событием служит внедрение мРНК *bicoid* в тот конец, который позже станет передним (и где будет расположена голова), а также внедрение мРНК *nanos* в тот конец, который позже станет задним. Белки, транслируемые с каждой из этих мРНК, либо способствуют синтезу хотя бы одного

291

из белков, либо подавляют синтез. Затем цепь синтеза белков идет по нарастающей, пока белки не образуют разные структуры.

Как только начальное направление определено, включаются другие гены, которые делят эмбрион на сегменты, поскольку тело мухи членится на отдельные сегменты: 5 сегментов в области головы, 3 грудных сегмента и 11 в области брюшка. Задействованные при этом белки можно наблюдать при помощи подкрашивания их антител. Если развивающийся эмбрион погрузить в раствор антител, то антитела сконцентрируются там, где расположены соответствующие белки. Такие опыты показали, что сначала включается серия генов *gap*. Кодированные ими белки активизируют серию генов *pair-rule*, которые делят эмбрион на 14 сегментов. Затем включаются гены *segment-polarity*, которые делят каждый сегмент на переднюю и заднюю части. После этого начинает действовать серия генов *homeotic*, которые определяют строение каждого сегмента с присущими ему признаками. Именно эти гены первыми были опознаны в мутантах необычной формы. Например, мутанты *Antennapedia* имеют на голове вместо усиков пару ног. Спаривая между собой различных гомеотических мутантов, Эд Льюис вместо обычных двукрылых вырастил четырехкрылых мушек.

## Формирование глаза мухи

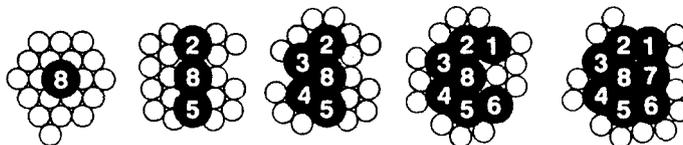
Одна из самых интересных серий событий с участием нескольких генов происходит при формировании глаза мушки дрозофилы. Сложный глаз насекомого состоит приблизительно из 800 элементов. Отдельный элемент, *омматидий*, состоит пример-

но из 20 клеток, расположенных в определенном порядке. Эти клетки образуют тонкий слой и взаимодействуют только со своими соседями; выше и ниже клеток нет. Обычно эти клетки становятся клетками хрусталика, но если они вступают в серию генетически запрограммированных взаимодействий друг с другом, то они специализируются в фоторецепторы, которые воспринимают свет и посылают в мозг сигналы. Дифференциация в каждом омматидий происходит в строго определенной последовательности (рис. 11.4). Сначала специализируется центральный фоторецептор, R8. Далее он вызывает специализацию своих соседей, R2 и R5. Потом они, в свою очередь, вызывают специализацию своих соседей с одной стороны, R3 и R4, и с другой стороны, R1 и R6. Под конец происходит специализация R7. Оставшиеся клетки группы становятся хрусталиком и другими структурами.

Дифференциация начинается после того, как через слой клеток из передней в заднюю часть проходит волна, видимая, как заметное углубление. После прохождения волны клетки начинают делиться и затем останавливаются на ранней стадии клеточного цикла. Ориентация волны, а следовательно, и группы фоторецепторов, зависит от экспрессии гена *wingless (wg)*, продуктом которого является белок, сигнализирующий о начале выработки серии белков, выполняющих специфические действия по дифференциации. Клетки за волной начинают дифференцироваться и выделять белок Hedgehog (Hh). Hh растворяется в недифференцированных клетках и стимулирует их производить белок Decapentaplegic (Dpp). Dpp растворяется в еще большем количестве передних клеток, заставляя их дифференцироваться и

293

**Рис. 11.4. Восемь клеток, которые становятся фоторецепторами в омматидии глаза дрозофилы, специализируются в определенном порядке, который зависит от взаимодействия нескольких генов и кодируемых ими белков**



выделять Hh, который в свою очередь запускает очередной цикл производства Dpp. Так циклическое производство белков Hh и Dpp заставляя волну двигаться вперед.

Чтобы понять, как специализируются следующие клетки, рассмотрим клетку R7, хотя она и специализируется в последнюю очередь. Мутация *sevenless (sev)* происходит в гене, который требуется для дифференциации R7. Клетка R7 отличается тем, что это рецептор ультрафиолетового света, и мутанты *sevenless* могут быть опознаны по тому, что они не воспринимают ультрафиолетовый свет. Белок Sevenless служит рецептором на поверхности клетки, которая станет R7, и, как лиганд, он связывается с белком Boss, который кодируется геном *bride-of-sevenless (boss)* и вырабатывается

клеткой R8. Таким образом, белок Boss клетки R8 дает инструкции соседней клетке по превращению в специализированную клетку R7.

Мы еще не знаем до конца, как именно запрограммированы все эти взаимодействия, но анализ некоторых мутантов вывил общую картину: одна из

294

клеток вырабатывает определенные белки, которые взаимодействуют с белками соседних клеток, включая один набор генов и выключая другой. Если вернуться к вопросу, поставленному в начале главы, то придется ответить, что существуют разные механизмы развития. Одни гены кодируют белки, которые непосредственно связываются с другими генами, включая их или выключая. Другой класс генов кодирует белки, регулирующие трансляцию специфических мРНК в соответствующие им белки. Некоторые гены кодируют синтез белков, переходящих из одной клетки в другую и заставляющих их меняться или противодействующих переменам. Есть и такие гены, которые кодируют белки, взаимодействующие с другими белками на поверхности близлежащих клеток. Развитие эмбриона зависит от сложного переплетения разнообразных видов взаимодействий, среди которых мы упомянули лишь несколько самых распространенных.

## Глава 12. ВМЕШАТЕЛЬСТВО В СТРОЕНИЕ ДНК: ВОЗВРАЩЕНИЕ ЭПИМЕТЕЯ?

В древнегреческих мифах говорилось о титанах — расе гигантов, рожденных богами прежде расы людей. Титану Эпиметею боги поручили создать животных и растения, распределив между ними разнообразные свойства. Но Эпиметей (его имя переводится как «думающий после») взялся за дело слишком поспешно и исчерпал весь запас свойств, прежде чем дошел до людей. Поэтому он попросил своего брата Прометея похитить у богов огонь и подарить его людям. Этот поступок навлек гнев Зевса, пославшего Эпиметею прекрасную жену Пандору, которая должна была доставить ему немало страданий. Пандора открыла запретный ящик (также посланный на землю Зевсом), в котором хранились все бедствия и несчастья мира. Сегодня многие уверены в том, что генетики подобно современным Эпиметеям бездумно вмешиваются в тайны природы и могут нечаянно выпустить разнообразные бедствия из научного ящика Пандоры. Эти страхи еще более усилились, после того как генетики научились изменять строение ДНК. Теперь они стали подобны богам, получив возможность создавать организмы, которые никогда не су-

296

ществовали и не могли бы существовать без этой новой технологии.

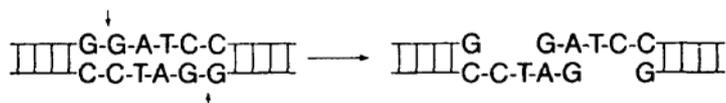
Мы уже говорили, как начиная с ранних эпох скотоводства и земледелия люди пытались выращивать новые сорта растений и разводить новые породы животных. Законы Менделя в XX веке помогли людям улучшить традиционные способы селекции, но все изменения до сих пор происходили только *внутри* отдельных видов. С появлением генных технологий в одном организме можно объединить признаки сразу нескольких других организмов, подобно тому как в древнегреческой мифологии созданное богами огнедышащее чудовище Химера изображалось с телом льва, головой козла и хвостом змеи. В данной главе мы поговорим именно об этом виде вмешательства в ДНК. Затрагиваемые при этом этические и социальные вопросы обсуждаются в следующей главе.

### Рекомбинантная ДНК и рестриктазы

К 1972 году Анни Чанг, Поль Берг и Сеймур Коэн установили, что при помощи рестрикционных ферментов, *рестриктаз*, можно порезать две любые молекулы ДНК и сделать из них одну *рекомбинантную* ДНК. Именно это открытие легло в основу новой технологии, революционным образом преобразившей современную генетику и молекулярную биологию. Метод основан на стремлении комплементарных одинарных цепей нуклеиновых кислот соединиться между собой. Так, в растворе нуклеиновых кислот цепь с последовательностью GCTAT соединится с цепью CGATA. Особое внимание следует уделить тому, как рестриктазы режут

297

ДНК. Вспомним, что большинство рестриктаз разрезают симметричные палиндромные фрагменты и часто оставляют короткие одинарные комплементарные концы цепей длиной в два—четыре основания. Например, фермент *SaI* режет ДНК следующим образом:



Все молекулы ДНК, порезанные этой рестриктазой, будут иметь одинарные фрагменты с одинаковой последовательностью. Эти концы могут соединяться посредством водородной связи, даже если они очень короткие. Поэтому если порезать две ДНК разных организмов одним ферментом и затем перемешать их, то можно получить много рекомбинантных молекул, составленных из ДНК обоих видов.

На практике эксперимент, как правило, сосредоточен на ДНК отдельного организма-*донора*, например мыши или человека. Эту ДНК изолируют и проводят над ней различные операции. Выделить ДНК из организма донора просто: достаточно разрушить клетки и при помощи этанола выделить осадок ДНК. Затем донорскую ДНК обрабатывают рестриктазой, чтобы она поделилась на мелкие фрагменты и эти мелкие фрагменты вставляют в маленькие реплицирующие молекулы ДНК, служащие *вектором* (лат. *vector* — несущий); векторные молекулы переносят интересующую ученых ДНК, с которой можно экспериментировать. Векторы могут реплицироваться, то есть увеличивать количество донорских фрагментов и предоставлять много копий для

298

анализа. Наиболее часто используемые векторы — *плазмиды*, с которыми мы познакомились в гл. 10, то есть маленькие кольцевые ДНК, встречающиеся в бактериях и часто переносящие гены устойчивости к антибиотикам. Плазмиды не являются частью основного генома бактерий, поскольку встречаются штаммы как с плазмидами, так и без них. Благодаря малому размеру и кольцевой структуре плазмидных ДНК их легко отделить от геномной ДНК бактерий. В качестве векторов также часто используют маленькие вирусные ДНК.

Порезав донорскую ДНК на фрагменты при помощи рестриктазы, той же рестриктазой режут векторную молекулу, имеющую один участок, соответствующий рестриктазе. Затем раствор двух ДНК смешивают и получают некоторое количество рекомбинантных молекул ДНК — это и есть векторы со встроенным донорским фрагментом:

#### Вставленная ДНК



Такие вставки нестабильны, но если добавить фермент ДНК-лигазу, то он соединит каркас молекул ДНК и сделает связь прочной. В полученном растворе имеется большое количество векторных

299

молекул с различными донорскими вставками. Следующим шагом необходимо внедрить эти рекомбинантные молекулы в живые клетки, где они могли бы реплицироваться. Если в качестве векторов используют плазмиды, то раствор рекомбинантной ДНК просто добавляют в культуру бактерий без плазмид, обычно *E. coli*. При надлежащей обработке клетки впивывают рекомбинантные векторы через стенки и мембраны. Обычно в

одну клетку проникает только одна молекула. После посева в чашки клетки растут и делятся, увеличивая количество плазмид и вставок в них. Каждая из получившихся колоний бактерий является *клоном* ДНК, то есть популяцией идентичных бактериальных клеток, в которой размножается фрагмент донорской ДНК.

Ученые ведут учет этим колониям и сохраняют их. Вместе они образуют *геномную библиотеку (банк)*. Если выведено и собрано достаточное количество колоний, то существует вероятность, что каждая отдельная часть донорского генома представлена в библиотеке хотя бы один раз. Так можно составить библиотеку геномной ДНК мыши, фрагменты которой представлены в виде вставок в плазмидные векторы внутри клеток бактерий.

Следующий шаг во многом зависит от цели эксперимента. С некоторыми возможностями мы познакомимся ниже.

### Изучение отдельных клонированных фрагментов

Часто внимание экспериментаторов сосредотачивается на отдельном донорском гене, который ученые хотят исследовать или использовать. При 300

определенной удаче такой ген может уже содержаться в геномной библиотеке, но как его опознать? Для определения гена, который в данном случае можно уподобить иголке в стоге сена, были разработаны различные хитроумные методы. Если библиотека составлена на основе геномной ДНК дикого типа, то можно добавлять ДНК из каждого клона в организмы, мутантные по интересующему нас гену. Затем можно исследовать эти клетки в поисках тех, что приобрели дикий фенотип. Данный метод, названный *функциональной комплементацией*, основан на том, что клетки большинства организмов внедряют в себя ДНК. ДНК может войти внутрь клетки пассивно либо при помощи электростимуляции. Если клетки-реципиенты достаточно велики, то ДНК можно ввести внутрь них. Существуют даже «генные пушки», которые выстреливают в клетку ДНК, связанную с металлическими частичками. В каждом случае введенная ДНК имеет все шансы внедриться в геном клетки-реципиента и начать функционировать в качестве обычного гена. Если клонированная ДНК, которую внедрили в клетку, имеет аллель дикого типа, а ген клетки — мутированный аллель, то клетка может превратиться в клетку дикого типа. Это свидетельствует о том, что данный клон ДНК переносит именно тот ген, который нужен.

Как только ген опознан, перед исследователями открываются многочисленные возможности. Одна из самых очевидных — секвенирование вставленного фрагмента ДНК и определение последовательности аминокислот кодируемого им белка. Сейчас в базах данных имеются сведения о строении огромного количества белков, и на их основании можно судить, какой тип белка кодирует данный ген.

301

Если функция гена определена, то с его помощью можно выявить схожие гены в родственных организмах, поскольку существует эволюционная связь последовательностей ДНК между различными видами. Один из способов определения родственных генов — довольно эффективная технология, которую называют *полимеразная цепная реакция (polymerase chain reaction, PCR)*, разработанная Кэри Маллисом в 1984 году. Она основана на том, что репликация ДНК начинается с праймера — короткого участка ДНК (или

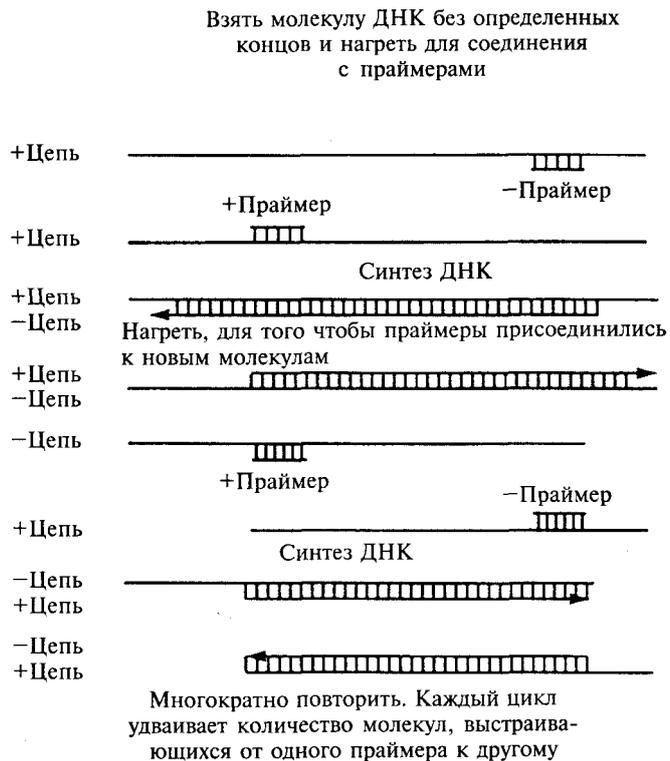
РНК), от которого продолжается синтез молекулы при помощи ДНК-полимеразы. Последовательность клонированных генов можно использовать для составления коротких праймеров на каждом конце интересующего сегмента. Эти праймеры указывают друг на друга на противоположных цепях ДНК и служат отправной точкой для полимераз, которые быстро передвигаются в противоположных направлениях и достраивают фрагменты между праймерами (рис. 12.1). Если удастся получить достаточное количество фрагментов нужного размера, то их можно секвенировать и сравнить с последовательностью изначальной клонированной ДНК.

Метод PCR также применим при выявлении дефектных аллелей человека. Большинство рецессивных аллелей в популяции находятся в скрытом гетерозиготном виде, и болезнь проявляется только у гомозиготного потомства гетерозиготных организмов. Поэтому врачам так важно обнаружить гетерозигот. Если установлена последовательность специфического аллеля заболевания, то при помощи метода PCR его можно обнаружить, даже если его сопровождает аллель дикого типа.

302

**Рис. 12.1. Для запуска полимеразной цепной реакции отрезок ДНК нагревают до разделения его на две цепи.**

*Затем к участкам на двух цепях присоединяются праймеры, и цепи реплицируются при помощи ферментов, устойчивых к высоким температурам. Получившиеся молекулы вновь разделяют посредством нагревания, и цикл повторяется, в результате чего число молекул удваивается*



Некоторые доминантные дефектные аллели, например тот, что вызывает болезнь Геттингтона, иногда проявляются на довольно поздней стадии жизни. Метод PCR помогает обнаружить их заранее.

303

Таким образом, клонирование и связанные с ним технологии, такие как PCR, постепенно внедряются в медицинский обиход.

Кроме того, клонированный ген можно использовать в качестве зонда для

Генетика / Бартон Гуттман, Энтони Гриффитс, Дэвид Сузуки, Тара Куллис. — М.: ФАИР-ПРЕСС, 2004. — 448 с: ил.

выявления гомологичных сегментов других нуклеиновых кислот посредством комплементарной конъюгации. ДНК клонированного гена метят либо радиоактивными атомами, такими, как <sup>32</sup>P, или флуоресцентным химическим веществом. Эту ДНК разделяют на две цепи и добавляют их к различным растворам одноцепочечных нуклеиновых кислот (ДНК или РНК). Поскольку одноцепочечные нуклеиновые кислоты связываются с комплементарными одноцепочечными нуклеиновыми кислотами, при помощи помеченных зондов можно обнаружить участки с заданной последовательностью.

Вообще зонды в генетике имеют разностороннее применение. Их можно использовать для определения местоположения гена на хромосоме или определения наличия и количества мРНК, транскрибированной с определенного гена.

Технология полимеразной цепной реакции и зонды используются также в судебной медицине для составления образцов ДНК, с помощью которых можно опознать преступника. Для образцов ДНК лучше всего подходят такие жидкости, как кровь или сперма. Но поскольку технология PCR весьма надежна, то надежные результаты могут дать и несколько клеток, прилипших, например, к волосам. ДНК разрезают рестриктазами, растворяют в геле и подвергают действию зонда. В результате получается набор фрагментов ДНК, часто упорядоченный в виде особой графической схемы, так называемый

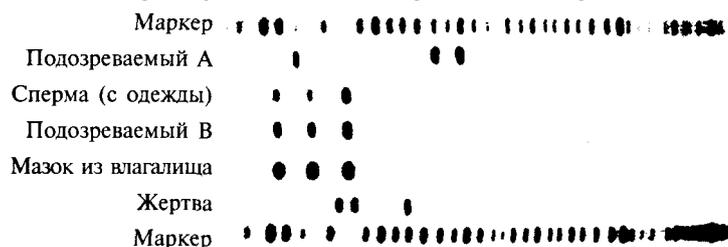
304

ДНК-отпечаток, или фингерпринтинг (рис. 12.2). Данный метод исходит из того, что, хотя у людей одинаковые гены находятся в одних и тех же позициях, между генами имеется множество некодирующих участков с разными последовательностями, которые одним и тем же ферментом разрезаются по-разному. Для каждого некодирующего участка существуют свои зонды и PRC-праймеры, благодаря которым выяснено, что каждый человек имеет строго индивидуальное строение таких участков. Образец ДНК, полученный с места преступления, можно обработать вместе с образцами ДНК подозреваемых (а также жертв) и получить серию ДНК-отпечатков. Такой тест устанавливает как минимум невиновность одного обвиняемого и служит веским доказательством вины другого.

## Трансгенные организмы

**Рис. 12.2. Метод ДНК-отпечатков использован для установления невиновности одного из двух обвиняемых в изнасиловании.**

*Образцы ДНК подозреваемых А и В протестированы вместе с ДНК жертвы (ряд 6), образцом ДНК семени с ее одежды (ряд 3) и образцом ДНК из влагалища (ряд 5). Полученные результаты говорят о невиновности подозреваемого А и указывают на то, что преступление мог совершить подозреваемый В*



305

При помощи метода клонирования генов можно создавать организмы с

внедренными генами других организмов, и это, пожалуй, самое захватывающее достижение современной генетики, используемое в промышленных целях. Геном растения или животного можно изменять, добавляя особые клонированные молекулы ДНК, благодаря которым организм приобретает новые признаки.

Добавленный в геном ген называется *трансгеном*, а организм, полученный в результате такой операции, называется *трансгенным организмом*. В популярной литературе этот процесс известен под названием *генетическая модификация*, но это не совсем точное определение, так как полученные в результате традиционной селекции организмы также в какой-то степени подвергаются генетической модификации. Более точные термины «*генетически модифицированные организмы*» и «*генетически модифицированные продукты*» относятся исключительно к трансгенным организмам.

Ключевое различие между трансгенными организмами и организмами, полученными в результате селекции, состоит в том, что трансгенная ДНК может быть перенесена практически из *любого* другого организма, и это невероятно увеличивает возможности комбинирования признаков. При традиционной селекции желательный аллель получали от особей того же или близкородственного вида. Теперь же, если это необходимо в каких-то целях, гены рыб, например, можно перенести в растение, а гены бактерий — в млекопитающее. Таким образом, возможности преобразования ограничены теперь исключительно воображением, и многих это заставляет задуматься, особенно если знать, насколько

306

часто воображение в истории человечества оказывало поистине разрушающее воздействие.

Трансгенная модификация привлекательна еще и своей скоростью. Новую ДНК можно добавить в считанные часы или дни. Генетически модифицированный организм обычно вырастает в течение нескольких недель или месяцев, после чего он готов для опытов или потребления. При традиционных методах селекции новый ген внедряется через несколько поколений, и отбор длится порой десятки лет.

Трансгенез — очень мощное орудие. С его помощью можно сделать сельское хозяйство более выгодным и эффективным, улучшить качество пищи, например, сделать свинину или говядину менее жирными. Можно увеличить количество пищи, получаемой с одного растения или животного: корова может давать значительно больше молока, курица — больше яиц, а пшеничный колос — больше зерна. Ряд исследователей занимается тем, чтобы сельскохозяйственные растения получили собственные гены для фиксации азота. Азот, доля которого в воздухе составляет 79%, одна из самых важных составляющих белков и нуклеиновых кислот. Однако растения способны усваивать только *фиксированный* азот, то есть находящийся в молекулах аммиака или нитратов. Аммиак образуется в результате химической реакции  $3\text{H}_2 + \text{N}_2 = 2\text{NH}_3$ , как правило, при помощи фиксирующих азот бактерий. Эти бактерии часто обитают в корневых клубеньках бобовых, таких как бобы и горох. Промышленным способом также можно получить аммиак, но для такого рода фиксации требуется огромное количество энергии. Кроме того, внесение химических удобрений в почву пор-

307

тит экосистему и загрязняет окружающую среду. Традиционно фермеры

удобряли землю, выращивая сначала на ней азотфиксирующие растения, а затем перепахивая ее под другую культуру. Но ведь так заманчиво получить растения с собственными генами фиксации азота (*nif*)! В бактерии *Klebsiella pneumoniae* гены *nif* образуют скопления, и их вполне можно перенести в клетки сельскохозяйственных растений.

Растения можно также сделать устойчивыми к насекомым-вредителям или грибковым заболеваниям. Из-за насекомых фермеры ежегодно теряют значительную часть урожая. Некоторые корпорации уже проводили эксперименты по внедрению генов устойчивости к насекомым в некоторые растения, такие как кукуруза. При этом они использовали вырабатывающие токсин Bt-гены, полученные от бактерии *Bacillus thuringensis*. Растения, модифицированные таким образом, имеют свою защитную систему против насекомых. Другой подход состоит в том, чтобы модифицировать растения при помощи некоторых генов бактерий, устойчивых к гербицидам, особенно к глифосфату (торговое название Roundup). Тогда фермеры получают возможность обрызгать свои поля этим гербицидом и уничтожить все сорняки, не затрагивая при этом культурные растения. Таким образом сельское хозяйство станет более эффективным. Но все эти способы имеют и обратную сторону, как мы увидим в гл. 13. Они угрожают здоровью человека, стабильности экосистемы, а также самому сельскому хозяйству.

При помощи трансгенных методов можно улучшить питательную ценность растений: трансгенный «золотой рис», например, отличается повышенным

308

содержанием витамина А. Гены устойчивости к соли позволяют выращивать растения на неблагоприятной почве с высоким содержанием соли, например некоторые виды помидоров в Израиле. В некоторых районах, тех, что расположены близко к морю, содержание соли в почвах естественным образом повышенное. Но кроме этого, засоление почвы представляет собой угрозу по всему миру, поскольку концентрация соли в почве увеличивается в результате экстенсивной ирригации. Выведение растений, устойчивых к соли, представляет собой одну из целей промышленной генетики наряду с выведением растений, устойчивых к жаре, холоду и разнообразным минеральным веществам.

Некоторые исследователи пытаются вывести растения для синтеза вакцин. Это могло бы в большой степени облегчить вакцинацию населения, поскольку человеку было бы достаточно всего лишь съесть какой-нибудь продукт. Такой метод вакцинации мог бы значительно сократить расходы, ведь сейчас много средств тратится на то, чтобы подготовить вакцину к длительному хранению, доставить ее на место и нанять врачей для ее инъекции.

Трансгенные микробы представляют собой потенциальные «фабрики» по производству различного рода белков. В настоящее время ген человеческого инсулина внедрен в некоторые бактерии, которые служат дешевым источником этого средства в качестве альтернативы инсулину свиней или коров, который использовали прежде.

В наше время основаны частные компании для осуществления разнообразных трансгенных проектов. Транснациональные корпорации, такие как «Доу Кемикал», «Инко», «Монсанто» и «Эли Лилли»,

309

вкладывают многомиллионные средства в такие компании, как «Сетус» (Беркли) и «Байоджин» (Швейцария), обещающие создать технологию,

альтернативную микроэлектронике. Порой кажется, что единственными ограничениями в этой области являются воображение и степень талантов исследователей. Перед недавними местными выборами в Онтарио власти провинции заявили о многомиллионном проекте развития биотехнологий, которые, судя по ожиданиям, должны обеспечить значительный прорыв в области медицины, горного дела, лесного и сельского хозяйства, экологии и энергетики. Помимо всего прочего, ожидается появление новых азотфиксирующих растений, а также бактерий, которые очищали бы загрязнения, выделяли минералы и вырабатывали алкоголь из промышленных отходов.

## Генная терапия

Среди разнообразных способов применения трансгенных технологий особое место занимает *генная терапия*. Если можно модифицировать растительные и животные организмы, то что мешает применить те же методы для лечения наследственных болезней? Технология рекомбинантных ДНК с самого начала подавала надежду на исправление генетических нарушений посредством замены дефектного гена нормальным. Как только был выделен ген, ответственный за развитие кистозного фиброза (CFTR), и его функция была подтверждена, начались разработки средств лечения пациентов с кистозным фиброзом методами генной терапии. Сначала нужно было определить, можно ли из отдель-

310

ной клетки выделить нормальный ген CFTR, и это удалось при помощи вируса коровьей оспы. В вирус был внедрен ген РНК-полимеразы фага T7, а затем клон гена CFTR был вставлен в плазмиду после промотора, распознаваемого только этой полимеразой. Когда вирус и плазмиду внедряли в клетки пациентов, страдающих кистозным фиброзом, эти клетки, в которых прежде отсутствовал регулятор транспорта необходимых ионов, приобретали нормальный механизм регуляции.

В настоящее время многие центры генной терапии чаще всего проводят исследования со взрослыми пациентами, страдающими именно кистозным фиброзом. В их лабораториях испытываются десятки различных векторов, но ни один из них пока не обладает всеми желательными характеристиками. В некоторых случаях гены переносятся посредством бронхоскопа — прибора для исследования легких или, как в данном случае, для внедрения в них нужного материала. В других центрах предпочитают вводить генетический материал в нос или околоносовые пазухи, потому что они более доступны и ошибки здесь не столь непоправимы.

Рональд Кристал и его коллеги по Корнеллскому университету первыми заметили, что аденовирус может переносить ген CFTR в легкие, где тот и выражается. Так как сам вирус в человеческий геном не встраивается, необходимо регулярное введение доз, но, к сожалению, многократное использование этого метода приводит к снижению его эффективности и развитию воспалительных процессов. В качестве контрмеры аденовирусную ДНК постоянно укорачивают, надеясь получить вектор без продуктов вирусного генома, в котором бы остались только гены, необходи-

311

мые для упаковки и переноса ДНК CFTR. Предполагается, что такой вектор не будет распознаваться иммунной системой, и многократное введение доз не снизит эффективности метода.

В качестве потенциального вектора рассматривается небольшой аденоассоциированный вирус (AAV), потому что в отличие от аденовирусов он не вызывает заболевания. Однако он не так хорошо переносит ген. Для улучшения его как вектора проводятся эксперименты по облучению и химической модификации. В других лабораториях экспериментируют с ретровирусами-переносчиками CFTR, так как эти вирусы естественным образом встраивают свой геном в клетки хозяина.

Правда, при этом остается нерешенным вопрос, избавит ли нормальный синтез белка CFTR от бактериальных инфекций легких, на которые приходится 90% заболеваемости и смертности. Есть все основания надеяться, что геновая инженерия успешно справится с этой задачей. Белок в легких, функция которого заключается в уничтожении чужеродных клеток, не активизируется при повышенной концентрации соли (а именно этим и характеризуется кистозный фиброз); но как только CFTR начинает вырабатывать свой продукт, концентрация соли понижается, и белок активизируется.

В настоящее время разрабатываются методы генной терапии при лечении других наследственных болезней. Так, при нарушениях функции кровяных клеток их можно преобразовывать в культуральной среде и вводить в костный мозг пациента, в их естественную среду. Несомненно, некоторые из разработок увенчаются успехом и в течение последующих лет станут обычной медицинской практикой.

312

Все приведенные факты — примеры так называемой *соматической генной терапии*, то есть они применяются по отношению к телу (*soma*) пациента в надежде, что получится достаточное количество клеток, способных выполнять нормальные функции. Пациент может выздороветь, но риск передачи нежелательных генов потомству все равно остается, потому что половые клетки таким образом не модифицируются. *Терапия половых клеток* нацелена на модификацию всего организма, включая и железы, вырабатывающие половые клетки. Простейший (теоретически) способ состоит в том, чтобы модифицировать оплодотворенную яйцеклетку, введя в нее подходящий трансген. Такого рода процедура уже возможна и успешно проведена на опытных животных, например на мышах. Но можно ли ее применить по отношению к человеку и, главное, стоит ли? Это серьезный этический вопрос, и некоторые поборники нравственности утверждают, что если соматическая генная терапия этична, то играть с человеческим геномом и изменять генный набор наших потомков недопустимо, поэтому подобные процедуры следует запретить.

## Геномика — изучение всего генома

Последние достижения в области секвенирования и развитие технических средств для обработки большого количества клонов в библиотеке генов позволили ученым исследовать сразу весь геном организма. Сейчас определены полные последовательности многих видов, в том числе большинства так называемых модельных генетических организмов, таких как *E. coli*, круглого червя *Caenorhabditis elegans*;

313

и, конечно, классического объекта генетики, плодовой мушки *Drosophila melanogaster*. В 1990-х годах, несмотря на ряд неурядиц и разногласий, был начат проект по исследованию человеческого генома («Геном человека»), средства на который выделил Национальный институт здоровья. В феврале

2001 года большая группа исследователей во главе с Дж. Крэйгом Вентером из частной лаборатории «Селера Дженомикс» сделали заявление о предварительной расшифровке человеческого генома. Результат их работы был опубликован 16 февраля 2001 года в журнале «Science».

Другая версия, которую представила группа из Международного консорциума по секвенированию человеческого генома, была напечатана 13 февраля 2001 года в журнале «Nature».

Временем зарождения геномики можно считать середину XX века, когда генетики составили карты всех хромосом модельных организмов, основываясь на частоте рекомбинаций (см. гл. 8). Однако на этих картах были показаны лишь те гены, для которых были известны мутантные аллели, и поэтому полными такие карты назвать нельзя. Полное секвенирование ДНК позволяет выявить местонахождение всех генов организма, а также установить последовательность оснований между ними.

Геномика делится на структурную и функциональную. Структурная геномика ставит целью выяснить, где именно в хромосомной ДНК расположены те или иные гены. Компьютерные программы распознают типичные для генов начала и концы, отбирая те последовательности, которые, вероятнее всего, и являются генами. Такие последовательности называют *открытой рамкой считывания* (*open*

314

*reading frame, OFR*). Те же компьютерные программы могут опознавать и типичные интроны в OFR-последовательностях. После того как интроны из потенциального гена вычленены, по оставшемуся коду компьютер определяет последовательность аминокислот в белке. Затем эти потенциальные белки сравнивают с теми белками, функции которых уже известны и последовательности которых уже занесены в базу данных. Благодаря такому роду программ был установлен так называемый *эволюционный консерватизм*: то, что для большинства генов в разных организмах имеются схожие гены. С позиций эволюционного развития такое сходство объяснимо: если белок какого-то одного биологического вида хорошо приспособлен для своих функций, то его ген передается в том же виде или с небольшими изменениями к видам, происходящим от начального. Эволюционный консерватизм позволяет опознавать гены, родственные данному гену в других организмах. Сравнив полученный ген с уже известными, зачастую можно определить и его функцию, обязательно проверив ее в последующих экспериментах.

После определения всех потенциальных генов приступают к составлению генетической карты. Генетическая карта человека — довольно запутанная и пестрая диаграмма, так как каждый ген отмечают определенным цветом в зависимости от его функции, устанавливаемой в сравнении с другими известными генами. Большинство генов человека, как и вообще гены всех эукариот, имеют большие интроны. По приблизительным оценкам, среди опубликованных последовательностей около трети или четверти приходится на интроны. Любопытно, что только около 1,5% всего генома человека (около  $2,9 \times 10^9$  пар

315

оснований) содержат последовательности (экзоны), кодирующие белки. Кроме того, похоже, что эта ДНК содержит только 35 000—45 000 генов, а это меньше предсказанного. Нам еще предстоит понять, как относительно малое количество генов кодирует такой сложный организм.

От двух третей до трех четвертей генома приходится на обширные

участки между генами, что тоже представляет собой разительный контраст с геномом бактерий. Эти промежутки, конечно же, не пусты, но их содержание до сих пор во многом остается загадкой. Большое количество последовательностей между генами приходится на долю *повторяющейся ДНК*, то есть на многократно повторяющиеся последовательности длиной от нескольких сотен до многих тысяч нуклеотидов. Одни типы повторяющейся ДНК собраны в скопления, другие разбросаны по всему геному. Большинство повторяющейся ДНК не функционально, но она произошла из последовательностей, которые, вероятно, имели какую-то функцию. Большой класс повторяющейся ДНК произошел от *транспозонов*, то есть сегментов ДНК, способных перемещаться по геному. Такого рода последовательности еще называют мусорной ДНК, но, скорее всего, мы еще не знаем о выполняемых ими важных функциях. Другой класс повторяющейся ДНК охватывает неактивные геномы вирусов, которые когда-то паразитировали в клетках человека и вставили свои последовательности в человеческие хромосомы.

Количество копий повторяющейся ДНК у разных людей неодинаково, поэтому их можно использовать для установления личности, в том числе и в судебной медицине.

316

### Функциональная геномика

*Функциональная геномика* — это исследование функций генов на уровне всего генома. Хотя потенциальные гены можно определить по сходству с генами, выполняющими известные функции в других организмах, все догадки следует проверять на примере изучаемого организма. В некоторых модельных организмах, например в пищевых дрожжах, можно систематически отключать функцию генов по очереди. *Выключение гена* происходит посредством замены его функциональной формы стертой формой на особом векторе. Затем получают штамм с выключенным геном и оценивают его фенотип. В ходе продолжающейся программы по анализу генома пищевых дрожжей по очереди было выключено несколько тысяч генов.

Другой метод функциональной геномики заключается в том, что изучают механизм транскрипции на уровне всего генома. Данный метод основан на предположении, что большинство биологических явлений представляют собой сложные процессы с участием многих генов. Особый интерес у исследователей вызывают процессы, связанные с развитием организма, о которых мы упоминали в гл. 11. Если транскрипцию генов изучать в разных условиях роста, то можно составить представление о полных генетических путях развития организма.

Но как можно изучать транскрипцию на уровне всего генома? Опять-таки в этом ученым помогают новые технологии. ДНК каждого гена в геноме или некоторой части генома помещают на поверхности небольших стеклянных пластин, расположенных по порядку. Потом их подвергают воздействию со стороны всех видов мРНК, обнаруженных в клетке данного организма. ДНК на пластинках получают двумя

317

способами. При одном способе все мРНК подвергаются обратной транскрипции, чтобы получить короткие комплементарные молекулы ДНК, соответствующие одному гену. При другом способе гены (или части генов) синтезируются по одному основанию за раз на определенных участках пластин. Синтез осуществляют роботы, открывающие и закрывающие

поверхность стекла в определенном порядке. Пластинки с геномом многих организмов можно приобрести в химических компаниях.

Для изучения механизма транскрипции все мРНК определенной стадии развития помечают флуоресцентной меткой и распределяют их по поверхности пластин. Эти мРНК прикрепляются к соответствующим им ДНК, и их можно опознать по светящимся участкам. Поскольку положение каждой ДНК отдельного гена на пластинах известно заранее, компьютер определяет, какие гены транскрибируются на данной стадии развития.

Итак, с помощью этих и других технологий генетики начинают выяснять общие модели организации живого с функциональной и структурной стороны. Для обработки громадного количества информации появилась особая ветвь науки — *биоинформатика*. Ближайшие десятилетия обещают стать временем поистине великих открытий.

## Глава 13. ГЕНЕТИК В РОЛИ ДОКТОРА ФРАНКЕНШТЕЙНА

В глазах современной общественности генетики часто ассоциируются с образом героя романа Мэри Шелли «Франкенштейн», безумно увлеченного своей работой и создавшего ужасное чудовище. Генетиков обвиняют в том, что они во что бы то ни стало, невзирая на финансовые траты, стремятся приоткрыть завесу над тайнами жизни, создают вредные продукты и даже нарушают мировой порядок. Того и гляди, жители всемирной деревни, уподобившись своим собратьям из романа Шелли, вооружатся метафорическими вилами и пойдут на штурм замка науки, топча по дороге поля генетически модифицированных продуктов и выкрикивая лозунги протеста против «новой генетики».

### Контроль над исследованиями рекомбинантных ДНК

Споры о роли генетики начались задолго до современного расцвета геной инженерии. Еще в 1970-х годах не только ученое сообщество, но и широкая публика принялись обсуждать вопросы,

319

связанные с противоречивыми перспективами новых биологических технологий. В чем же заключался основной вопрос? Основной темой споров была рекомбинантная ДНК, которую называли также химерной ДНК. В лабораторных условиях стало возможным создавать искусственные ДНК, комбинируя между собой гены разных видов и получая такие сочетания, которые бы никогда не встретились в природе. Большинство искусственных ДНК синтезируются в научных целях. Это контролируемые эксперименты, на основе которых ученые стремятся получить новые сведения об изучаемых ими биологических системах. Однако в некоторых случаях исследователям просто любопытно «посмотреть, что получится». Часто получаются ожидаемые результаты, но порой происходит нечто неожиданное. И это вполне объяснимо с научной точки зрения: ведь мы никогда не можем заранее все знать и все предсказать. Поэтому ученые никогда не могут обещать, что полученные ими клетки с рекомбинантными ДНК будут абсолютно безопасными. Именно такая неуверенность и послужила отправной точкой для дискуссий по поводу опасностей современной генетики.

С такой проблемой столкнулись молекулярные биологи, изучавшие в 1970-х годах гены вирусов, вызывающих возникновение рака, и внедрявшие их в бактерии *E. coli*. При этом они руководствовались благими намерениями: изучить функции раковых генов на примере простых биологических систем. Но с помощью данной технологии можно было бы создать и вредные канцерогенные бактерии, заражающие людей. По мере развития технологии ученые все более приходили к мысли об опасном направ-

320

лении своей работы и задумывались о ее глобальных последствиях. В конце концов 11 известных молекулярных биологов опубликовали открытое письмо в престижных журналах «Nature» и «Science», призвав своих коллег наложить мораторий на определенные виды экспериментов и с большей осторожностью относиться к остальным опытам. В частности, они предлагали ввести запрет на эксперименты с генами устойчивости к

антибиотикам, генами токсинов и генами канцерогенных вирусов; призывали организовать дискуссию на эту тему; просили Национальный институт здоровья США (НИН) разработать правила и принципы проведения подобных экспериментов.

Для ученого сообщества это был шаг огромной важности: перед лицом неизвестной и в общем-то не вполне определенной опасности ученые осознанно воздерживались от проведения экспериментов. Подписавшиеся под этим письмом, по всей видимости, не ожидали, какой резонанс вызовет их заявление во всем мире.

Как только о письме стало известно средствами массовой информации, широкая публика восприняла потенциальную опасность, как вполне реальную. «Если бы эти эксперименты не были так опасны, — часто рассуждали люди со стороны, — то разве ученые стали бы их запрещать?» Однако технология получения рекомбинантных ДНК открыла совершенно новые направления исследований. Перспективы получения Нобелевской премии и огромных экономических выгод также смущали ученых. Ко времени проведения дискуссий многие из них уже стремились не столько обсудить возможные этические проблемы, сколько убедить публику в безо-

321

пасности своих работ. То, что начиналось как ответственный поступок, превратилось в нежелание допускать в свои планы непосвященных. И хотя многие противоречия к нашему времени уже удалось более или менее разрешить, да и накал страстей снизился, было бы полезно кратко напомнить о сути этих споров.

С 24 по 27 февраля 1975 года ряд известных во всем мире молекулярных биологов собрался в Асиломаре, близ города Монтерей в штате Калифорния. Некоторые из собравшихся заявили, что этические опасения преувеличены и потребовали продолжения важных исследований. Другие были обеспокоены возможными законодательными постановлениями или судебными преследованиями, если будет доказано, что исследования представляют опасность для здоровья. Многие же просто считали, что они попусту тратят время. На конференции было принято постановление продолжать исследования и заменить мораторий на ряд принципов, которых следует придерживаться при проведении экспериментов с различной степенью риска. Были высказаны следующие предложения:

- 1) увеличить число уровней безопасности для экспериментов, представляющих высокую степень потенциального риска;
- 2) использовать ослабленные разновидности генетически измененных микроорганизмов в специальных лабораторных условиях.

Главная трудность тогда (впрочем, как и сейчас) заключалась в том, чтобы оценить степень риска таких обстоятельств, о которых еще мало что известно.

322

Национальный институт здоровья, финансирующий большую долю биологических проектов, взял инициативу в свои руки и разработал ряд положений, предложив их для открытого обсуждения. Для определения правил проведения исследований был образован Комитет по рекомбинантной ДНК, состоявший из экспертов разных областей биологии, а также из представителей частных компаний, использующих новые технологии. Последующие дискуссии также разворачивались в основном вокруг возможных опасностей. И хотя от представителей промышленных компаний стоило ожидать того, что они будут ратовать за практически

свободное экспериментирование, многие из них проявили ответственность и высказались за регулирование исследований. Они тоже опасались возможных негативных последствий и судебных исков в случае нанесения ущерба с их стороны, а потому также предложили разработать основные принципы. Другие же ученые утверждали, что им не дают работать, хотя исследования в области рекомбинантной ДНК помогли бы решить такие глобальные проблемы, как голод и инфекционные болезни.

23 июня 1976 года Дональд Фредериксон, директор Национального института здоровья, утвердил ряд формальных правил исследований в области рекомбинантной ДНК, придерживаться которых должны были все, кто получает гранты от этого института. В них были определены четыре уровня *физической безопасности* исследований согласно оцененной степени их риска. Первый уровень — безвредные эксперименты с использованием стандартных биологических технологий. С каждым последующим уровнем количество ограничений и предос-

323

тережений возрастало настолько, что для экспериментов четвертого уровня — вроде тех, что показаны в фильме «Штамм Андромеды», — подходящих лабораторий не существовало вплоть до 1978 года. Кроме того, три штамма *E. coli* были распределены по трем уровням *биологической безопасности*. Стандартные лабораторные штаммы обозначили как ЕК1. Штаммы ЕК2 были определены как характеризующиеся преднамеренно вызванной мутацией, способные выжить вне лаборатории с вероятностью  $1 \times 10^{-8}$ . ЕК3 — те же штаммы, только совершенно не способные выжить в организмах животных и растений или вне лаборатории. Для того чтобы вырастить ослабленный штамм *E. coli*, в который можно было бы внедрить рекомбинантную ДНК, Рой Кер-тисс, член комитета при Национальном институте здоровья, разработал штамм хи-1776 (в честь 200-летия провозглашения независимости США), содержащий 15 отдельных блоков для нормального размножения. Роль, которую образованная публика может сыграть при решении вопросов, связанных с регулированием потенциально опасных научных исследований, прояснилась в ходе одного из обсуждений в Кембридже (штат Массачусетс). В тот день, когда были опубликованы правила проведения генетических экспериментов, мэр Кембриджа Альфред Велуччи открыл публичные слушания по поводу предложения построить специальную лабораторию по переносу генов животного вируса SV40 в *E. coli*. Это предложение выдвинул Марк Пташне, ученый Гарвардского университета. На этом слушании присутствовал один из авторов этой книги. В Кембридже, где располагаются Гарвардский университет и Массачусетский технологический институт, конечно же,

324

уже имелись многочисленные лаборатории, где проводились генетические эксперименты, но строительство нового здания требовало разрешения городского совета, и предложение Пташне, получившее широкую огласку, решили обсуждать на открытом заседании.

В течение двух с половиной часов перед представителями телевидения, радио и прессы, а также перед сотнями собравшихся выступали сторонники и противники строительства. Одни ученые приводили аргументы о необходимости строительства, утверждая, что такая лаборатория необычайно полезна для изучения рака, тогда как риск выведения опасных бактерий «крайне невелик». Другие ученые и представители общественности утверждали, что непредвиденные инциденты уже

неоднократно происходили в самых надежно защищенных лабораториях и что, если будут выведены опасные микроорганизмы, их уже нельзя будет остановить. Вопросы мэра и его советников показывали, что они хорошо подготовились к слушаниям и ознакомились с материалом. В заключение мэр потребовал наложить двухлетний мораторий на все исследования рекомбинантной ДНК, проводимые в Кембридже, но городской совет предложил создать Экспериментальный гражданский совет по пересмотру (CERB) в составе восьми членов, не принадлежащих к кругу ученых. В него вошли четыре мужчины и четыре женщины: врач, философ, агент по продаже горючего, инженер-проектировщик, клерк, медсестра, социальный работник и домохозяйка. Члены совета ознакомились с необходимыми специальными сведениями из молекулярной биологии и в январе 1977 года вынесли единогласное решение — одобрить строительство лаборатории.

Этот

325

комитет создал прецедент для последующих слушаний подобного рода по поводу исследований в области рекомбинантной ДНК. Данный случай показал, что обычные граждане вполне способны понять научные проблемы и вынести здравое решение, не препятствующее развитию науки и не представляющее опасности для общества.

В Великобритании вопрос о рекомбинантной ДНК был решен иным образом. Правительство учредило Консультативную группу по генетическим манипуляциям (Genetic Manipulation Advisory Group, GMAG), в состав которой вошли политики, ученые и представители профсоюзов. Все предлагаемые эксперименты в области рекомбинантной ДНК должны получить одобрение GMAG, принятое на основе современных данных. Основное отличие от американской практики состоит в отсутствии общественного обсуждения, в объединении в одном органе представителей правительства, частного сектора и ученых и в том, что решение может быть изменено в свете последующих научных открытий. В настоящее время как минимум семь стран Европы учредили комитеты по геной инженерии. Канадский Медицинский исследовательский совет придерживается постановлений Национального института здоровья, но уделяет особое внимание вирусам и клеточным культурам млекопитающих.

## Генетически модифицированные организмы

Вопросы общественного влияния на генетику и регулирования научных исследований в этой области, во многом не решены до сих пор. По мере совершенствования микробиологических технологий

326

и методов появляются все новые и новые поводы для беспокойства. В настоящее время речь уже идет не о том, чтобы добавить несколько новых генов лабораторным бактериям. В наше время вполне доступной стала технология создания в коммерческих целях *генетически модифицированных организмов*, то есть трансгенных растений и животных с заданными признаками. Многие трансгенные организмы до сих пор содержатся в лабораториях для тестирования, но некоторые уже выпущены на рынок. Трансгенные технологии стали очередным поводом для жарких споров, так как здесь сошлись интересы получения выгоды и сохранения окружающей среды и здоровья людей. Вопрос сводится к тому, насколько безопасно внедрять в организм чужую ДНК и насколько далеко можно предвидеть

результаты такого внедрения. Последние десять с лишним лет, в течение которых генетически модифицированные продукты использовались достаточно широко, доказали, что эти технологии не такие уж безвредные. Например, в некоторых случаях инсулин, полученный от трансгенных бактерий, приводил к неблагоприятным последствиям. Однако и особо опасных ситуаций еще не возникало. Национальный институт здоровья пересмотрел некоторые свои рекомендации, и теперь генетики могут пользоваться значительной свободой в своих экспериментах, хотя наиболее опасные из них по-прежнему находятся под контролем. Вопросы по поводу модифицированных организмов остаются, и стоит упомянуть хотя бы некоторые из них.

Первыми генетически модифицированными организмами были бактерии центров кристаллизации льда и помидоры сорта Flavtsaver, выведенные

327

еще в 1970-х годах. Бактерии предназначались для того, чтобы после распыления на растениях они образовывали центры кристаллизации льда; таким образом можно было бы немного повысить устойчивость сельскохозяйственных культур к холоду и увеличить период роста. Помидоры должны были созревать позднее обычного, чтобы дольше сохраняться на складе. Планировалось также уменьшение отходов из-за помятых и слишком мягких экземпляров. После шумных протестов общественности разведение этих организмов запретили.

Многие генетики восприняли шум вокруг модифицированных продуктов как своего рода бурю в стакане воды, и, действительно, за первыми протестами последовало несколько относительно спокойных лет. Но два события показали, что некоторые представители общественности настроены резко против внедрения достижений современной генетики в повседневную жизнь. Сначала в 1993 году некто по прозвищу Унабомбер (позже выяснилось, что его настоящее имя Теодор Качински) послал почтой бомбу ведущему американскому генетику Чарльзу Эпштейну в знак протеста против «новой генетики». Этот инцидент получил широкое освещение в прессе. Позже, в 1996 году, многие газеты и журналы обошли фотографии, на которых члены организации «Гринпис» протестуют против генетически модифицированных продуктов. Это было довольно серьезное, хорошо организованное мероприятие с сотнями участников на надувных лодках «Зодиак» и большими плакатами с надписью «Остановим генетическое загрязнение». Своей мишенью «гринписовцы» выбрали грузовые суда, доставлявшие трансгенную сою из Северной Америки в Европу. Для ванкуверских гене-

328

тиков (таких, как А. Гриффитс и Д. Сузуки, авторов этой книги) это событие стало поистине двойным потрясением, поскольку организация «Гринпис», поначалу борющаяся с китобойным промыслом и испытаниями ядерного оружия, зародилась именно в Ванкувере. Каким же ударом было узнать, что в разряд своих врагов она включила и «злых генетиков»! За последние несколько лет лихорадка протеста распространилась быстрыми темпами и охватила весь цивилизованный мир. Многочисленные демонстрации против генетически модифицированных продуктов стали обычным явлением; решительно настроенные члены радикальных группировок выражают свое гражданское неповиновение тем, что уничтожают трансгенные растения и даже пытаются разрушить фабрики по их производству и научные центры. Недавно вышел номер журнала

«Экономист», на обложке которого была изображена чудовищная картофелина «Франкенфуд», восклицающая: «Кто боится ГМ-пищи?» (ГМ — генетически модифицированный продукт). В то же время и надежды ученых на то, что с помощью генетически модифицированных продуктов удастся накормить бедные страны и решить проблему голода, также не сбылись. Об этом мы поговорим далее.

### Технологии в контексте

Одна из сторон возникшей проблемы — научное просвещение. Как шутят агенты по продаже недвижимости, три ключевых элемента, помогающих продать дом, — это его место, место и еще раз место. Точно так же и в научном просвещении основные

329

три момента — это контекст, контекст и еще раз контекст. Без знания контекста все новые открытия ученых подобны воздушным шарам — красивым, но ничего не значащим для остального человечества. Неприятие достижений современной генетики во многом коренится в том, что неизвестен контекст их применения, и поэтому мы должны для начала рассмотреть новые генетические технологии в свете технологии вообще.

Во всякой технологии есть свои положительные и отрицательные стороны. Многие согласятся с тем, что промышленная революция XIX века, основанная на научных достижениях в области физики и химии, повысила уровень жизни в индустриально развитых странах. Однако обратная сторона прогресса налицо. Например, промышленная революция подарила человечеству двигатель внутреннего сгорания, с помощью которого передвигаются автомобили и другие машины. Автомобиль люди любят за скорость, за то, что в нем легко перемещаться в удаленные места, но при этом он наносит большой ущерб окружающей среде и здоровью людей своими выхлопными газами, не говоря уже о том, что для производства автомобилей добывают в шахтах металлы, выкачивают из недр земли нефть; для строительства шоссе вырубают леса, уменьшая тем самым биологическое разнообразие. С развитием транспортной сети города растут и еще более уменьшают площадь нетронутых участков природы. Только в одной Канаде ежегодно около 16 тыс. смертей относят на счет загрязнения атмосферы транспортными средствами. К этому количеству нужно добавить тысячи тех, кто гибнет в автомобильных авариях. И эти смерти реальны, а не гипотетичны. Хотя

330

все трагические случаи близко затрагивают членов семьи погибших, общество относится к ним снисходительно и считает неизбежной платой за те блага, которые принес двигатель внутреннего сгорания.

Химическая промышленность тоже производит огромные загрязнения. Химическая революция прошлого века (проходившая под лозунгом «Химия даст нам лучшие вещи для большего комфорта») подарила нам пластмассы, синтетические красители и многие другие полезные материалы. Но она же стала причиной пищевых отравлений инсектицидами, дыр в озоновом слое, загрязнения водоемов, радиоактивных отходов и тысяч ядовитых отстойников по всему миру. Химическая промышленность несет ответственность не только за многие болезни людей, но и за гибель бесчисленных растений и животных в естественных экосистемах.

Генетически модифицированные организмы следует рассматривать в

таком же контексте. Конечно, никто не спорит с тем, что современные биотехнологии имеют свои отрицательные стороны с социальной, экологической и медицинской точек зрения, даже если до сих пор практически не было сообщений о заболеваниях, вызванных потреблением модифицированных продуктов. Но потенциальный вред любой технологии нужно рассматривать вместе с потенциальным благом от ее применения, и в этом отношении генетические технологии стоят вровень с другими технологиями.

Современные дискуссии по поводу применения генетических технологий следует вести с учетом опыта прошлого и использования в будущем любых технологий. Человечество уже достаточно ошибалось в прошлом, пора научиться осторожности. Таков ос-

331

новной принцип осторожности: при условии выбора тактики и при ограниченных возможностях предвидеть последствия, действовать так, чтобы причинить минимум вреда, и так, чтобы любой шаг был обратим. В любом случае не следует принимать важных решений, пока не будут тщательно рассмотрены все стороны проекта. Такая тактика основана на том, что в прошлом уже принимались безответственные решения об использовании новых технологий, не имеющих прецедентов, а возможность переносить гены из одного организма в другой действительно не имеет прецедентов. Когда обнаружилось, что ДДТ может убивать насекомых, то с помощью этого вещества надеялись навсегда покончить с вредителями. В 1948 году открывший его Пауль Мюллер получил Нобелевскую премию. И хотя генетики понимали, что отбор резистентных мутантов неизбежен, а экологи знали, что вредные насекомые представляют собой лишь небольшую часть всех насекомых, широкое применение инсектицида казалось вполне приемлемым способом контроля над извечными врагами полей. Никто и не предполагал, что ДДТ и другие химикаты распространятся в природе настолько, что войдут в пищевые цепи. Химикаты накапливаются в жировой ткани и вместе с пищей переходят в организм других животных. В процессе *биомагнификации* концентрация этих веществ увеличивается в тысячи и даже сотни тысяч раз, достигая критического уровня в скорлуповых железах птиц и молочных железах женщин. Этот феномен обнаружили только после того, как начали исчезать многие хищники. Никакие меры предосторожности не помогали предотвратить столь непредвиденную опасность. Не было возможности предвидеть послед-

332

ствия применения и хлорфторуглеродов, которые в первое время называли чудом современной химии. Эти вещества химически инертны и служат прекрасными переносчиками химических веществ в аэрозольных баллончиках. Никто не знал, что хлорфторуглероды будут накапливаться в верхних слоях атмосферы и свободные радикалы хлора начнут разрушать озоновый слой. Природа революционных технологий такова, что мы не можем предусмотреть всех последствий их использования.

### **Аргументы против генетически модифицированных продуктов**

В ходе споров по поводу генетически модифицированных продуктов был выдвинут ряд аргументов против их использования. Мы перечислим здесь

основные доводы противников, лежащие в основе их рассуждений. Мы не призываем принять ту или иную сторону, а всего лишь предлагаем внимательно подумать над этими аргументами, часть которых заслуживает серьезного рассмотрения.

### Непредсказуемость генетических изменений

Сторонники трансгенных исследований утверждают, что трансгенная ДНК — всего лишь ДНК, и генетики давно многое о ней знают, поэтому, казалось бы, и нет повода для беспокойства. Однако, как ведет себя ДНК, мы знаем на основании наблюдений и экспериментов, проводящихся *внутри* одного и того же вида. В ходе трансгенных исследований ДНК одного вида переносят в клетки другого вида, и было бы опасно рассуждать, что она бу-

333

дет вести себя точно так же, как и внутри одного вида. Чтобы осознать сложность этого вопроса, вспомните основное содержание гл. 11: весь геном функционирует как превосходно отрегулированный механизм, направляя развитие организма с одной стадии на другую. Ген никогда не проявляет своего действия отдельно, независимо от других генов. Он, скорее, функционирует как элемент всего генома. Опыты по традиционной селекции растений и животных показали, что изменения всего лишь нескольких генов способны оказать необычайно сильное воздействие на развитие целого организма. Большинство мутаций, с которыми имеют дело в традиционной селекции, *плейотропны*, то есть затрагивают несколько признаков и имеют множественный эффект. Они могут привести к разительным переменам во внешних признаках, хотя и не создают «монстров». Например, белокочанная, цветная, брюссельская капуста, брокколи и кольраби очень сильно различаются по внешнему виду, но все они представляют собой мутации одного и того же вида дикого растения, *Brassica oleracea*. Точно так же и все породы собак произошли посредством мутации одного и того же вида дикой собаки; при этих мутациях было затронуто всего несколько генов из многих тысяч. И хотя в результате отдельных мутаций часто появляются отличающиеся друг от друга организмы, в целом такие мутации редко приводят к появлению уродств или «монстров».

Однако отрезок чужой ДНК, помещенный в новую клетку, находится в совершенно новом для себя окружении. Нельзя до конца представить, какие функции он будет выполнять, хотя, конечно же, об этом можно судить на основании наших зна-

334

ний в области биологии клетки. Это все равно что пригласить Мика Джаггера из «Роллинг стоунз» в симфонический оркестр нью-йоркской филармонии. Хороший дирижер (биолог в нашем случае) прекрасно представляет, как звучит рок-гитара и как ее стиль можно вписать в музыку оркестра, но до конца быть уверенным в том, что ее звук вольется в звучание оркестра, дирижер не может, пока не приступит к настоящей репетиции. Проблема трансгенных исследований заключается в том, что потенциальную выгоду от манипуляций с ДНК можно предсказать на основе современных знаний о генах, но все потенциальные негативные последствия предсказать гораздо труднее, если вообще возможно.

За годы развития генной инженерии в различные геномы было перенесено довольно много чужих генов, и при этом не было создано особых «монстров». Первым трансгенным животным стала мышь с

крысиным геном гормона роста. Как и ожидалось, она выросла значительно больше своих братьев и сестер (и выглядела при этом скорее как крыса), но проблем со здоровьем у нее не наблюдалось. Сегодня генетики уже привыкли использовать в своих экспериментах трансгенных животных. Гены светлячка были перенесены растениям, которые светились в темноте; точно так же гены медузы можно перенести мышам, чтобы они также светились в темноте. Гены бактерий пересаживали плодовым мушкам и растениям, после чего в местах экспрессии трансгена ткань приобретала голубой цвет. Такие генотипы были получены в результате преднамеренных и контролируемых экспериментов. Часто требуемые гены долго обрабатывают, чтобы приспособить их к геному нового хозяина.

335

Селекционеры растений также вырастили много гибридов, которые никогда бы не встретились в природе. Например, тритикале представляет собой созданный человеком гибрид пшеницы и ржи, которые принадлежат к разным биологическим родам. Казалось бы, при скрещивании столь далеких биологических систем имелись все возможности для проявления самых негативных последствий, но тритикале показало себя довольно ценной пищевой культурой. При этом мутант не разрушил естественную экосистему. Накопленный опыт позволяет приступить к дальнейшим экспериментам, и при последующих исследованиях всегда будет полезно учитывать контекст предыдущих испытаний.

И, наконец, секвенирование генома человека и других организмов показало, что этот геном содержит множество генов других организмов (таких, как бактерии); они были включены в наши ДНК неизвестным пока образом, скорее всего, были привнесены вирусами. Такое явление называется *горизонтальной передачей*, в отличие от обычной *вертикальной передачи* генов от родителей потомству. Поэтому все мы являемся в каком-то смысле естественными трансгенными организмами.

### **Влияние генетически модифицированных продуктов на здоровье**

Организмы, которые мы используем в пищу, представляют собой смесь органических компонентов, одни из которых полезны, а другие опасны для здоровья. Исследования в области диетологии и физиологии питания регулярно обнаруживают новые полезные свойства питательных веществ. Танины в красном вине и каротины в помидорах положитель-

336

ным образом воздействуют на сердечно-сосудистую систему и предотвращают развитие рака. В то же время многие питательные вещества обладают и негативным воздействием. Некоторые из них даже являются канцерогенами, например некоторые вещества, содержащиеся в черном перце и на поверхности жареных продуктов. Многие люди страдают аллергией на те или иные виды пищи. В любом случае страх перед генетически модифицированными продуктами заключается в том, что они могут содержать вещества, влияние которых на организм человека еще не изучено, в частности, чужеродные белки могут стать причиной новых видов аллергии. В 2001 году независимая научная комиссия сделала доклад о «средней вероятности» того, что белок Сгу9С в генетически модифицированной кукурузе «Старлинк» стал аллергеном для человека. Многие американские учреждения, такие как Департамент сельского

хозяйства, пытаются изъять кукурузу «Старлинк» из продуктов, предназначенных для питания людей, но при этом предполагают, что мокрый помол кукурузы удаляет все белки этой кукурузы из переработанных продуктов питания.

Некоторые виды зерновых, такие, как кукуруза, были генетически модифицированы с внедрением гена бактерий *Bacillus thuringiensis* (*Bt*), которые вырабатывают токсин, убивающий насекомых-вредителей этих растений. Возможное влияние на человека пищи, содержащей белок *Bt*, пока не изучено, но эти продукты уже появились на рынке. В докладе, представленном известными учеными из американской Национальной академии наук, говорится, что пока не было получено доказательств вредного воздействия генетически модифицирован-

337

ных продуктов на организм человека, хотя достаточно времени, чтобы изучить их воздействие. Мимоходом отметим иронию в поведении крупнейших поставщиков картофеля Канады и США для системы «фаст фуд». Давно было документально подтверждено, что пища «фаст фуд» из-за высокого содержания жиров и холестерина вредна для здоровья, но производители поспешили прекратить поставки трансгенного картофеля именно на том основании, что он якобы «негативно сказывается на здоровье».

### Возможный экологический урон

Сельскохозяйственные растения выращиваются на полях, где генетически модифицированные организмы имеют много возможностей вступить в контакт с другими организмами и где такие векторы, как вирусы, могут перенести свои гены другим растениям. Однако наряду с этим огромные площади пахотных земель в мире засажены специально выведенными видами, чуждыми для местной экосистемы, так что уже имеются все основания для такого рода распространения генов. Так называемые виды-колонисты послужили причиной значительных экологических кризисов.

Растения, содержащие гены токсинов против насекомых, таких как гены *Bt*, будут, несомненно, действовать как средство отбора, убивающее огромное количество насекомых на больших полях, поэтому вскоре появятся насекомые, устойчивые к таким токсинам. Это приведет к непредвиденным экологическим последствиям. В одном исследовании отмечалось, что пыльца, содержащая токсин *Bt*, убивает бабочек-монархов, но последующие иссле-

338

дования показали, что в диких условиях это не представляет угрозы. Любая угроза токсинов меркнет перед тем воздействием, которое оказывает уничтожение естественной среды обитания многих видов. Все приведенные рассуждения вовсе не означают, что мы должны принимать во внимание возможный экологический урон от генетически модифицированных организмов. Напротив, мы обязаны постараться устранить все угрозы, исходящие от человеческой деятельности. Отметим, что угроза выведения устойчивых насекомых не ограничена растениями с геном *Bt*. Любые поля, опрыскиваемые инсектицидами, — это идеальная среда для выведения устойчивых разновидностей.

### Усиление власти и рост прибыли транснациональных

## корпораций

Трансгенная биология — дорогая отрасль науки, поэтому проведение исследований зависит от финансирования корпорациями, которые заинтересованы в возможной выгоде от внедрения новых технологий. В связи с этим трансгенная биология развивается прежде всего как средство увеличить доходы корпораций, а не как способ помочь бедным и нуждающимся. Неудивительно, что многие воспринимают современные генетические технологии как источник «генетического загрязнения», а генную инженерию — как «непредсказуемое, неконтролируемое, ненужное и нежелательное» направление науки (судя по словам представителей «Гринпис»).

Здесь полезно вспомнить, что ученые, как мы говорили в гл. 1, подразделяются на немногих академических ученых, то есть теоретиков, занимающихся фундаментальными исследованиями, и на

339

огромное количество практиков, состоящих на службе у государства и крупных компаний. Стремление теоретиков получить новые знания и с их помощью улучшить состояние общества часто противоречит устремлениям компаний и тех ученых, которые состоят у них на службе. Главная цель корпораций — получить прибыль при помощи новых достижений. Это не значит, что академические ученые обязательно «хорошие», а компании «плохие». Однако в целом верно то, что теоретики в своих исследованиях продвигаются крайне медленно и с огромной осторожностью делают общие выводы, тогда как коммерческие организации находятся под постоянным давлением инвесторов, требующих регулярной отдачи средств. Такое фундаментальное противостояние важно учитывать при рассмотрении проблемы генетически модифицированных организмов. Оно оборачивается противостоянием между технологией, которая, как правило, этически нейтральна, и применением технологии, которая может быть весьма сомнительной с нравственной точки зрения.

Некоторые корпорации добиваются глобального доминирования в своей отрасли. Например, Марк Лаппе и Бритт Бейли сообщили (по общественному альтернативному радио в США) о своем опыте работы с производителями сои и о том, как корпорация «Монсанто»<sup>1</sup> пытается контролировать этот рынок. «Монсанто» перенесла в сою ген устойчивости к гербициду глифосфату, который продается под торговым названием «Раундап» (Roundup). Цель «Монсанто» — сделать так, чтобы фермеры использовали их гербицид как можно шире и, следовательно, были вынуждены приобретать их сорта сои. К 1999 году корпорация уже контролировала две

340

трети американского рынка. Корпорации «Монсанто» официально принадлежат семена этих сортов, и фермеры должны закупать их каждый год, а не сохранять часть семян для посева, как это бывает при традиционном способе ведения сельского хозяйства. Сохранение семян будет считаться присвоением чужой марки и преследоваться по закону. Лаппе и Бейли в своем расследовании получили неоспоримые доказательства определенного жульничества, встретившись с жестоким сопротивлением со стороны «Монсанто». Тем временем продолжают выращиваться сорта сои — основного источника белка в мире — с белками, функция которых до конца не изучена. Кроме того, в сое, по всей

видимости, изменен уровень фитоэстрогенов — растительных аналогов гормонов млекопитающих, и еще не известно, к каким последствиям это может привести. Люди потребляют все больше продуктов из сои, обработанной химикатом «Раундап», а возможные последствия его применения также неизвестны. Отметим, что эта проблема не сводится исключительно к использованию ГМ-продуктов. На протяжении XX века очень широко применялись разнообразные гербициды. Влияние их на человеческий организм тоже до конца неизвестно, но проблема регулирования их использования — это иная проблема, нежели распространение ГМ-растений.

Действия крупных корпораций зачастую можно охарактеризовать как непосредственно «злодейские». Противники генной инженерии выдвигают тезис, что промышленность использует достижения генетики, как и другие технологии, в целях получения конкурентного преимущества и обогащения. Сельскохозяйственные компании, например, специально

341

разработали сорта растений с особыми генами, так называемыми терминаторами, которые делают семена бесплодными, и потому фермеры вынуждены ежегодно покупать новые семена. Изначально этим генам предполагалось найти достойное применение — сохранять гены внутри одной популяции и не позволять им перейти в другую. Здесь мы затрагиваем вопрос патентования. С одной стороны, патентование генетических технологий ничем особенно не отличается от других видов регистрации торговых марок, и фермеры сталкиваются с трудностями, естественными для системы патентования рыночных идей вообще. С другой стороны, генетические технологии дают настолько большие преимущества (и способны причинить такой же ущерб), что ставят очень серьезные экономические и этические вопросы. Возможно, развитое сельское хозяйство США способно позволить себе приобретать семена с терминирующими генами, продавая продукты с надбавкой, незначительной для богатого американского общества, но как быть с бедным населением развивающихся стран, которое и без того часто находится на грани голода?

Если нравственность вообще хоть что-то значит в современном обществе, то можно ли позволить промышленности богатеть за счет общества? Наверное, споры в области применения биотехнологий должны перейти на более широкий уровень дискуссий о роли науки и технологий в современном обществе. Должны ли современные технологии использоваться на благо всего общества или только для обогащения отдельных его членов? Дойдет ли общество до того порога, при котором оно больше не будет терпеть нарушения общечеловеческих прав и

342

злоупотребления какими бы то ни было технологиями?

В последнее время вопрос о прибыли корпораций стал несколько двусмысленным. Ругать корпорации легко, но они инвестируют развитие промышленности и дают работу многим рядовым людям. Здесь следует рассматривать нашу современную экономическую систему как единое целое. Представители неоклассической экономики ратуют за то, что Адам Смит называл «невидимой рукой рынка». Они настаивают на том, что если позволить технологиям и предприятиям развиваться совершенно свободно, то в конечном счете те принесут пользу и всем людям. Однако опыт последних 200 лет заставляет отнестись к таким взглядам по крайней мере скептически<sup>2</sup>. Возможно, здесь мы имеем дело с такой ситуацией, когда, как

однажды мудро сказал персонаж мультфильмов Пого, «мы встретили врага, а он нас».

### Неестественность ДНК-технологий (ученые в роли «богов»)

Трансгенную модификацию иногда обвиняют в неестественности. И это действительно так, но в таком случае неестественными можно назвать любые технологии, разработанные человечеством за последние несколько тысяч лет. Овцы, коровы, свиньи, куры — все они были модифицированы для удовлетворения тех или иных потребностей человека. Пищу, которую мы едим, и одежда, которую мы носим, делают из растений, генетически модифицированных традиционным образом. Трансгенное растение не более ненатурально, чем те мутантные

343

формы растений и животных, что давно используются во всем мире; и хотя одни в этом находят утешение и даже оправдание своим доводам, другие ужасаются при одной мысли об этом. Генная терапия в принципе не более неестественна, чем лекарственная терапия или хирургическое вмешательство.

### Этические аспекты клонирования

Клонирование животных, хотя и не имеет непосредственного отношения к трансгенным технологиям, также ставит подобные этические вопросы. Прежде всего это касается млекопитающих. Известно давно о клонировании таких животных, как лягушки, но появление на свет овечки Долли, клонированной от овцы, которая не была ее матерью, вызывает жаркие споры. Вслед за этим последовали сообщения о клонировании других сельскохозяйственных животных, и посыпались обвинения в адрес генетиков, сыгравших роль доктора Франкенштейна или даже самого Бога, вмешавшись в естественный порядок размножения. Все это подтолкнуло к спорам о клонировании человека, вызывающем у многих крайне отрицательную реакцию.

Само слово «клонирование» приобрело несколько иной оттенок. Изначально клоном называлась группа идентичных организмов, произошедших от одного предка путем бесполого размножения, например культура бактерий, произошедших от одной клетки путем деления. (Заметим, что в последнее время клоном все чаще называют отдельного представителя такой группы, хотя раньше такое употребление считалось технически неправильным.)

344

#### Клонирование ДНК

*Клонирование ДНК*, как было сказано в гл. 12, представляет собой метод генной инженерии, когда берут вектор и вставляют в него отдельный кусок ДНК, после чего вектор проникает в клетки, производящие копии этой ДНК. Однако когда биологи говорят о клонировании таких организмов, как овца или человек, они подразумевают другой процесс: из оплодотворенной зиготы удаляется ядро, которое заменяется ядром соматической клетки другого индивида. В удаленном ядре содержались хромосомы от матери и отца, тогда как перенесенное ядро содержит хромосомы одного индивида, донора, поэтому тот организм, который разовьется из этой зиготы, должен быть генетически идентичен донору. Впервые метод клонирования применили в исследованиях на лягушках и жабах для проверки некоторых

гипотез о развитии эмбриона. Формирование идентичных близнецов (двойняшек, тройняшек и т. д.) представляет собой нечто вроде естественного клонирования человека. Идентичные близнецы происходят от случайного разделения зиготы на две клетки и более, которые затем развиваются в генетически идентичные организмы.

Овечка Долли развилась из ядра, взятого из клетки молочной железы женской особи. (Свое имя Долли получила по имени певицы в стиле кантри — пышногрудой Долли Партон.) Этой клетке позволили делиться до той поры, пока она не подошла к такой стадии клеточного цикла, когда ее ядро можно было ввести в зиготу.

Тот же метод успешно применили при клонировании и других млекопитающих. В 2001 году некоторые лаборатории сообщили об успешном клонировании людей, но получившиеся эмбрионы якобы

345

были разрушены на самых ранних стадиях развития. (Однако ни в каких серьезных изданиях результаты этих экспериментов описаны не были.)

Какие могут быть возражения против клонирования человека? Один из аргументов касается плохого здоровья Долли, но, по всей видимости, сообщения о ее болезнях были несколько преувеличенными; однако если это и правда, то улучшенные технологии позволят устранять все возможные дефекты. (В 2003 году стало известно о гибели Долли. — *Ред.*)

Приведем основные возражения этического плана против клонирования человека. Во-первых, ядро нормальной зиготы должно быть разрушено, а ведь эта зигота могла развиться до человека. Во-вторых, Долли удалось создать только после многих попыток, в результате которых возникали ненормальные индивиды, и их пришлось уничтожить. В-третьих, среди общественности распространено мнение, что при помощи клонирования можно создавать армии рабочих, солдат или любых других видов служащих, в зависимости от прихоти правительства или частной компании. В-четвертых, клонируя человека, генетики берут на себя роль Бога и вмешиваются в естественный процесс репродукции человека. В-пятых, существует определенный страх перед клонированными индивидами, которых могут дискриминировать в силу их необычного появления на свет. И, наконец, существует страх, что клонирование могут использовать в целях евгеники, для создания группы людей с определенным генотипом, а ведь всем известно, как в 1930—1940-х годах нацисты пытались вывести господствующую расу (евгеника обсуждается в гл. 15).

346

Как всегда, важно отличать технологию от неэтичного использования этой технологии, хотя в данном случае к опасениям следует относиться серьезно. Перспектива создания общества клонов, каким оно описано в романе Олдоса Хаксли «О дивный новый мир!», для большинства людей отвратительна. И благодаря такой отрицательной реакции клонирование вряд ли получит большое распространение. Много в повседневной жизни человека зависит от любви и внимания к близким нам людям, и дети как раз проявление такой любви. Поэтому, как нам кажется, клонирование станет уделом небольшого числа богачей с необычными фантазиями. В то же время было много примеров того, как новые технологии, ставшие доступными, пробуждали в некоторых желание тут же применить их на практике. Возможность клонировать людей и управлять их генами сможет стать вполне реальной силой, направляющей человечество к осуществлению антиутопии Хаксли.

В наше же время основная практическая перспектива клонирования человечества заключается не в клонировании всего человека, а в *терапевтическом клонировании*. Клонированные клетки могут стать источником клеток для корректирующей генной терапии. Можно будет также клонировать поврежденные органы, например вырастить новое сердце или новую почку. Такие клетки или органы, конечно, будут генетически идентичными организму пациента и не отторгнутся иммунной системой, и в этом их преимущество. Данное направление клонирования зависит от *стволовых*, то есть эмбриональных, клеток, которые еще не специализировались. Стволовые клетки можно получить также из неко-

347

торых участков взрослого организма, хотя более простой и эффективный (но этически более сомнительный) способ получения — взять из разрушенного эмбриона. Для получения эмбриона ядро клетки донора переносят в оплодотворенную зиготу. При обычном развитии такой зиготы получится организм, который будет идентичен донору (клон). Однако можно разрушить развивающийся эмбрион и получить стволовые клетки. В США эксперименты над стволовыми клетками строго регламентированы законодательством, но в Европе законы не столь суровы.

Генетические технологии в применении к человеку породили весьма любопытные, далекие от решения вопросы. В последнее время допустимыми стали некоторые вмешательства в репродуктивную систему и в геном человека — амниоцентез, оплодотворение в пробирке, соматическая генная терапия и даже суррогатное материнство. По поводу других процедур, таких как клонирование, однозначного мнения не существует, и к тому же нам еще только предстоит в полной мере оценить социальное воздействие таких технологий, как соматическая генная терапия.

### Ответственность ученых

Современные генетические технологии способны причинить человечеству заметный вред, и поэтому общество должно постоянно быть начеку. В наши цели не входит защита генетических технологий или их осуждение. Мы хотим всего лишь сказать, что о технологиях нужно судить в плане

348

развития науки вообще. Предыдущий опыт человечества показывает, что к новым достижениям следует относиться к осторожностью и внедрять их постепенно, учитывая все возможные последствия. При этом оценивать и подвергать проверке нужно *все*, без исключения, технологии, в том числе и те, что представляют угрозу, куда большую, чем все биотехнологии, вместе взятые. Например, новые химические вещества синтезируются гораздо быстрее, чем их успевают испытать на практике. Для рядовых членов общества важно установить контроль над технологиями и получить образование, достаточное для здравомыслящей оценки возможной выгоды и предполагаемого ущерба от них. К сожалению, история учит, что для многих людей это нелегкая задача.

Какова же ответственность ученых перед рядовыми налогоплательщиками, которые не только предоставляют средства для дальнейших научных исследований, но и получают определенные блага от развития науки? Хотя сторонники развития ДНК-технологий быстро находят оправдания своей работы в том, что она предоставит лекарства от

рака, наследственных болезней, избавит от загрязнения окружающей среды, голода и перенаселения, многие из них не столь охотно допускают вмешательство общественности или контроль со стороны государства. Недавно в Кембридже прошли дискуссии по поводу тех принципов, которыми Национальный институт здоровья призвал исследователей руководствоваться в их работе. Как заметил член городского совета Кембриджа Дэвид Клем, «принцип должен заключаться в том, чтобы организация, способствующая исследованиям, не навязывала в то же

349

время свои правила». Многие из согласившихся с этим утверждением признают и то, что ученые предвзято относятся к своей работе, к перспективе продвижения по службе и получения премий, а потому не могут критически оценить свои исследования и объективно сказать, какой возможный вред они представляют для общества. Некоторые ученые даже сами признаются, что современная иерархичная система научного сообщества оказывает большое давление на критиков существующего порядка.

Преданные своему делу исследователи, разумеется, хотят, чтобы в их работе не было никаких препятствий. Потенциальная выгода от новых достижений в области трансгенных технологий огромна. Практически любое открытие привлекает внимание научного сообщества, и первопроходцам в исследованиях рекомбинантной ДНК регулярно присуждается Нобелевская премия.

Возможности кажутся безграничными. Отсюда и неприязнь ученых к любым помехам, в том числе и к общественному обсуждению их работ, когда на кон поставлены слава, известность и польза для человечества.

Молодые ученые, от которых зависит будущее генетики, должны научиться говорить с широкой публикой, задумываться о социальных и нравственных последствиях своей работы. К сожалению, еще в самом начале своей карьеры они вынуждены выбирать узкую специализацию, чтобы не отстать от быстрого накопления знаний в той или иной области, а это мешает оценить общие перспективы генетики. За быстрое продвижение в своей области науки они платят ограниченным кругозором, тогда

350

как продукты их исследований распространяются во всем обществе.

Генетикам, которые традиционно гордились тем, что их исследования лишены коммерческого интереса и проводятся исключительно из любви к знаниям, печально смотреть на то, как в современные научные разработки вкладывается все больше и больше средств. Многие ведущие специалисты переходят на службу в частные исследовательские компании, и если раньше они зависели от общественного и государственного финансирования, то сейчас направляют свои интересы в те сферы, где выгода будет максимальной лично для них.

Нужно ли их останавливать? И если нужно, то не замедлит ли это развитие науки?

Некоторые известные ученые подвергли резкой критике высокомерие и надменность специалистов в области молекулярных технологий и осудили стремление получить максимум выгоды от их использования.

Несмотря на все благие намерения (лечение рака, избавление от загрязнений и других бед) история науки учит тому, что надежды на будущее часто не имели ничего общего с тем, что происходило на самом деле. Как на заре развития ДНК-технологий писал Филип Абельсон,

редактор журнала «Science»:

У генетиков появятся высокие мечты о применении своих открытий. На практике же возможность применять эти открытия, как и в случае с ядерной энергией, перейдет в руки других людей.

351

### Геномика и здравоохранение

По мере развития геномики помимо проблемы генетически модифицированных продуктов возникают и иные вопросы, касающиеся здравоохранения. В настоящее время постоянно распознаются все новые и новые гены в ДНК человека, и становится возможным использовать маркеры, оповещающие о предрасположенности к тому или иному заболеванию. Вопрос заключается в том, до какой степени можно использовать эту генетическую информацию. В системах здравоохранения, построенных по образцу систем стран Европейского Сообщества, где каждый получает медицинскую помощь в соответствии со своими потребностями, подробное генетическое картирование может оказаться весьма полезным. Если знать, что человек расположен к тому или иному заболеванию, то можно провести ряд профилактических мер или облегчить протекание болезни, распознанной на ранней стадии. Но в других системах здравоохранения (вроде той, что принята в США), где каждый должен заключать частный страховой договор с компанией, основной целью которой является получение прибыли, существует опасность дискриминации людей по их геному. Эта проблема касается прежде всего не генетики, а общественно-политического использования генетической информации.

## Глава 14. ИСТОЧНИК ПЕРЕМЕН: МУТАЦИИ

На протяжении всей истории человечества рождение человека или животного с необычным внешним видом пробуждало страхи, почтение или благоговейный ужас. В мифологиях многих культур говорится о фантастических существах, созданных по прихоти богов или появившихся в силу особого сочетания природных стихий. На самом деле это были люди и животные с аномалиями развития или с искажениями наследственной информации; такие организмы называются *мутантами*, а искажение наследственной информации — *мутацией*. (Мутацией называется также явление, приведшее к такому искажению.) Обычно под мутацией подразумевают небольшие изменения в последовательностях нуклеотидных пар ДНК; более крупные повреждения хромосом называются *хромосомными абберациями*. Поняв механизм мутаций, люди хотят научиться в какой-то степени контролировать их, но в последнее время в окружающей среде под воздействием человека появились новые факторы, вызывающие мутации, в первую очередь радиоактивные и химические вещества, влияние которых мы начинаем осознавать только сейчас.

В жутких фантастических фильмах и рассказах обычно показаны вредные мутации, и складывается

353

впечатление, что все мутации вредны. В определенном смысле это действительно так. В сложном организме, который получает инструкции для своего развития от многих тысяч генов, случайное изменение в структуре одного из них будет скорее всего вредным. Но мутации в то же время служат и основой изменчивости, от которой зависит естественный отбор. Без мутаций в широком смысле слова не было бы эволюции. Большинство мутаций не оказывают никакого или почти никакого воздействия на организм, но организмы живут в постоянно меняющейся среде обитания, и при случае мутации могут оказаться полезными. Во всех естественных популяциях имеется несколько аллелей одного гена, и некоторые популяции выживают только потому, что один аллель оказывается полезным в одной ситуации, а другой — в иной. (Классический пример — земляные улитки в Англии, которые имеют несколько аллелей, ответственных за цвет и рисунок раковины и служащих средством приспособления к окружающей среде в разные времена года.) Известны человеческие белки с несколькими аллельными формами. Поэтому в естественной популяции не существует так называемых диких, или нормальных, аллелей. Если взять для примера людей, то в Швеции, например, много блондинов, и это нормальный фенотип для Швеции, тогда как для Италии и Японии это исключение из нормы. Для лабораторных организмов дикие аллели определяются произвольно.

Мутации происходят спонтанно и непредсказуемо как в соматических, так и в половых клетках растения или животного. Мутации в половых или зародышевых клетках передаются потомству. Соматические мутации передаются дочерним клеткам

354

изначально мутировавшей клетки; чаще всего они служат причиной рака.

### Частота мутаций

Мутации всегда происходят естественно, случайно и без очевидной

причины. Мы не можем заранее предсказать, какая именно мутация произойдет и где, поэтому при их изучении применяют статистические методы. *Частотой мутаций* называется число вероятных мутаций, каким клетка может подвергнуться за весь срок своей жизни. Частота спонтанных мутаций повышается при воздействии на организм радиоактивных и некоторых химических веществ, называемых *мутагенами*. Поскольку мутации в соматических клетках приводят к раку, то мутагены являются одновременно и потенциальными канцерогенами.

Определить частоту мутаций некоторых клеток, таких как бактерии и другие микроорганизмы, довольно легко. Она колеблется в пределах от  $10^{-6}$  до  $10^{-8}$ . Это значит, что отдельный ген может мутировать в только в одной клетке на миллион или на сто миллионов клеток одного поколения. Измерять частоту мутаций в сложных диплоидных организмах труднее. Во-первых, изменения фенотипа могут соответствовать мутациям в ряде генов, особенно если это сложный организм. Во-вторых, сложные организмы, вроде человеческого, подвергаются изменениям на протяжении своего развития, и ненормальный фенотип может появиться в результате ненормального развития, а не мутации. Например, к отсутствию конечностей у ребенка могут привести не только мутации, но и некоторые лекарствен-

355

ные препараты, принимаемые во время беременности. В-третьих, если организм гомозиготен по аллелю дикого типа, то для проявления гомозиготного рецессивного фенотипа потребуются две идентичные мутации.

Один из самых простых способов изучения мутации — наблюдение за превращениями доминантного аллеля в рецессивный при скрещивании растений или животных с генотипом *AA* и *aa*. Все последующее поколение будет гетерозиготным с доминантным фенотипом; если же наблюдается рецессивный фенотип, то это следствие мутации в половых клетках родителя *АЛ*. Проблема заключается в том, что мутации происходят довольно редко, и для их изучения потребовалось бы исследовать неимоверное количество животных, таких как лабораторные мыши, не говоря уже о людях, для которых этот способ становится практически невозможным. Генетик Льюис Дж. Стэдлер изучал мутации кукурузы на примере нескольких генов, определяющих фенотип зерна, так что о мутациях можно было быстро догадаться, посмотрев на зерна в початке. Исследовав несколько миллионов зерен, он обнаружил, что большинство спонтанных мутаций происходит с крайне редкой частотой: приблизительно один случай на  $10^6$  гамет. Несколько отдельных генных локусов обладали частотой мутации, равной  $10^{-4}$ , что больше обычного показателя для бактерий.

Уильям Рассел и его коллеги изучали мутации мышей в одной из самых больших лабораторий по исследованию мышей, расположенной в городе Ок-Ридж (штат Теннесси). Как и Стэдлер, они искали редкие рецессивные черты среди особей, полученных от скрещивания гомозигот *AA BB CC DD PP SS SeSe* х

356

х *aa bb cc dd pp ss sese* (буквами обозначены гены, затрагивающие фенотип мышей). Из 288 616 мышей было отобрано только 17 с мутациями по всем локусам, что составляет приблизительно 0,006%. Предположительная частота мутации по локусу колеблется от  $1 \times 10^{-7}$  до  $3 \times$

$10^{-7}$  на одну гамету, что опять-таки сравнимо с частотой мутаций бактерий.

### Мутации у людей

Частоту мутаций у людей можно определить при помощи родословных, в которых проявляются доминантные черты. Дефект, неожиданно появившийся у одного представителя поколения и переданный потомству, должен быть результатом мутации. Хорошо известный случай доминантного фенотипа — карликовая ахондроплазия, нашедшая отображение еще в древних рисунках и статуях. Аллель ахондроплазии обладает высокой *пенетрантностью*, то есть все, у кого он имеется, демонстрируют мутантный фенотип. Из 94 075 детей, родившихся в одной из больниц Копенгагена, ахондроплазия наблюдалась у 8 детей от нормальных родителей. Это приблизительно одно на 12 тыс. рождений. Поскольку у каждого ребенка по два гена, из которых мутировать мог каждый, частота мутации аллеля равна одному на 24 тыс., или  $4 \times 10^{-5}$ . При исследовании ретинобластомы, которая характеризуется образованием опухоли на сетчатке глаза, от нормальных родителей родилось 49 больных детей на 1 054 985 обследованных. Таким образом, частота мутации ретинобластомы равна приблизительно 1,8 на 100 тыс. гамет. Частоты этих мутаций кажутся довольно высокими по сравнению с частотами мутаций других

357

организмов, но это означает, что некоторые мутации — следствие изменения нескольких генов, и тогда общий показатель равен сумме частот мутаций этих генов.

Среди рецессивных генов легче всего обнаружить мутацию гена, сцепленного с полом. Зная фенотип мужских предков по обеим линиям родословной, можно определить генотип двух X-хромосом женщины. Если у нее рождается сын с дефектным признаком, сцепленным с X-хромосомой, то это будет результатом мутации. Наиболее известный пример мутации — гемофилия, затронувшая несколько семей европейских монархов. Мутация произошла либо в одной из гамет родителей королевы Виктории (1819—1901), либо в одной из ее клеток во время развития. Ее потомки перенесли эту мутацию в родословные монархов России и Испании. Царевич Алексей, единственный сын царя Николая II, болел гемофилией. Желая облегчить страдания своего сына, царица Александра обращалась за помощью к разного рода прорицателям и целителям и в конце концов попала под влияние Распутина.

### Излучение

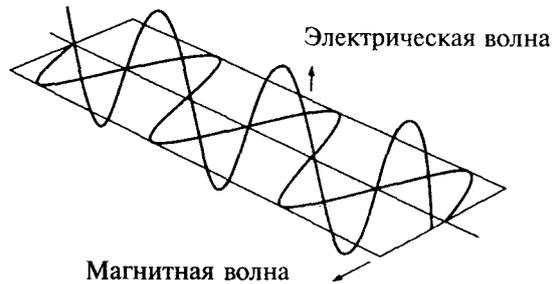
Спонтанные мутации довольно редки. Частоту мутаций увеличивают мутагены. К самым мощным мутагенам относятся некоторые виды излучений. В 1927 году Герман Мюллер, экспериментировавший с дрозофилой, и Л. Дж. Стэдлер, экспериментировавший с кукурузой, независимо друг от друга обнаружили, что если подвергнуть организмы действию излучения, то частота мутаций увеличится.

358

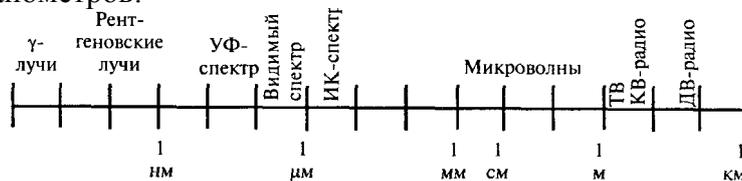
Мюллер разработал метод обнаружения новых рецессивных летальных мутаций, сцепленных с полом, то есть мутаций на X-хромосоме, которые детально для имеющей такую X-хромосому зиготы. Свой метод он использовал для определения мутагенного воздействия излучения.

Следует несколько слов сказать о различных видах излучения. Самый

известный вид — электромагнитное, к которому причисляют и обычный свет. Это излучение состоит из небольших частичек энергии (фотонов), которые ведут себя как одновременно движущиеся электрическая и магнитная волны:



Каждая волна обладает определенной длиной; чем короче длина волны, тем больше энергия излучения. Электромагнитный спектр включает в себя видимый свет с длиной волн приблизительно от 400 (фиолетовый) до 800 (красный) нанометров:



359

Ультрафиолетовый свет обладает несколько меньшей, а инфракрасный — большей длиной волны. Инфракрасные волны и микроволны могут нагревать вещество, как, например, в микроволновых печах и тепловых лампах. Теле- и радиосигналы переносятся электромагнитными волнами с еще большей длиной волны. Они обладают достаточной энергией, чтобы заставлять электроны двигаться по электронным схемам наших теле- и радиоприемников.

Видимый свет имеет достаточно энергии, поглощаемой электронами разного рода молекул. Мы видим свет, потому что определенные пигменты в наших глазах воспринимают электромагнитные волны такой длины. Цвет зависит от молекул, которые поглощают электромагнитные волны одной длины и отражают волны другой длины. (Растения, например, имеют зеленый цвет, потому что пигмент хлорофилл поглощает волны красного и синего цветов, энергия которых используется для метаболизма растений; волны зеленого цвета он отражает.) Получив дополнительную энергию, молекула может вступить в разного рода химические процессы. Ультрафиолетовые волны обладают большей энергией, чем видимый свет, поэтому они вызывают серьезные химические повреждения, включая мутации. Однако основная часть ультрафиолетовых лучей никогда не достигает поверхности планеты, так как ее поглощает защитный озоновый слой атмосферы. Серьезную озабоченность вызвало открытие, что сверхзвуковые самолеты и фторуглероды в аэрозольных баллончиках разрушают озон и что это произошло со значительной частью озонового слоя Земли. Причем уменьшение озонового слоя способно привести к гораздо худшим последстви-

360

ям, нежели повышенная частота рака кожи у людей. Сейчас использование фторуглеродов крайне ограничено и контролируется международными соглашениями.

Электромагнитное излучение с длиной волны от  $10^{-8}$  до  $10^{-11}$  м называется

рентгеновским. Гамма-излучение — электромагнитное излучение с еще меньшей длиной волны. Его источником служат ядра некоторых элементов. Энергия рентгеновских волн настолько велика, что они выбивают электроны из атома или молекулы, превращая атом или молекулу в положительно заряженный *ион*. Поэтому это излучение называют также *ионизирующим*. Оно приводит к серьезным последствиям. Свободные электроны проносятся по всей клетке, выбивая электроны из других атомов, и поглощаются другими атомами. Ионы способны вступать в различные химические реакции. Рентгеновские лучи бывают «жесткими» и «мягкими», в зависимости от энергии и последствий.

### **Корпускулярное излучение, или радиация,**

*Корпускулярное излучение, или радиация,* отличается от электромагнитного. Оно состоит из субатомных частиц с очень большой энергией, которые испускаются радиоактивными атомами. Бета-частицы — это высокоэнергетичные электроны; альфа-частицы — группа из двух протонов и двух нейтронов. В повседневной жизни мало кому приходится сталкиваться с большой радиацией, кроме ученых, исследующих радиоактивные вещества в лабораториях, но все мы постоянно подвержены воздействию *фонового излучения*. Во-первых, существует небольшое излучение радиоактивных элементов Земли. Во-вторых до поверхности Земли доходит часть *космического излучения*, представляющего собой потоки электромагнитных волн и частиц в космическом

361

пространстве. Данные табл. 14.1 показывают количество фонового излучения, которое обычно получает человек за год. Для сравнения приведены дозы излучений от искусственных источников — от тера-

**Таблица 14.1 Примерные дозы излучений**

Источники излучения	Средняя доза на человека, мбэр в год
<b>Естественные источники</b>	
Космическое излучение	28
Земное излучение	26
Пища	28
<i>Всего</i>	82
<b>Дополнительные источники</b>	
<b>Рентгеноскопия</b>	
Пациенты	20
Персонал	< 0,15
<b>Радиофармацевтические препараты</b>	
Пациенты	2-4
Персонал	< 0,15
<b>Потребительские товары</b>	
<b>Служащие</b>	
Национальные лаборатории и подрядчики	< 0,20
Промышленность	< 0,01
Военные	< 0,04
<b>Выпадение осадков при испытании ядерного оружия</b>	
<b>Коммерческая атомная энергетика</b>	
Окружающая среда	< 1
Персонал	< 0,15
<b>Разное (воздушный транспорт, телевидение)</b>	
	< 0,50
<i>Всего</i>	30-40

362

печетических и диагностических приборов до атомных электростанций и люминесцентных циферблатов. За исключением медицинских приборов для рентгенографии, искусственное излучение относительно невелико и сравнимо с естественным.

### Что представляют собой мутации?

**Мутация — это изменение в ДНК.**

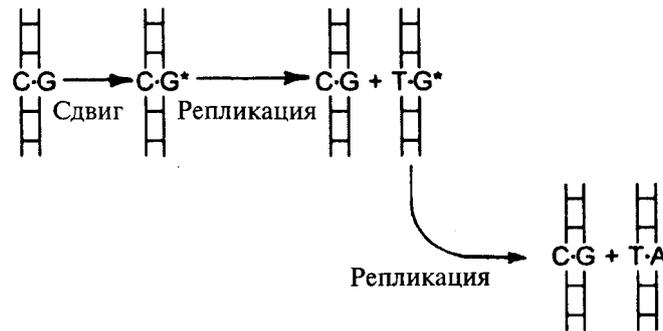
Мутация — это изменение в ДНК. Некоторые изменения происходят спонтанно, со временем. Например, молекулы ДНК теряют пуриновые основания гуанин и аденин (депуринизация) с относительно высокой скоростью. По примерным оценкам, клетка млекопитающего за сутки теряет около 10 тыс. пуриновых оснований. К счастью, в клетках имеются механизмы восстановления, которые вставляют основания в нужные места или вырезают искаженные последовательности и заменяют их вновь синтезируемыми.

Различные факторы также повреждают ДНК. Некоторые повреждения удастся восстановить при помощи специальных (репаративных) ферментов, но другие повреждения становятся мутациями. В гл. 9 говорилось, что мутаген профлавин вставляет или удаляет одно или несколько оснований и

вызывает так называемые мутации со сдвигом рамки, при которых механизм считывания генетического кода сдвигается. Мутация может быть и заменой одного основания на другое. Мутации такого рода образуются обычно при репликации ДНК, когда к новому основанию прикрепляется не то основание, которое должно было присоединиться изначально. Нормальные пары оснований, А-Т и G-С удер-

363

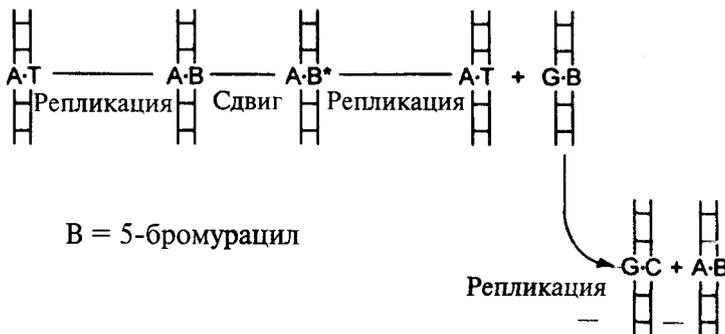
живаются посредством водородных связей, но иногда электроны и атомы водорода, образующие эти связи, могут сдвигаться. Основание G способно временно принять форму G\* и при репликации образовать стабильную пару с тимином (Т), а не с цитозином (С). При последующей репликации в данном месте появится пара А—Т и, следовательно, произойдет мутация:



### Аналоги оснований

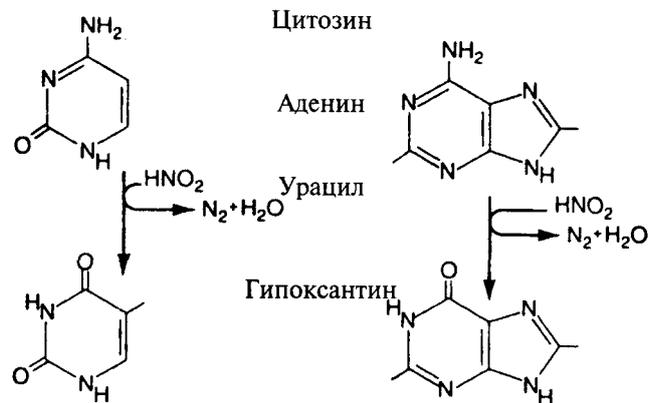
*Аналоги оснований* — это мутагенные молекулы, очень похожие на обычные основания и способные встраиваться в ДНК. Например, 5-бромурацил (5-BU) подобен тимину и может встраиваться в ДНК как парное основание для аденина. Но иногда в нем происходит внутренний сдвиг, и тогда он принимает свойства цитозина. Если такой сдвиг происходит во время репликации ДНК, то с 5-BU соединяется гуанин. Еще через одну репликацию прежняя пара А—Т заменяется на G—С.

364



Другие мутагены постоянно изменяют строение оснований ДНК и, следовательно, влияют на их свойства образовывать пары. Например, азотистая кислота, бисульфит и гидроксилламин удаляют аминные группы (рис. 14.1). Они превращают аденин в гипоксантин, который образует пару с гуанином; цитозин превращается в урацил, который создает

**Рис. 14.1. Дезаминирующий агент, такой как азотистая кислота ( $\text{HNO}_2$ ), удаляет аминогруппу двух оснований, превращая их в основания, образующие неправильные пары**



365

пары как тимин. Такие мутагены, как нитрозамины, добавляют к основанию метильную или этильную группу. Например, когда гуанин превращается в *O-метилгуанин*, он иногда образует пару с тимином вместо цитозина, что тоже приводит к мутации. Нитрозамины обычно образуются в кислой среде желудка из нитритов, и это заставляет серьезно задуматься об употреблении нитритов в пищевой промышленности. (В 1976 году Управление по контролю за продуктами и лекарствами США понизило допустимый уровень нитритов в мясных консервах с 200 до 50—125 ед. на миллион.) Эти виды повреждений, как и повреждения от 5-BU, происходят обычно при репликации, поэтому к действию этих агентов восприимчивы прежде всего делящиеся клетки.

Мы живем в мире, заполненном отходами и продуктами промышленного производства. Поэтому помимо известных мутагенов на наши ДНК воздействуют различные химические вещества, влияние которых еще не изучено и непредсказуемо. Так, при сгорании многих веществ образуется *бензопирен*, который ферментами печени преобразуется в форму, реагирующую с ДНК. Бензопирен образуется и при копчении продуктов, когда повара стремятся придать своим блюдам аппетитную поджаристую корочку. Многим нравится арахисовое масло, хотя на его поверхности образуется плесень, вырабатывающая *афлатоксины*, еще один класс мутагенов. Это одна из самых главных опасностей, подстерегающих тех, кто ест арахис и продукты из него. Но мы назвали только некоторые из *известных* опасных химических веществ современного мира, и наверняка есть много таких, о которых мы почти ничего или вовсе не знаем.

366

### Система восстановления ДНК

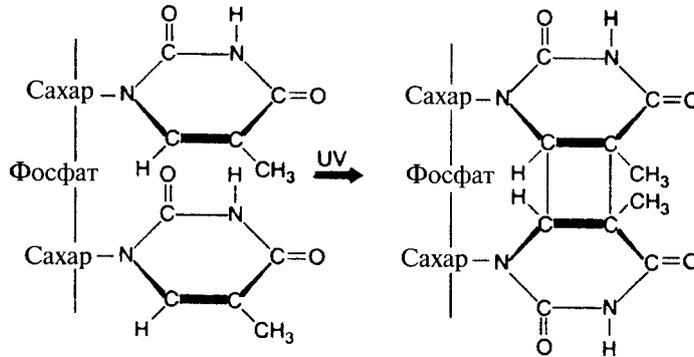
По мере развития жизни на нашей планете клетки постоянно встречались с различными мутагенами как в виде излучения, так и в виде химических веществ. Частота мутации должна находиться в пределах каких-то границ, поэтому давление отбора приводило к эволюции систем, способных восстанавливать повреждения в своей ДНК, а также исправлять случайные ошибки, которые постоянно происходят при репликации ДНК, поскольку механизм репликации далек от совершенства.

Одна из ферментных систем восстанавливает повреждения, вызванные

ультрафиолетовым излучением. Когда ДНК поглощает ультрафиолетовый свет, соседние пиримидиновые основания одной цепи (например, тимин), образуют сложные соединения, подобные *димеру тимина*:

Ферменты распознают димер, вырезают его и заменяют другими основаниями. Но ультрафиолет тем не менее продолжает представлять опасность для ДНК, потому что многие вызванные им поврежде-

367



ния клетки устранить не могут. Основная угроза ультрафиолетового облучения — развитие рака кожи. Известно, что среди работающих на открытом воздухе, под лучами солнца, случаи рака кожи выше средних показателей. У фермеров, например, часто возникает рак кожи шеи, а у водителей грузовиков рак развивается чаще на левой руке, чем на правой. Данные о раке кожи в чем-то противоречат любимой привычке обитателей Северной Америки и Европы загорать и их представлениям о красоте смуглой кожи. Часто бывает так, что под воздействием солнечного излучения кожа становится сухой и дряблой, и в результате люди среднего возраста выглядят менее привлекательно и, конечно же, совсем не так, как они надеялись выглядеть, принимая солнечные ванны.

Некоторые наследственные заболевания человека связаны с неспособностью восстановления ДНК. *Xeroderma pigmentosum* (XP) — ауточомное рецессивное заболевание, поражающее примерно одного из 250 тыс. человек, характеризуется неспособностью восстанавливать повреждения, вызванные ультрафиолетовым излучением. Кожа людей с этим синдромом покрыта густыми веснушками, они очень чувствительны к свету, и у них чаще обычного развивается рак кожи. Жертвы другого синдрома, *анемии Фанкони*, имеют смугловатую кожу, невысокий рост и нарушения в строении скелета. Их кровяные клетки обновляются медленно, и потому возникают лейкемия, опухоли и различные хромосомные aberrации в кровяных клетках. Эти симптомы связаны с неспособностью некоторых ферментов связывать между собой цепи ДНК. Интересно, что их клетки *менее подвержены мутациям*, нежели обычные клетки.

368

## Генетические последствия радиации

Ионизирующее излучение вызывает мутации любого рода — от точечных замен до хромосомных aberrаций и разрывов. Поместив источники невысокой радиации в лесу, исследователи доказали, что постоянное излучение убивает и повреждает растения, а это может иметь далеко идущие экологические последствия.

Ужасные ядерные бомбардировки Хиросимы и Нагасаки послужили источником сведений о долговременных последствиях воздействия радиации на людей. Для изучения этого вопроса в США и Японии была

образована Комиссия по обследованию жертв атомной бомбардировки. Нелегко было следить за судьбой выживших на протяжении многих лет, определить их местонахождение относительно центра взрыва и рассчитать полученную ими дозу радиации. Особое внимание обращалось на четыре возможных нарушения: ненормальный исход беременности (рождение мертвого плода, серьезные врожденные пороки), смертность среди новорожденных, частота анеуплоидии (см. далее) половых хромосом детей и ненормальные варианты белков. Среди выживших жертв двух бомбардировок наблюдалось увеличение числа хромосомных повреждений и случаев заболевания раком, но, что удивительно, не очень высокое количество наследственных нарушений у потомства. Для того чтобы в полной мере оценить последствия радиации, нужно проследить за судьбой нескольких поколений и выявить рецессивные аллели или обнаружить эффект, вызываемый сразу несколькими повреждениями. Вместе с тем, казалось бы, доминантные мутации должны были сразу

369

проявиться в следующем поколении, но таковых не наблюдалось. До сих пор нет подтверждений того, что радиоактивное воздействие атомных бомбардировок привело к появлению тяжелых наследственных заболеваний.

Тем не менее эксперименты на разных организмах, от бактерий до млекопитающих, доказывают, что различные виды облучения, вызванные применением атомного оружия, могут послужить причиной мутаций. Мутагенным воздействием обладает не только сам ядерный взрыв, но и различные частицы, переносимые на сотни и тысячи километров и выпадающие в виде радиоактивных осадков (содержащих, например изотоп стронций-90). Джеймс Кроу предположил, что по своим генетическим последствиям воздействие приблизительно 10 рентген на гонады каждого из 100 млн человек сравнимо с воздействием крупной аварии на атомной электростанции. И хотя его расчеты очень приблизительны, такая доза должна увеличить процент доминантных мутаций и мутаций, связанных с половыми хромосомами в значительное число раз (от 20 до 200), а это будет иметь серьезные последствия для населения.

Хотя радиация вызывает рак и другие нарушения у человека, подвергнувшегося ее воздействию, наибольшее беспокойство вызывает влияние радиации на клетки половых желез, в которых образуются сперматозоиды и яйцеклетки. Мутантные аллели, почти все вредоносные, могут передаваться последующим поколениям и увеличить число генетически обусловленных заболеваний внутри вида. Конечно, после облучения мутантными становятся не все половые клетки. Мутации больше подвержены женские половые клетки, так как женщины рождаются

370

уже с запасом будущих яйцеклеток. На протяжении всего репродуктивного периода они постоянно подвергаются воздействиям мутагенов. У мужчин сперматозоиды образуются постоянно, и хотя во время воздействия повышенной радиации мутации происходят чаще, после прекращения такого воздействия уровень мутаций новых сперматозоидов возвращается к норме.

Ядерное оружие по-прежнему представляет собой угрозу, хотя в последнее время люди все чаще испытывают беспокойство по поводу аварий на атомных электростанциях и их радиоактивных отходов. Среди самых известных — авария 1979 года близ Харрисберга (штат Пенсильвания), и авария 1986 года в Чернобыле. Они показали ошибочность

хвастливых утверждений, что атомная энергетика — самый безопасный вид современных технологий. В ходе расследования инцидента в Харрисберге выяснилось, что низкий уровень радиации не так уж безвреден, как считалось ранее. Самое неприятное впечатление осталось от того рвения, с каким государственные чиновники стремились скрыть или приуменьшить размеры опасности радиации. Для проверки боеспособности войск в радиусе действия ядерного взрыва военное командование США намеренно организовало ряд учений, в которых воздействию радиации подвергались тысячи солдат. Впоследствии центры по контролю заболеваний зафиксировали высокий уровень смертности от лейкемии среди участников этих учений. Лейкемия отмечалась также и у детей, родившихся в Юте во время наземных испытаний ядерного оружия в Неваде, причем частота заболеваний соответствовала графику испытаний.

371

Обследования рабочих военных судостроительных заводов в Портсмуте показали, что из-за повышенного воздействия радиации, источником которой были атомные подводные лодки, увеличился уровень смертности и повысилась частота хромосомных повреждений. У рабочих военных судостроительных заводов Великобритании, доза облучения которых превышала нормативные 5 бэр в год, также наблюдалась повышенная частота хромосомных аберраций. После этого Национальная академия наук США объявила, что минимально допустимого уровня биологической опасности радиации не существует.

Как нам относиться к постоянно появляющимся в средствах массовой информации сенсационным рассказам о мутациях? К катастрофам на атомных электростанциях? К проблеме захоронения радиоактивных отходов, которые останутся радиоактивными на протяжении десятков тысяч лет? К тому, что весь город Порт-Хоуп в канадской провинции Онтарио заражен радиоактивным газом радоном, который образовался в результате захоронения отходов близлежащей компании по производству радиоактивных веществ? И хотя раковые заболевания чрезвычайно опасны, действие радиации не ограничивается мутациями в соматических клетках. Последствия мутаций половых клеток более непредсказуемы и потому значительно опаснее. Человечество подвергает себя серьезному риску непредвиденных генетических последствий, так как передаваемые по наследству мутации способны полностью изменить нас как биологический вид, и после какой-то стадии эти изменения будут уже практически необратимы. Существует ли на самом деле такая генетическая

372

бомба с часовым механизмом, отсчитывающим последние мгновения до ужасной генной катастрофы? К сожалению, пока никто не может дать ответы на эти вопросы.

### **Хромосомные аберрации**

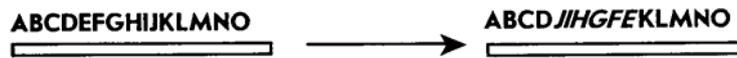
Хромосомы содержат гены, расположенные в определенной последовательности. Фенотип организма зависит не только от тех или иных генов, но и от того, как они расположены относительно других генов. На первый взгляд это утверждение кажется странным. Если в ядре все хромосомы перемешаны, то, казалось бы, местоположение гена роли не играет; главное — то, что он присутствует. Поэтому генетики поначалу немало удивились, узнав, что перестройки хромосом могут привести к

серьезным изменениям в экспрессии генов. Почему это происходит, во многом остается загадкой. О регуляции генов, упомянутой в гл. 11, мы знаем еще не очень много, но нам известно, что положительная или отрицательная регуляция генов осуществляется участками ДНК, расположенными от них на некотором удалении. Поэтому изменение местоположения гена может включить его в иную регуляторную систему. В любом случае перестановки последовательностей ДНК подобно их потерям и вставкам воздействуют на развитие половых клеток и на рост организма.

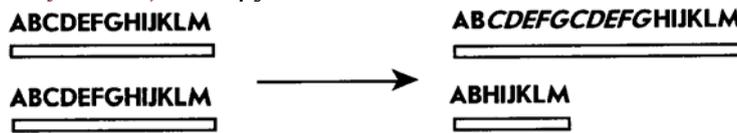
Хромосомные aberrации происходят вследствие физических разрывов хромосом и неправильного воссоединения их фрагментов. *Делеция*, или утрата участка хромосомы, происходит вследствие двух разрывов или отрыва конечного участка. Если ото-

373

рванный участок вставляется в обратной последовательности, мы имеем дело с *инверсией*:



Одновременный отрыв различных участков гомологичных хромосом и вставка одного из них позади другого может привести к делеции в одной хромосоме и к *дупликации* в другой:



И, наконец, оторванный участок может присоединиться не к той хромосоме, то есть происходит *транслокация*. (Иногда две негомологичные хромосомы меняются своими концами; в таком случае мы имеем дело со взаимной, или *реципрокной, транслокацией*.)

В клетке может измениться и количество хромосом. Иногда вместо нормальной диплоидной клетки с двойным ( $2n$ ) набором хромосом получают *триплоидную* ( $3n$ ) или *тетраплоидную* ( $4n$ ) клетки. Но чаще происходит умножение или утрата отдельной хромосомы, и тогда образуется *анеуплоидный* организм с набором хромосом  $2n + 1$  или  $2n - 1$ . Мы уже встречались анеуплоидией половых хромосом и узнали, что она является следствием нерасхождения хромосом. В таком случае в диплоидном наборе может не хватать одной хромосомы (*моносомия*) или присутствуют три гомологичные хромосомы (*трисомия*). Половые хромосомы обладают достаточным «запасом прочности», чтобы выполнять при этом свои основные функции. Анеуплоиды по половым

374

хромосомам выживают и даже имеют относительно нормальный фенотип. Однако аутосомные хромосомы имеют настолько сложную и хрупкую структуру, что их необычное распределение практически во всех случаях приводит к летальному исходу. Даже если некоторые анеуплоидные эмбрионы и выживают во время развития, то обладают явно выраженными уродствами.

Полиплоидия широко распространена среди растений, которые, по-видимому, не столь чувствительны к необычному набору хромосом. Есть триплоидные растения вроде бананов. Большинство новых сортов растений тетраплоидны, то есть они произошли вследствие удвоения всего генома. При скрещивании близких растений часто возникают тетраплоиды, имеющие по одному полному диплоидному набору хромосом от каждого

родительского вида. Впоследствии новые сорта могут утрачивать некоторые хромосомы, и поэтому их набор хромосом уже не соответствует точной комбинации родительских наборов.

Одно из противоречий научного прогресса заключается в том, что методы предродовой и послеродовой терапии, благодаря которым удалось снизить смертность среди новорожденных, одновременно увеличили вероятность рождения детей с наследственными дефектами. Многие из них происходят вследствие хромосомных aberrаций.

Большинство страдающих бесплодием имеют хромосомные дефекты. Преждевременное прекращение беременности происходит приблизительно у 20% женщин, и в половине этих случаев у плода имеются хромосомные нарушения. По меньшей мере у 0,5% новорожденных отмечаются очевидные нарушения

375

хромосом; многие нарушения настолько незаметны, что их нелегко распознать при современном уровне диагностики. По приблизительным оценкам, сегодня более чем у 10% детей имеются нарушения, которые требуют основательного лечения или хирургического вмешательства еще в младенчестве или в раннем детском возрасте. В это число не входят прекращения беременности на самой ранней стадии развития эмбриона, когда некоторые женщины даже не догадываются, что были беременны. Так что хромосомные aberrации отнюдь не редки, и они служат серьезным источником беспокойства и страданий.

### Хромосомы человека

Под электронным микроскопом хромосомы человека выглядят как свитые в многочисленные петли куски толстой веревки. Каждая хромосома представляет собой длинную, непрерывную цепь ДНК, в скрученном виде окруженную особыми белками и молекулами РНК. Поначалу исследования хромосом (*цитогенетика*) ограничивались изучением хромосом растений и насекомых с малым числом крупных хромосом. У млекопитающих обычно бывает наоборот — большое количество небольших хромосом. С 1920-х до середины 1950-х годов было распространено мнение, что у человека 48 хромосом. (Когда Д. Сузуки, один из авторов этой книги, учился в колледже, ему говорили, что у кавказцев 48 хромосом, а мужчины — представители желтой расы имеют хромосомный набор X0 и 47 хромосом!). Но в 1956 году шведские ученые Трийо и Леван провели ряд ис-

376

следований и обнаружили, что в самых хорошо подготовленных клетках при самых благоприятных условиях всегда наблюдается 46 хромосом. С тех пор общепризнанным стало число 46. У приматов количество хромосом сравнимо с количеством хромосом у человека, у макак-резусов их 42; у шимпанзе, горилл и орангутанов — 48.

В гл. 5 мы уже говорили, что для получения кариотипа раствор белых кровяных клеток обрабатывают колхицином. На четких фотографиях видны различные хромосомы, которые можно распределить по порядку. Всем хромосомам человека присвоены порядковые номера, начиная с самой длинной (рис. 14.2). После длины самая заметная характеристика — положение центромеры, то есть участка, в котором хроматиды сцеплены между собой и к которому присоединяются нити веретена. Хромосомы с центромерами, расположенными приблизительно посередине, называются

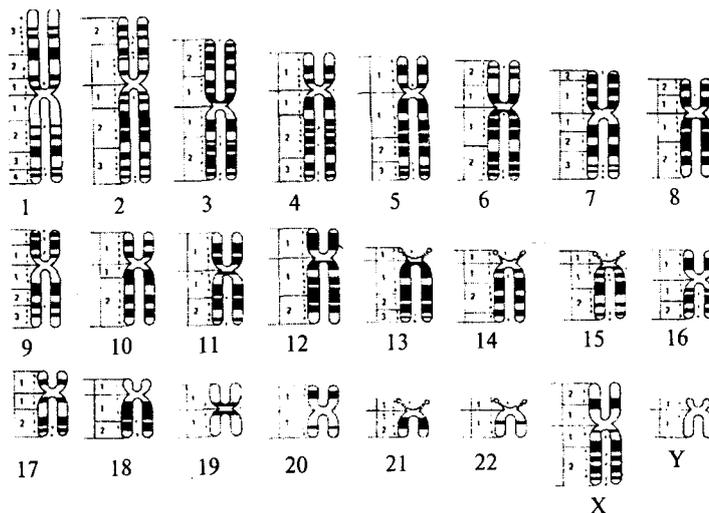
*метацентрическими*, как, например, первые три хромосомы человека. У *acroцентрических* хромосом центромеры расположены ближе к одному из концов и делят их на две неравных части, или «плечи» (как, например, хромосомы с 16 по 18). Бывают также *телоцентрические* хромосомы с центромерами практически на конце, у человека таких нет. У некоторых хромосом имеются *сателлиты*, небольшие участки, присоединенные к основной хромосоме такой тонкой нитью, что ее почти не видно.

Более отчетливое изображение можно получить посредством окрашивания. При окрашивании раствором Гимза становятся видны кольцевые полосы, или *Гимза-диски*; под действием других красителей появляются флуоресцентные полосы. Такие процедуры помогают опознать хромосомы среди

377

### Рис. 14.2. Хромосомы человека со стандартным рисунком Гимза-дисков.

*Длинные и короткие плечи обозначают буквами p и q соответственно. Каждое плечо поделено на пронумерованные сегменты, определяемые расположением Гимза-дисков. Отсчет сегментов начинается с центромеры. Конец длинного плеча первой хромосомы, например, обозначается как lq44, а следующий сегмент — как lq43*



других и выявить в них aberrации. В 1971 году на международной конференции в Париже была принята единая система определения и обозначения участков хромосом по их полосам.

378

### Анеуплоидия

Богатый источник материала для исследований хромосомных aberrаций — выкидыши в течение первых недель развития, так как у них насчитывается в 50—100 раз больше хромосомных нарушений, чем у новорожденных. Наиболее частое нарушение — трисомия, то есть наличие одной лишней хромосомы. Среди выкидышей встречаются случаи трисомии по каждой из 23 хромосом, но моносомия, за исключением X0, не встречается, так как это настолько тяжелое нарушение, что эмбрион погибает на самой ранней стадии. Плод выживает только в случае трисомии трех аутосомных хромосом — 12-й, 18-й и 21-й; при этом каждый случай характеризуется своим синдромом. Самый известный случай — трисомия по 21-й хромосоме, или синдром Дауна, при котором у ребенка развиваются

характерные внешние черты, и людей с такими чертами сейчас довольно часто можно встретить в общественных местах. Обычно они страдают от замедленного умственного развития и потому становятся пациентами психиатрических заведений. Но в последнее время их все чаще оставляют дома, так как при надлежащей заботе они вполне самостоятельны и способны к обучению. Как правило, они добродушные, спокойные и не доставляют хлопот окружающим.

Нерасхождение 21-й хромосомы во многом зависит от возраста матери. Исследования показали, что среди 18-летних матерей только одна из 2500 рождает ребенка с болезнью Дауна, тогда как среди 45-летних это соотношение составляет один случай на 40—50, то есть вероятность повышается в 50 раз. В одном исследовании из 1700 случаев трисомии по

379

21-й хромосоме около 40% больных детей родились от матерей старше 40 лет, хотя в целом от таких матерей рождается 3,5—5% всех нормальных детей. Такая зависимость нарушения от возраста пока не нашла своего объяснения.

Становится очевидным, что хромосомные aberrации — основные источники наследственных заболеваний человека. Вот почему биологи стремятся понять механизм aberrаций и разработать надежные методы их диагностики, если пока их невозможно предотвратить. Учитывая темпы развития хромосомного анализа, следует ожидать появления более совершенных методов диагностики в ближайшем будущем. В Северной Америке уже широко применяется хромосомный анализ плода, позволяющий определить дефект на ранней стадии развития, когда беременность еще можно прервать. Во многих странах принято всех будущих матерей старше 35 лет обследовать на предмет возможных хромосомных нарушений.

### Дупликация и делеция

Дупликации и делеции больших участков хромосом почти всегда детальны, как и большинство мутаций. Если плод и выживает, то он характеризуется серьезными нарушениями в развитии. Самый известный пример — утрата части короткого плеча пятой хромосомы. Младенцы, гетерозиготные по этому нарушению, демонстрируют признаки так называемого синдрома cri-du-chat («крик кошки»); они страдают от сильных физических и психических дефектов и постоянно издают звуки, похожие на мяуканье. Другие синдромы сопоставлены с по-

380

терями сегментов других хромосом, в том числе 4-й и 18-й. Если от нарушений в развитии страдают гетерозиготы, то гомозиготам грозят еще большие нарушения — вплоть до летального исхода. Среди людей гомозиготы по таким недостаткам неизвестны, а у мушек-дрозофил они почти по всем делециям погибают. Это говорит о том, что практически любой ген играет важную роль и что для сохранения жизнеспособности необходимы две копии гена.

В ходе процесса, при котором образуются делеции, могут случаться и дупликации. Единственные установленные случаи дупликации у людей затрагивают гетерохроматин, о котором нам мало известно, и гены рибосомных РНК, которые, правда, почти никогда не подвергаются дупликации. Возможно (хотя это только предположение), что у некоторых

людей имеются незначительные дубликации, которые внешне никак не выражаются и которые нельзя выявить традиционными методами цитогенетики.

Самые примитивные организмы имеют гораздо меньшее число генов по сравнению с растениями и животными, и естественно предположить, что ранние формы жизни имели еще меньшее число генов. Дубликации увеличивают количество генетического материала и потому важны для усложнения генома, так как в процессе дубликации клетка сохраняет свои обычные гены и получает одну или несколько дополнительных копий. В ходе последующих мутаций эти копии могут постепенно меняться, пока не приобретут иные функции.

Произошедшая дубликация позволяет и далее увеличивать количество генов. Представим еще раз гены как последовательности букв:

381

Обычный: A B C D E F G H I J K L M N O ...

Дубликация: A B C D E F G H D E F G H I J K L M N O ...

Когда спариваются две хромосомы с дубликацией, они могут образовать неравномерную пару:

A B C D E F G H D E F G H I J K L M N O ... |

A B C D E F G H D E F G H I J K L M N O ... |

При кроссинговере в области дубликации может произойти еще одна дубликация:

A B C D E F G H D E F G H D E F G H I J K L M N O ...

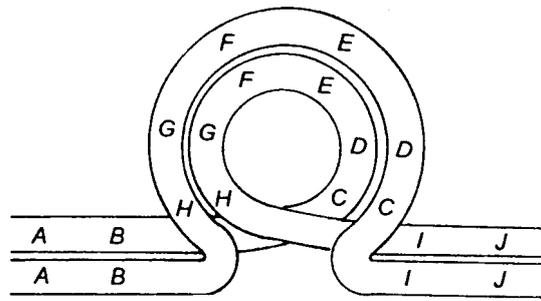
И в таком случае получаются одна хромосома без дубликации и одна хромосома с тройной последовательностью (трипликация). Таким образом, при асимметричном спаривании хромосом генетический материал увеличивается и может накапливаться до бесконечности.

## Инверсии

Многие из нас слышали о супругах, которым никак не удается завести детей из-за прерванных беременностей и выкидышей. Это происходит, если один из партнеров гетерозиготен по инверсии или транслокации. Рассмотрим сначала инверсии. Инверсии можно опознать по изменившемуся рисунку полос. Они называются *перицентральными*, если инвертированная последовательность включает центромеру, или *парацентральными*, если не содержит центромеру. Генетические последствия этих двух типов различны. Во время мейоза гомологичные хромосомы образуют пары, и при этом они выстраива-

382

ются напротив друг друга с поразительной точностью. Какие бы силы их ни удерживали, хромосомы изгибаются и поворачиваются так, чтобы встать точно напротив комплементарной последовательности. У гетерозиготного по инверсии человека, который имеет одну нормальную и одну инвертированную хромосому, две гомологичные хромосомы образуют характерную инверсионную петлю, выравнивающую сегменты между точками инверсии:



Если кроссинговер происходит внутри инверсионной петли, то получившиеся гаметы могут оказаться дефектными. При гетерозиготной парацентральной инверсии кроссинговер удерживает вместе две центромеры и оставляет ацентрический отрезок без центромеры. В конце I стадии мейоза этот фрагмент теряется, тогда как две связанные мостом центромеры продолжают оставаться вместе. В конце II стадии мейоза обычные хроматиды, не задействованные в кроссинговере, расходятся. Мост при этом остается, и если он разрывается, то образуется ядро дефектной клетки, от которой никогда

383

не будет потомства. Поэтому в ядрах функциональных клеток имеются только те хроматиды, которые не подвергались кроссинговеру. Так инверсии выборочно устраняют хромосомы в состоянии кроссинговера.

Перицентральные инверсии после кроссинговера ведут себя по-другому: хроматиды могут отделиться друг от друга, но они подвергаются дупликации, и их концы повреждаются. Гаметы с такими хроматидами выживают с очень небольшой вероятностью. Если у одного партнера имеется большая инверсия хромосомы, которая часто подвергается кроссинговеру, то у супружеской пары нарушения плода происходят гораздо чаще обычного или рождаются дети с наследственными дефектами.

### Транслокации

Транслокации — частая причина наследственных нарушений, которую можно заметить в кариотипе. Обычно их переносят гетерозиготы, имеющие одну нормальную хромосому и одну хромосому с транслокацией.

Фенотипически такие носители нормальны, так как у них две копии гена, пусть даже одна имеет другую последовательность.

При расхождении хромосом образуется некоторое количество ненормальных гамет. Хромосомы образуют пары в характерной крестообразной конфигурации, когда гомологичные регионы расположены напротив друг друга:

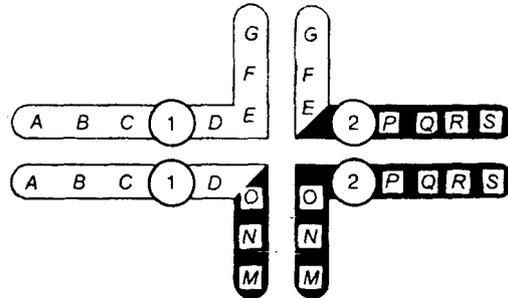
384

Второй закон Менделя применим и здесь. Две пары центромер распределяются независимо двумя разными способами с равной вероятностью. Если к одному полюсу переходят центромеры с одной стороны креста, то образуются гаметы с дупликацией или делецией. Если же к одному полюсу переходят центромеры с разных сторон, то образуется два вида гамет: одни с нормальным набором хромосом, другие — с разными дополняющими друг друга участками транслокации.

Поскольку партнерами гетерозигот по транслокации обычно бывают люди с нормальными хромосомами, то у пары с равной вероятностью могут образоваться зиготы четырех типов: нормальные, нормальные с

транслокацией (носитель) и два вида ненормальных (с дубликацией и делецией). Если дубликация и делеция довольно большие, то развитие зародыша, скорее всего, прервется; если же младенец родится, то у него могут быть нарушения. Например, синдром Дауна может проявиться не только в результате нерасхождения, но и из-за транслокации. Один из типов гамет гетерозигот слишком дефектен, поэтому вероятность распре-

385



деления признаков в потомстве такова: один нормальный, один носитель, один с синдромом Дауна. Поэтому в случае обнаружения признаков транслокации генетический консультант предупреждает пару о возможных осложнениях и сообщает им о высоком риске рождения ребенка с наследственными нарушениями.

## Глава 15. ЭВОЛЮЦИОННАЯ ГЕНЕТИКА

Генетик Феодосий Добржанский однажды сказал: «Все в биологии имеет смысл только в свете эволюции». Все биологи, объективно взвешивающие на окружающий мир, соглашаются с тем, что огромное разнообразие видов на нашей планете появилось в результате естественных процессов, которые мы называем эволюцией. Почему столько людей убеждены в истинности эволюционной теории? Некоторые циники и религиозные критики сравнивают их убеждение с верой в Бога и утверждают, что это своего рода научная религия. Однако вера в религиозном понимании и вера в научную теорию отличаются друг от друга, и главное их отличие заключается в том, как устроена наука.

Наука не имеет дело с истиной. Она имеет дело с *гипотезами, правильность которых можно опровергнуть*. Ученый начинает с того, что замечает ряд необъяснимых явлений и старается найти им рациональное толкование. Обычно научное рассуждение строится по образцу, который философ Н. Р. Хэнсон назвал *ретродукцией*: «Вот необъяснимое явление; но это явление станет объяснимым, если X верно; следовательно, я заявляю, что X верно». Формулировка подходящего объяснения требует некоторого скач-

387

ка воображения, и по этой причине в науке есть доля творчества, как и в любом другом виде человеческой деятельности. Однако при этом наука накладывает ряд ограничений на то, что можно считать X. Объяснение X должно принадлежать к сфере обычной физической реальности. Ученый не может ссылаться на сверхъестественные силы, такие как Бог, демон или какого-либо рода магия. Самое главное ограничение состоит в том, что гипотеза должна быть проверена *эмпирически*, то есть в ходе опытов и экспериментов, она должна предсказывать наблюдаемые последствия. После формулировки гипотезы ученые приступают к эмпирической проверке предсказываемых ею последствий.

Далекие от науки люди часто полагают, что посредством опытов и экспериментов ученые стараются найти подтверждения своей гипотезы. На самом деле они стараются доказать, что она ложна. Конечно, в глубине души ученые надеются, что они правы, но хитрость логики состоит в том, что этого они доказать никогда не смогут. Допустим, имеется некоторая гипотеза Г, которая предсказывает последствия П; суть ее выражена формулой «Если Г, то П». Мы проводим опыты, чтобы удостовериться в наличии П. Предположим, что мы наблюдаем П. Можно ли на основании этого построить следующее умозаключение: «Если Г, то П; П верно, значит, верно и Г»? Нет, нельзя. Такая схема умозаключения ошибочна, ведь нельзя по следствию судить о причине. (Попробуйте рассуждать следующим образом: «Если солнце состоит из горящего навоза, то оно должно быть горячим. Солнце горячее, следовательно, оно состоит из горящего навоза».) Но предположим, что мы не наблюдаем П. Тогда мы

388

*с полной уверенностью* можем утверждать: «Если Г, то П; П не верно, значит, Г не верно». Как говорил философ Карл Поппер, гипотеза должна быть *фальсифицируемой*, то есть она должна предсказывать такие последствия, на основании проверки которых ее можно *опровергнуть*. Если результаты эксперимента не согласуются с гипотезой, то ее либо отвергают,

либо подвергают пересмотру. Если результаты согласуются с гипотезой, то она на некоторое время становится рабочей. Из этого вовсе не следует, что она верна, просто на данный момент она предлагает самое подходящее объяснение фактам. По мере выдвижения все новых и новых гипотез мы совершенствуем их и составляем общую картину, то есть разрабатываем теорию — более широкую систему идей, объясняющих реальность. Конечно, и теории не являются истиной в последней инстанции, они лишь предлагают более правдоподобные объяснения большого количества явлений. К такого рода теориям относится и теория эволюции. Она выдержала многочисленные испытания и доказала свою надежность. Но мы не должны забывать, что теория эволюции рассматривает два вопроса: 1) *происходит ли* эволюция (правда ли то, что современные виды возникли таким образом?) и 2) *как* она происходит? Сомневаться в том, что эволюция происходит, было бы отрицанием почти всей современной биологии, как правильно подметил Добржанский. За последние 150 лет накоплены горы свидетельств и экспериментальных подтверждений, которые подкрепляют (точнее, которым не удастся опровергнуть) идею происхождения одних видов от других.

389

Другой вопрос эволюционной теории — о механизме эволюции — не решен до сих пор, и о нем идут многочисленные споры в современной науке. Правда, почти никто не сомневается в том, что эволюция зависит от *естественного отбора*, как объясняется далее. Авторство этой идеи приписывается Чарльзу Дарвину и Альфреду Уоллесу, хотя некоторые ученые и до них высказывали подобные мысли. Оба естествоиспытателя много путешествовали, наблюдали за разнообразием природы нашей планеты, исследовали животных, описывали экзотические растения и окаменелости. В потрясающем многообразии им удалось разглядеть сходство и общие законы. Дарвин проиллюстрировал общие принципы на примере передней конечности позвоночных, имеющей у всех одинаковое строение — длинную кость в верхней части, две в нижней, несколько костей в запястье и пять пальцев, состоящих из нескольких коротких костей:

Что может быть более любопытным, нежели то, что рука человека, предназначенная для хватания, передняя конечность крота, предназначенная для рытья, нога лошади, плавник дельфина и крыло летучей мыши устроены по одному образцу и состоят из схожих костей, расположенных в похожем порядке?

Такое сходство органов, выполняющих разные функции, но имеющих общую схему строения, называется *гомологией*. И до Дарвина анатомы подмечали сходство в строении органов разных животных, но объясняли их с точки зрения традиционной религии, хотя некоторые предполагали нечто вроде эволюции. Дарвин и Уоллес объяснили гомологию тем, что разные животные происходят от одного общего предка. Они предположили, что пер-

390

воначальная группа организмов разделилась на несколько популяций, оказавшихся в разных средах обитания. В каждой популяции, вероятнее всего, выживали и давали потомство организмы с наследуемыми признаками, позволявшими им легче приспособиться к среде обитания. Так происходил *естественный отбор* приспособленных организмов. За множество поколений случайные изменения в геноме привели к появлению новых признаков, а естественный отбор закрепил наиболее полезные из них.

Так произошла прогрессивная дивергенция (расхождение) видов и появились современные формы, такие как человек, летучая мышь и дельфин.

### Доказательства эволюции

Доказательства того, что разные организмы действительно произошли от общего предка посредством постепенного изменения, поступают из разных источников. Пожалуй, одно из самых сильных доказательств — гомология на всех уровнях биологической организации. Исследования разных групп организмов предоставили множество примеров гомологии видимых структур, таких как конечности или череп. Причем благодаря окаменелостям гомологичное строение органов можно проследить не только у современных, но и у вымерших животных. Эти окаменелости можно опознать как предков некоторых современных видов, как переходное звено от одного вида к другому, подтвердив тем самым родство современных форм жизни. Собрав вместе всю информацию о той или иной группе животных, можно построить так называемое *филогенети-*

391

*ческое дерево*, то есть схему, показывающую, как современные виды произошли от своих далеких предков. Определить возраст окаменелостей можно по возрасту геологических пород, в которых они найдены. Так мы получаем представление о временной шкале эволюции.

В недавнее время благодаря технике секвенирования белков и ДНК удалось получить свидетельства гомологии и на молекулярном уровне. Во-первых, сразу бросается в глаза сходство генов разных организмов: если в каком-то организме имеется ген, выполняющий определенную функцию, то в другом организме эту функцию выполняет, скорее всего, похожий ген. (Это открытие подтолкнуло к исследованиям модельных организмов, поскольку процессы, происходящие в модельном организме, по всей вероятности, характерны и для других схожих организмов.) Во-вторых, гомологичные гены имеют схожие последовательности, а это значит, что последовательности гомологичных белков, например, инсулина или гемоглобина позвоночных, тоже очень схожи и имеют минимальные различия. Анализируя различия, можно определить, в каком порядке происходило развитие видов, и до какой степени разные виды можно назвать родственниками. Правда, для сложного анализа могут потребоваться мощные компьютеры и хорошие программы. Когда при помощи молекулярного анализа создают гипотетическое дерево эволюции, то оно оказывается во многом похоже на филогенетическое дерево, построенное на основании анатомического сходства. Порой данные о молекулярном строении заполняют пробелы или говорят о родстве, установить которое с помощью анатомии было невозможно.

392

В-третьих, выяснилось, что гены родственных видов расположены приблизительно в одинаковом порядке, и это явление называется *синтенией*. Степень синтении выше среди группы родственных организмов, таких как, например, млекопитающие.

Другой вид доказательств эволюции получен на основании наблюдений за генетическими изменениями в популяциях на протяжении исторического времени. В последнее время человек оказывает очень сильное воздействие на окружающую среду, и существует множество подтверждений того, что в

ответ на изменения окружающей среды изменяются и организмы. В числе примеров — устойчивые к антибиотикам бактерии, устойчивые к яду профлавинов крысы; устойчивые к заболеванию миксоматозом кролики (посредством этой болезни их пытались истребить в Австралии); устойчивые к тяжелым металлам растения. Классический пример приспособления — изменение окраски березовых пядениц (*Biston betularia*) в Великобритании. Стволы деревьев, на которых отдыхают эти бабочки, вследствие загрязнения воздуха и отмирания лишайников потемнели, что повлекло за собой потемнение окраски бабочек. Когда в последнее время загрязнение воздуха уменьшилось и стволы деревьев посветлели, количество бабочек со светлой окраской вновь увеличилось. Наблюдались примеры и более естественной эволюции. Хороший пример — адаптивная радиация ящериц *Anolis*, завезенных на некоторые острова в Карибском море. Петер и Роузмэри Грант также наблюдали, как популяция вьюрков (*Geospizinae*, называемых сейчас дарвиновыми вьюрками) на Галапагосских островах подвергается серии наследуемых адаптивных перемен (затрагивающих, например, фор-

393

му клюва) в ответ на резкие изменения факторов окружающей среды, таких как периоды засухи и сильных штормов. Эти небольшие изменения доказывают, что адаптивными могут быть даже самые небольшие генетические различия.

### Эволюция как процесс

В широком плане эволюция охватывает три процесса: макроэволюцию, специализацию и микроэволюцию. *Макроэволюция* подразумевает совокупность всех процессов, благодаря которым в прошлом существовали различные типы организмов, и им на смену приходили другие организмы. О масштабе макроэволюции можно судить, в частности, по окаменелостям. Специализация означает развитие двух видов и более с различными признаками на месте одного общего предка. *Микроэволюция* подразумевает небольшие изменения внутри одного вида. Отсюда логично следует вопрос: а что же такое, собственно, вид? На этот вопрос нет простого ответа. Понятно, что словом «вид» обозначают некую отдельную разновидность организмов, но достаточно заглянуть в любую книгу о деревьях, цветах, птицах, насекомых и других организмах, чтобы увидеть поразительное сходство многих видов между собой. Где провести границу? В случае с организмами, имеющими пол, наиболее очевидное (и весьма спорное) определение вида гласит, что это группа организмов, способных давать общее потомство. С представителями другого вида эти организмы скрещиваться и давать потомство не могут. Иногда представители одного и того же вида сильно отличаются друг от друга по внешнему виду, но потомство

394

дают. Замечательный пример — домашние собаки: крупные особи такой породы, как ньюфаундленд, могут скрещиваться с маленькими собаками, например чихуахуа, и давать при этом плодовитое потомство.

Специализация — это критический процесс в ходе эволюции. В ходе этого процесса организмы, ранее составлявшие единый вид, шаг за шагом изменяются до тех пор, пока не появятся две *репродуктивно изолированные группы* и более. С этой поры каждая из групп эволюционирует отдельно.

Именно благодаря специализации развитие видов шло на протяжении многих миллионов лет и достигло того разнообразия, которое мы наблюдаем сегодня. Специализация происходит по-разному. Среди растений часты случайное скрещивание и увеличение количества хромосом. Эволюция пшеницы, например, началась около 10 тыс. лет назад, когда два диплоидных ( $2n$ ) вида дали начало тетраплоидному виду ( $4n$ ), известному до сих пор под названием «полба» («двузернянка»). Затем, около 8 тыс. лет назад, гибридизация с еще одним видом дала гексаплоидное растение ( $6n$ ), от которого и произошла современная пшеница. Другой тип эволюции растений называется *интрогрессивной гибридизацией*, при которой также скрещиваются два разных вида, но вид-потомок получает от одного родителя почти весь набор хромосом, а от другого — только некоторые хромосомы.

Что касается животных, то основную роль в их специализации играла, скорее всего, *географическая изоляция*. Многочисленные виды способны распространиться на обширной территории. При этом внутри одного вида наблюдаются некоторые разновид-

395

ности, характерные для той или иной местности. Часто эти различия настолько существенны, что говорят о *подвидах*, или *расах*, одного вида. (Внешне различающиеся подвиды есть у многих видов птиц, поэтому натуралисты-орнитологи должны быть знакомы с разными признаками одной и той же птицы, если они хотят наблюдать за ней в разных местах.) Когда разнообразие внутри популяции достигает такой степени, часть популяции может оказаться в географической изоляции, то есть быть отделенной от других представителей вида ледником, рекой, равнинами, лесами и т. п. Во время изоляции генетические различия продолжают накапливаться, и со временем развивается механизм *репродуктивной изоляции*, который препятствует представителям двух групп скрещиваться, даже если они потом опять смогут встретиться друг с другом. Такой механизм может действовать в результате несовместимого хромосомного набора, а также из-за разных повадок и периодов размножения.

Первым подобное разделение вида наблюдал Ч. Дарвин, изучавший специализацию вьюрков на Галапагосских островах (близ побережья Эквадора). Среди островных вьюрков произошел буквально взрыв специализации. Популяции мигрировали с острова на остров, где они в течение некоторого времени эволюционировали отдельно от других популяций. Позже они могли расширить ареал распространения, но во время изоляции накапливали достаточно отличительных признаков, чтобы стать отдельным видом.

Рассматривая макроэволюцию в целом, можно выделить три класса событий. Во-первых, постоянно происходит специализация. Во-вторых, отдель-

396

ный вид может развиваться на протяжении долгого времени и приобретать новые признаки. Это называется *филетической эволюцией*. Но основной процесс эволюции — *вымирание*: эволюция — это не история о том, как появлялись и выживали новые виды, а печальное повествование, как вымирали старые. Виды существуют на протяжении определенного времени, от нескольких сотен тысяч до нескольких миллионов лет, а после вымирают, так как не могут приспособиться к изменившимся условиям окружающей среды (при этом к факторам окружающей среды относятся и

другие виды, которые также эволюционируют).

## Популяционная генетика

Делить аллели генов на дикие и мутантные, как мы это делали, знакомясь с основами генетики, не совсем правильно, и такое деление может привести к неправильному представлению об эволюции. Исследования природных популяций показывают, что не у всех членов популяции общий генотип, который мы условно называем диким. На самом деле, во многих популяциях наблюдается значительное генетическое разнообразие. Добржанский с коллегами провели исследования диких дрозофил на юго-западе США и обнаружили, что среди них бывают носители нескольких *инверсионных* вариантов каждой из хромосом. (Инверсия — это поворот одного из участков хромосомы.) В слюнных железах плодовых мушек бывают гигантские хромосомы с четким рисунком черных и белых полос, которые видны под микроскопом. Таким образом легко сравни-

397

вать хромосомы разных индивидов и определять, насколько они близки друг другу. Основное понятие популяционной генетики — *частота аллеля*, то есть доля определенного вида гена или хромосомы в популяции. Предположим, например (воспользовавшись обозначениями Добржанского), что 37% мушек в определенной популяции имеют вторую хромосому со «стандартной» последовательностью генов, 16% имеют инверсию «Arrowhead» и 47% — инверсию «Chiricahua». В таком случае частоты этих форм будут соответственно равны 0,37, 0,16 и 0,47. Добржанский с коллегами составил карты частот различных инверсий по всему региону и показал, что частота каждой инверсии определенным образом меняется от Калифорнии на восток и на север до Мексики. Предполагается, что некоторые генные последовательности дают их обладателям некоторые преимущества в том или ином географическом регионе. В других исследованиях получены приблизительно те же результаты. Многие гены и хромосомы существуют в разных аллельных формах и сохраняются в популяции со значительной частотой, которая, вероятно, может регулярно изменяться (например, в зависимости от сезона). Такая вариативность — богатый источник эволюции.

Разнообразие форм генов поддерживается за счет мутаций, которые с низкой частотой происходят в популяции постоянно. Некоторые изменения генотипа оказываются полезными, поэтому индивиды с генетическими изменениями получают больше шансов оставить потомство. Со временем процент индивидов с полезной мутацией увеличивается. Естественный отбор и предполагает такое репродук-

398

тивное преимущество некоторых особей. Каждый генотип имеет свою степень *приспособленности*, измеряемую в соответствии с частотой репродукции. Сказать, что у определенного генотипа высокая приспособленность, означает, что особи с таким генотипом имеют больше возможностей передать копии своих генов потомству.

Для образования нового вида или более крупной таксономической единицы, такой как род, изменения должны затронуть многие гены. Предположим, что в каком-то виде происходят адаптивные перемены, соответствующие изменениям в генах: геном *LA BB mm QQ stst* становится *aa bb MM qq StSt*. Для этого нужны мутации  $A - a$ ,  $B - b$ ,  $m - M$ ,  $Q - q$  и  $st$

— *St.* Они скорее всего произойдут независимо друг от друга, в разное время и у разных индивидов, а конечный генотип образуется посредством рекомбинаций. Можно представить себе, как мутации удлиняют и укорачивают конечности позвоночных, делают их кости более тонкими или более толстыми и постепенно создают тот облик животного, к которому мы привыкли. Некоторые исследователи смоделировали отбор по определенному генотипу в лабораторных условиях.

Популяционная генетика описывает эти процессы статистическими методами. Начнем с модели одного гена. Предположим, что в популяции имеются аллели  $A$  и  $a$  одного и того же гена, и что частота  $A$  равна  $0,6p$ , а частота  $a$  —  $0,4q$ . (Заметьте, что в такой простой модели  $p + q = 1$ , потому что все аллели в популяции принадлежат либо к типу  $A$ , либо к типу  $a$ .) Можно определить частоты аллелей, подсчитав количество их носителей, как гомозигот, так и гетерозигот. Каждая гомозигота пе-

реносит две копии одного и того же аллеля, а гетерозигота — по одной копии каждого.

Каковы будут частоты разных генотипов в этой популяции? Процессы мутации и отбора действуют медленно, на протяжении нескольких поколений, и для начала предположим, что они вообще не действуют. Предположим также, что популяция достаточно велика, чтобы к ней были применимы принципы вероятности, и что индивиды спариваются случайным образом. Это значит, что ни самцы, ни самки специально не выбирают своих партнеров (например, партнер  $AA$  не предпочитает спариваться с партнерами того же генотипа). Вспомним теперь, что гаметы содержат один аллель либо  $A$ , либо  $a$ , поэтому гаметы  $A$  и  $a$  будут встречаться с теми же частотами, что и аллели, то есть  $p$  и  $q$ . Для наглядности можно представить аллели  $A$  в виде красных шариков, а аллели  $a$  — в виде синих, а весь генофонд популяции — в виде мешка с этими шариками. Для получения нового индивида мы не глядя двумя руками вынимаем из этого мешка два шарика. Вероятность того, что они оба красные равна  $p \times p = p^2$ , что они оба синие —  $q \times q = q^2$ . Иногда случается, что левой рукой мы вынимаем красный шарик, а правой синий (частота  $p \times q = pq$ ), а иногда наоборот: левой — синий, а правой — красный (частота  $q \times p = qp$ ). Отсюда получаем следующие частоты генотипов:  $p^2$  для  $AA$ ,  $2pq$  для  $Aa$ ;  $q^2$  для  $aa$ .

Это приближительная формула, называемая *формулой Харди—Вайнберга*, лежит в основе популяционной генетики. Более сложные ее варианты учитывают частоту мутаций и селективную приспособленность различных аллелей. С ее помощью можно также оценить распространенность в человеческой попу-

ляции наследственного заболевания, вызываемого одним аллелем. Возьмем для примера такое аутосомное рецессивное заболевание, как фенилкетонурия, которое в популяции встречается с частотой  $q^2$ . Если в определенной популяции от фенилкетонурии страдает один человек на 10 тыс., то  $q^2 = 1/10\,000$ . Отсюда следует, что  $q$  должно быть равно квадратному корню из  $1/10\,000$ , то есть  $1/100$ . Так как  $p + q = 1$ , то  $p = 99/100$ . Тогда согласно формуле Харди—Вайнберга частота гетерозиготных носителей  $2pq = 2 \times 99/100 \times 1/100 = 1/50$  (приблизительно). Эти подсчеты показывают, что гетерозиготные носители встречаются гораздо чаще (приблизительно один на 50 человек), чем гомозиготные больные. Знание частоты гетерозигот

очень помогает при генетическом консультировании. Зная данные о распространении гетерозигот, можно также постараться устранить методом отбора рецессивный аллель из популяции, как будет описано далее.

### Эволюция человека

Наиболее противоречивый вывод из теории эволюции Дарвина заключался в предположении, что человек произошел от обезьяны. Представители христианской религии приняли эту идею с неодобрением, потому что она противоречит библейской истории о том, что все живые существа на Земле созданы Богом за короткий промежуток времени. Поначалу не существовало особых доказательств, что человек действительно произошел от обезьяны, за исключением некоторого сходства частей тела и органов. Антропологи начали искать «недостающее зве-

401

но», то есть окаменелые останки существ, которые можно было бы назвать промежуточной формой между обезьянами и человеком. За последующие 150 лет было найдено несколько «промежуточных» видов, и антропологи получили достаточно сведений, чтобы проследить эволюцию человека и его предков, которых назвали *гоминидами*.

Самые древние останки были найдены в Африке, и сейчас с большой уверенностью можно утверждать, что гоминиды изначально обитали на этом континенте. О самых ранних гоминидах, называемых *Australopithecus afarensis*, почти ничего не известно, за исключением того, что они жили около 4-3,7 млн лет назад. Они были довольно невысокими (около 1,2 м ростом), ходили на двух ногах и имели небольшой мозг. Их сменили два других вида австралопитеков — *Australopithecus africanus* и *Australopithecus robustus*, которые были крупнее и обладали мозгом большего размера. Последние австралопитеки, жившие около 2,5—1,5 млн лет назад, по всей видимости, соседствовали с первыми видами, принадлежавшими к роду *Homo* (человек) — *Homo habilis*, то есть с человеком умелым, названным так потому, что он умел изготавливать примитивные орудия труда. Человек умелый был выше своих предков (1,5 м), и у него был сравнительно большой мозг (около половины объема мозга современного человека). Затем появился более высокий *Homo erectus* (человек прямоходящий) с более развитым мозгом, который жил около 1—0,25 млн лет назад. Почти 250 тыс. лет назад появился современный вид человека — *Homo sapiens* (человек разумный). Однако среди этого вида на ранней стадии было несколько разных форм, например не-

402

андертальцы, следы которых теряются 35 тыс. лет назад и которых либо называли подвидом *H. sapiens*, либо причисляли к другому, родственному виду. Не так давно английский генетик Брайан Сайкс при помощи ДНК-анализа установил, что неандертальцы не оставили следа в геноме современного человека и что они действительно принадлежали к другому виду, *Homo neanderthalensis*.

### Миграция и разнообразие *Homo sapiens*

Благодаря секвенированию ДНК людей по всему миру удалось построить филогенетическое дерево человечества. Корни этого дерева, как свидетельствуют окаменелые останки, уходят в Африку. Большинство биологов придерживаются теории, согласно которой *Homo sapiens* из

Африки несколькими волнами мигрировал по всему свету. Дивергенция среди разных групп во время миграций и после них привела к появлению так называемых человеческих рас, если слово «раса» определять как «группу людей, первоначально обитавшую в определенном регионе и обладающую внешними признаками, заметно отличающими ее от другой группы людей».

Поскольку история контактов между различными группами людей доказывает, что все они могут скрещиваться между собой, все мы принадлежим к одному и тому же виду. Иногда в это не так уж легко поверить, особенно если, например, сравнить темнокожих низкорослых пигмеев из Центральной Африки и высоких европейцев со светлой кожей. В свое время антропологи пытались на основе видимых различий построить классификацию человечес-

403

ких рас, однако предлагались разные системы классификации, и ни одна из них не стала общепринятой. Количество рас колебалось от трех-четырех («черная», «белая», «желтая» и «красная») до 50. Одна из классификаций делила людей на семь рас: кавказоиды, чернокожие африканцы, монголоиды, южноазиатские аборигены, америды, Океаниды и австралийские аборигены. Такие разногласия говорят о грандиозном генетическом разнообразии внутри рас, о вариациях, которые позволяют нам различать отдельных людей.

Те видимые характеристики, на основе которых пытались определять расы — рост, цвет кожи, форма глаз, — определяются генами. Но все признаки человека демонстрируют ту или иную степень варибельности, и внутри одной группы могут находиться индивиды, значительно отличающиеся друг от друга по этим же признакам. Например, к «европеоидам» причисляли светловолосых скандинавов, смуглых средиземноморцев и темнокожих обитателей Северной Индии. Секвенирование ДНК предоставляет более точные данные для определения различий, так как с его помощью можно установить количество разных форм отдельных генов (или отдельных сегментов ДНК) в популяции. И оно показало, что разнообразие *внутри* рас больше разнообразия *между* расами. Но ведь расы заметно отличаются друг от друга? Как такое может быть? Дело в том, что ДНК-анализ учитывает *все* генетически обусловленные вариации, а не только видимые признаки, по которым чаще всего и опознают расы. По аналогии можно представить сотню черных бусин, различающихся по форме, размеру и материалу, а рядом с ними другую сотню белых бусин, также раз-

404

личающихся по форме, размеру и материалу. Внутри этих двух наборов различий между бусинами очень много, тогда как единственное различие между этими двумя наборами заключается в цвете.

Данные ДНК-анализа подтверждают условность деления человечества на расы. И хотя в истории человечества концепция рас играла немалую роль, с биологической точки зрения это всего лишь цвет кожи. На генетическом уровне не существует значительных границ между расами, наблюдаются лишь некоторые генетически обусловленные поверхностные признаки. Если предоставить генетикам для анализа ДНК случайного человека, то они, скорее всего, не смогут определить его расовую принадлежность.

Исследования, посвященные утрате генетического разнообразия человека, помогли установить маршруты миграций из Африки.

Предположим, что в каком-то регионе — назовем его регионом 1 — популяция обладает большим генетическим разнообразием и в ДНК ее представителей могут встречаться формы *a*, *b*, *c*, *d*, *e* и *f*. В популяции соседнего региона (региона 2) встречаются только формы *a*, *b*, *c* и *d*, а в популяции региона 3 — только *a* и *b*. Такое распределение форм можно объяснить исходя из *эффекта основателя*: часть большой популяции становится основателем новой популяции, распределение генов в которой может быть иным, чем в основной популяции. В данном случае логично предположить, что небольшая группа из региона 1 мигрировала в регион 2 и образовала там новую популяцию. У основателей этой популяции не было форм *e* и *f*. Позже еще одна группа, у представителей которой не было форм *c* и *d*, отправилась в регион 3.

405

Так можно проследить пути миграции по континентам. Один из маршрутов, например, проходит по Южной Азии, затем поворачивает на север и по спирали заходит в Центральную Азию.

Брайан Сайкс с коллегами изучал миграцию человека по образцам митохондриальной ДНК. Митохондрии содержат отдельные маленькие молекулы ДНК, кодирующие некоторые белки для этих органелл. Их можно размножить методом PCR и определить их последовательности. Образец митохондриальной ДНК можно получить из крови и даже из окаменелых останков. Митохондрии наследуются исключительно по материнской линии, поскольку сперматозоид внедряет в яйцеклетку только ядро, а митохондрии в ней остаются свои. При помощи этого метода Сайкс установил происхождение обитателей Полинезии и обнаружил, что они пришли из Азии, а не из Южной Америки. Собрав образцы митохондриальной ДНК среди европейцев, Сайкс выявил несколько центров, из которых эта ДНК могла распространиться по Европе. Фактически это означает, что 45—50 тыс. лет назад было семь женщин, прародительниц обитателей Европы.

Не стоит забывать, что обитатели Африки точно так же были подвержены генетическим изменениям, как и все остальные группы людей. Современные африканцы отличаются от своих прародителей, из среды которых вышли мигранты в другие части света. Поэтому африканцев ни в каком смысле слова нельзя назвать примитивными.

Видимые расовые различия возникли в результате небольших изменений в ДНК, происходивших и накапливавшихся в том или ином регионе. Похоже, что некоторые из этих изменений были адап-

406

тивными, то есть помогавшими людям выжить в той среде, в которую они мигрировали. Другие генетические изменения могли произойти вследствие *дрейфа генов*. Закон Харди—Вайнберга применим к большим популяциям, в которых спаривание происходит, как правило, случайным образом, но в малых популяциях, при малом числе спариваний последующему поколению могут перейти лишь отдельные формы генов. Поэтому частоты аллелей в малой популяции могут резко измениться за небольшой промежуток времени. В дальнейшем в силу эффекта основателя эти частоты закрепляются. Допустим, что в изначальной популяции лишь у одного из 10 человек были рыжие волосы, но несколько рыжеволосых людей могли дать начало новой популяции, в которой частота этого цвета волос оказалась значительно выше.

Среди многих отличительных признаков некоторые обладают явной адаптивной ценностью. Рассмотрим их коротко.

### Цвет кожи

Средний оттенок кожи популяции находится почти в прямой зависимости от долготы: самый темный встречается близ экватора, а самый светлый — ближе к полюсам. Темная кожа лучше защищает от ультрафиолетового излучения, вызывающего рак кожи, а ведь это излучение интенсивнее всего в районе экватора. С другой стороны, солнечный свет способствует синтезу витамина D; в северных широтах светлая кожа пропускает больше света и как следствие позволяет увеличить содержание витамина D. В экваториальных областях темная кожа пре-

407

дотворяет избыточный синтез витамина D, излишек которого может быть вреден.

### Форма тела

Тонкое тело быстрее теряет тепло, и среди обитателей южных широт много стройных и худых людей. Округлые формы, типичные, например, для эскимосов, помогают удерживать тепло и выживать в холодных регионах.

### Сопrotивляемость малярии

Гетерозиготы по серповидноклеточной анемии обладают некоторой устойчивостью к малярии, поэтому мутантный аллель гена гемоглобина характерен для тех регионов, где распространены переносчики малярии (в основном в тропиках). И хотя гомозиготы сильно страдают от этого заболевания и даже умирают, для гетерозигот наличие дефектного аллеля может оказаться преимуществом.

### Приспособленность к высоте

Люди, обитающие на больших высотах (например, в Андах), обладают различными физиологическими особенностями, помогающими им лучше переносить недостаток кислорода.

### Евгеника

Как уже говорилось в гл. 1, мысль об улучшении человеческого рода зародилась давно, по крайней мере, в древнегреческом обществе классического периода. Но особое внимание она привлекла в последние десятилетия XIX и в начале XX века, когда

408

начала распространяться теория об естественном отборе и развития классической генетики. Первым идею о проведении специальных мер по улучшению человечества высказал двоюродный брат Чарльза Дарвина, Фрэнсис Гальтон, который и ввел в научный обиход термин «евгеника», что означало «хорошее рождение (порода)». Исходя из того, что человек выводит породы животных и сорта растений с нужными ему признаками, Гальтон высказал предположение, что для улучшения признаков людей также нужен искусственный отбор. Эту идею подхватили многие ученые и общественные деятели того времени, в том числе и писатель Джордж Бернард Шоу. В Европе и Северной Америке был осуществлен ряд евгенических программ. При этом одни касались наследственных болезней и дефектов, а другие были связаны с представлением о превосходстве одних рас над другими.

К тому времени выяснилось, что многие заболевания и дефекты связаны с

Генетика / Бартон Гуттман, Энтони Гриффитс, Дэвид Сузуки, Тара Куллис. — М.: ФАИР-ПРЕСС, 2004. — 448 с: ил.

одним аллелем гена и передаются по классическим законам Менделя. Но сторонники евгеники утверждали, что по наследству передаются и многие другие синдромы, такие, как слабоумие, бродяжничество и криминальность. Утверждалось, что для процветания общества нужно искоренить из популяции эти ненужные признаки. В некоторых европейских странах, а также в США и Канаде, были созданы евгенические комиссии, оценивающие необходимость евгенических мер в том или ином конкретном случае. В результате были стерилизованы десятки тысяч людей, часто без особых причин. В некоторых странах, например Канаде и Швеции, подобные мероприятия проводились до конца 1970-х годов. В 1995 году в Китайской Народ -

409

ной Республике был принят закон «О защите здоровья матери и ребенка», призванный уменьшить распространение наследственных заболеваний; по мнению некоторых исследователей, этот закон руководствуется принципами евгеники.

Данные о том, способствовали ли эти меры уменьшению частоты наследственных заболеваний, отсутствуют. В случае с рецессивными заболеваниями это и неудивительно, ведь большинство аллелей находится у гетерозиготных носителей, и отбор гомозиготных больных, по определению, неэффективен. На основе принципов популяционной генетики легко рассчитать, что для уменьшения частоты распространения типичного дефектного аллеля с  $1/100$  до  $1/200$  потребуется проводить стерилизацию (а это самый строгий метод отбора) среди гетерозигот на протяжении сотни поколений, или 2 тысяч лет. В случае с доминантными болезнями отбор более эффективен, но и в этом случае пришлось бы иметь дело с естественными мутациями и вариативностью генов.

История знает множество примеров того, как представители одного народа или социального слоя утверждали свое превосходство над представителями другого народа или социального слоя. Эти предрассудки не искоренены до сих пор и служат источником многочисленных бед и страданий. Когда в начале XX века поток иммигрантов в Северную Америку достиг своего максимума, было предложено запретить въезд представителям некоторых народностей и общественных слоев на основании их «неполноценности». В США было основано евгеническое общество (ныне это престижная биологическая лаборатория Колд-Спринг-Харбор), предметом

410

исследования которого были преимущественно иммигранты. Если даже многие ученые придерживались мнения о «неполноценности» некоторых людей, то что говорить о широкой публике, у которой эти идеи находили признание. Многие представители высших классов искренне верили в свое превосходство и надеялись, что благодаря «научным законам» все общество скоро будет состоять из «полноценных людей», то есть фактически из тех, кто похож на них. В одном из докладов говорилось, что в среде неквалифицированных рабочих на 48 тыс. родителей приходится один ребенок, вошедший в справочник «Кто есть кто?», тогда как в среде профессионалов соотношение повышается до 46 : 1. Эти данные были сочтены убедительным аргументом в пользу евгенических процедур и построения элитарного общества.

В Германии евгеника поначалу развивалась медленно, но в 1930-х годах буквально вышла из-под контроля. В 1933 году был принят закон, согласно

которому все люди с наследственными дефектами в обязательном порядке подвергались стерилизации. В число таких дефектов вошли шизофрения, маниакальные депрессии, наследственная эпилепсия и тяжелый алкоголизм. Этот закон приняли с одобрения многих ведущих генетиков Германии. В 1937 году в список тех, кто подвергался стерилизации, добавили «цветных» детей. В 1939 году вступила в действие программа по эвтаназии пациентов психиатрических клиник. В 1942 году начались массовые истребления евреев и цыган в концентрационных лагерях. Все эти зверства оправдывались стремлением создать «расу господ» и устранить из популяции «неполноценные» аллели. Были также предприняты попытки

411

планомерного скрещивания людей с благоприятными «арийскими» признаками.

В настоящее время некоторые сообщества принимают ряд добровольных программ по сокращению частоты наследственных заболеваний, свойственных той или иной группе. Возьмем для примера болезнь Тея—Сакса, аутосомное рецессивное заболевание нервной системы с летальным исходом. Его вызывает аллель, распространенный среди ашкеназских евреев, выходцев из Восточной Европы. В Северной Америке эта болезнь была распространена среди новорожденных в семьях иммигрантов. С развитием науки стало возможным проведение ДНК-анализа и выявление гетерозигот по аллелю Тея—Сакса. Если гетерозиготны оба партнера, то они часто принимают решение не вступать в брак. Таким образом, в некоторых регионах, например в Нью-Йорке, данная болезнь была почти полностью искоренена. Обратим особое внимание на то, что такие добровольные программы коренным образом отличаются от тех, что навязываются государством.

Следует заметить, что с помощью ДНК-анализа уже возможно выявить многие рецессивные аллели у гетерозигот, а в будущем, вне всякого сомнения, количество заболеваний, выявляемых таким образом, будет увеличиваться. Соответственно будут разработаны добровольные программы по искоренению из популяции таких болезней, как кистозный фиброз.

Следует различать этический и практический аспекты евгеники. С этической и даже научной точки зрения большинство евгенических предприятий в истории человечества были, мягко говоря, небезукоризненны. Научные недостатки заключались

412

отчасти в неправильно понятых законах наследственности, а отчасти в неэффективности отбора рецессивных признаков. Однако благодаря быстрому прогрессу в области генетики все практические недостатки, возможно, будут скоро преодолены. Поскольку человечеству все более грозят перенаселенность, загрязнение окружающей среды, неконтролируемые инфекционные болезни и недостаток ресурсов, вероятно, уже недалеко то время, когда людям все-таки придется задуматься, как самим контролировать собственную эволюцию.

## ПРИМЕЧАНИЯ

### Глава первая

- <sup>1</sup> Mark Schorer, *William Blake: The Politics of Vision* (New York; Vintage, 1959).
- <sup>2</sup> Joseph Haberer, «Politicalization in Science», *Science*, 178, 1977. P. 713-723.
- <sup>3</sup> Theodore Roszak, *The Monster and the Titan: Science, Knowledge, and Gnosis, Daedalus*, Summer 1974, pp. 17-34.

### Глава вторая

- <sup>1</sup> Robert Graves, «Introduction», in *New Larousse Encyclopedia of Mythology* (London: Hamlyn, 1959, p. vii).
- <sup>2</sup> Гомер, *Илиада*. Песнь V, стихи 265-274. Перевод Н. Гнедича.
- <sup>3</sup> Вергилий. *Георгики*. III. Пер. С. Шервинского.
- <sup>4</sup> Stuart Queen and Robert Habenstein, *The Family in Various Cultures*. (Philadelphia: J. B. Lippincott, 1974), pp. 158-9.

### Глава третья

- <sup>1</sup> Единица атомного веса иногда называется *дальтоном* в честь английского химика Джона Дальтона.

### Глава четвертая

- <sup>1</sup> Термином *признак* обозначается отличительная особенность организма, передающаяся по наследству, например цвет глаз и волос или окраска цветка растения. Под *чертой* мы здесь подразумеваем отдельную форму признака, например лиловые цветки растений.

414

### Глава пятая

- <sup>1</sup> Заметьте, что и клетки, и хромосомы размножаются делением; сначала они удваиваются, затем две половины расходятся. В биологии принято условно называть образованные в результате деления клетки дочерними, а хромосомы — сестринскими.
- <sup>2</sup> Kennedy McWhirter, «XYY Chromosome and Criminal Acts», *Science*, 164, 1969, p. 1117.
- <sup>3</sup> *Georgetown Law Journal*, «Note: The XYY Chromosome Defense», 57, 1969, pp. 892-922.
- <sup>4</sup> Barbara J. Culliton, «Parents' Rights: Harvard Is Site of Battle over X and Y Chromosomes», *Science*, 186, 1974, pp. 715-17.
- <sup>5</sup> H. Bentley Glass, «Endless Horizons or Golden Age», *Science*, 171, 1971, pp. 28ff.
- <sup>6</sup> Ernest B. Hook, «Behavioral Implications of the Human XYY Genotype», *Science*, 179, 1973, pp. 139-50.

### Глава шестая

- <sup>1</sup> Гаррод понимал значимость сделанного им открытия, но, как это часто бывало в истории науки, другие ученые его не поняли, и труды Гаррода вновь открыли лишь несколько десятилетий спустя, когда генетика продвинулась достаточно далеко.
- <sup>2</sup> Robert Guthrie, «Mass Screening for Genetic Disease», in *Medical Genetics Today*, ed. D. Bergsma (Baltimore: John Hopkins Press, 1974).

### Глава седьмая

- <sup>1</sup> Некоторые штаммы *E. coli*, особенно 0157:H7, в последнее время печально прославились тем, что вызывают серьезные (порой даже летальные) желудочно-кишечные заболевания, но это редкие исключения. В лабораториях исследуются безвредные штаммы *E. coli*.
- <sup>2</sup> Felix d'Herelle, «The bacteriophage», *Science News*, 14, 1949, pp. 44ff.

### Глава восьмая

- <sup>1</sup> Некоторые фаги, растущие на K, являются *rI<sup>+</sup>-ревертантами*, испытавшими обратную мутацию, но частота реверсии

415

измеряется независимо и вычитается из общего числа; она гораздо меньше частоты рекомбинации.

### Глава десятая

- <sup>1</sup> Laurie Garrett, *The Coming Plague* (New York: Farrar, Strauss & Giroux, 1994).
- <sup>2</sup> Bernard Dixon, «Antibiotics and Advertisers», *New Scientist*, 10 April 1975, p. 58.
- <sup>3</sup> Theodore Friedmann and Richard Roblin, «Gene Therapy for Human Diseases?», *Science*, 175, 1972, pp. 949-55.

- <sup>4</sup> Stanley Rodgers, «Gene Therapy for Genetic Disease?», *Science*, 178, 1972, pp. 648-9.

### Глава тринадцатая

<sup>1</sup> «Монсано» была одной из первых компаний, начавших активно выступать против Рэйчел Гарсон, опубликовавшей книгу «Безмолвный источник» (*Silent Spring*). Эта книга пробудила интерес широкой публики к пестицидам, загрязняющим окружающую среду, и способствовала развитию движения за охрану окружающей среды.

<sup>2</sup> Здесь не место обсуждать экономические теории, но тем, кто доверяет принципам традиционной экономики, будет интересно узнать, что в последнее время развивается школа так называемой экологической экономики, которая отвергает многие традиционные идеи и старается рассматривать экономическую деятельность в более широком биологическом контексте.

### Глава четырнадцатая

<sup>1</sup> Доза излучения измеряется в зависимости от его ионизирующего воздействия на сухой воздух; единицей служит *рентген. Бэр* — это так называемый *биологический эквивалент рентгена*, то есть доза излучения, которая вызывает то же количество повреждений, что и один рентген рентгеновского и гамма-излучений. Миллибэр равен одной тысячной бэра.

## СЛОВАРЬ

**Авторадиография** — метод получения снимка радиоактивных материалов посредством их воздействия на фотографический раствор; там, где раствор проявляется, образуется темное пятно.

**Агар** — полисахарид, выделяемый из морских водорослей и используемый в качестве плотной питательной среды.

**Аденин** — одно из пуриновых оснований ДНК или РНК.

**Активный центр** — участок или углубление в молекуле фермента, где происходит химическая реакция.

**Алкаптонурия** — нарушение метаболизма, характеризующееся умственной отсталостью вследствие накопления в организме гомогентизиновой кислоты (алкаптона), которая темнеет на воздухе.

**Аллель** — одна из нескольких форм гена.

**Аллостерический белок** — белок с двумя активными центрами, каждый из которых связывается со специфическим лигандом. В зависимости от того, с каким лигандом он связан, меняются структура и активность.

**Амбер-мутация** — мутация, в результате которой образуется нонсенс-кодон (стоп-кодон) (UAG), приводящий к преждевременной остановке синтеза белка.

**Амин** — органическое соединение, имеющее в своем составе аминогруппу  $\text{NH}_2$ .

**Аминный конец** — конец пептидной цепи со свободной аминной группой.

**Аминоацильная тРНК** — транспортная РНК, соединенная с аминокислотой, которую она переносит для синтеза белка.

**Аминогруппа** — химическое соединение  $\text{NH}_2$ .

417

**Аминокислота** — мономер белка, органическое соединение, имеющее в своем составе аминогруппу  $\text{NH}_2$  и карбоксильную группу  $\text{COOH}$ .

**Анафаза** — фаза митоза и мейоза, при которой хромосомы или хроматиды расходятся по разным полюсам.

**Анеуплоид** — организм, имеющий избыток или недостаток хромосом по сравнению с нормальным (эуплоидным) хромосомным набором.

**Антиген** — чужеродное тело, попавшее в организм (обычно птицы или млекопитающего), в ответ на внедрение которого вырабатываются антитела.

**Антикодон** — последовательность молекулы транспортной РНК, дополнительная к последовательности кодонов молекулы матричной РНК.

**Антитело** — молекула, которую вырабатывают определенные клетки (обычно птиц и млекопитающих) в ответ на антигены; обычно способна связываться с антигеном и нейтрализовывать его.

**Ауксотроф** — мутантный организм, неспособный синтезировать одно или несколько жизненно необходимых веществ.

**Аутосома** — обычная хромосома, в отличие от половой хромосомы (X или Y).

**Бактериофаг** — вирус бактерий.

**Белок** — полимер, состоящий из аминокислот.

**Биоинформатика** — наука, анализирующая структуру и функцию генома, особенно методами компьютерного моделирования и программирования.

**Биосинтез** — часть метаболизма, ответственная за синтез молекул, из которых состоит организм.

**Бластула** — стадия развития эмбриона, полое шаровое скопление клеток.

**Бляшка** — небольшое чистое пятно посреди слоя клеток, выросших в чашке с питательной средой; причиной появления этого пятна служат вирусы.

**Быстрообменивающаяся метка** — метка, добавляемая к исследуемым клеткам или организмам на короткий

418

промежуток времени с целью изучения процессов в этих клетках.

**Вакуоль** — небольшая, ограниченная мембраной клеточная структура в виде пузырька, переносящая материалы из одного места в другое внутри клетки.

**Валентность** — способность атома образовывать определенное число связей с другими атомами.

**Вектор** — вирус, плазида или другая частица, с помощью которой осуществляется перенос ДНК.

**Веретено деления** — структура клетки, состоящая из микротрубочек, которая во время митоза или мейоза растаскивает хромосомы по разным полюсам.

**Видообразование** — процесс образования новых биологических видов.

**Вирион** — полостью сформированная вирусная частица, существующая вне клетки и состоящая преимущественно из нуклеиновой кислоты (генома) и белковой оболочки (капсида).

**Вирулентный фаг** — бактериофаг, способный размножиться только в ходе литического цикла.

**Вирус** — биологическая частица, отличающаяся от организма и способная размножиться только внутри функционирующей клетки; состоит из генома и на определенной стадии развития образует внеклеточные вирионы; см. *вирион*.

**Водородная связь** — слабая связь, удерживающая вместе молекулы; при этом один положительно заряженный ион водорода связывает два относительно отрицательно заряженных атома, например: —O...H—O— или —N...H—O—, здесь эта связь обозначена точками.

**Врожденное нарушение метаболизма** — генетическое нарушение, приводящее к неспособности синтезировать фермент, который участвует в метаболической реакции.

**Вырожденный код** — код, в котором одной единице информации соответствует несколько символов. Генетический код является вырожденным, потому что не-

419

которым аминокислотам соответствует более одного кодона.

**Газон** — слой бактерий, выращенный на питательной среде, в котором можно наблюдать бляшки фагов и вирусов; в более общем смысле слой любой клеточной культуры.

**Гаплоид (гаплоидный)** — организм или клетка, имеющие одинарный набор хромосом; см. *диплоид*.

**Генетически модифицированный организм (ГМО)** — трансгенный организм, в который перенесли один или несколько генов неродственного ему организма.

**Генная терапия половых клеток** — предполагаемое направление генной терапии, при котором дефектные аллели будут заменяться в половых (репродуктивных) клетках, что предотвратит передачу их потомству.

**Геном** — совокупность всех генов и регуляторных сигналов, определяющих структуру и активность вирусов или организмов; генетическая информация, закодированная в нуклеиновой кислоте.

**Геномная библиотека** — набор фрагментов ДНК одного вида организмов, порезанных эндонуклеазой и перенесенных в векторы.

**Генотип** — набор аллелей определенных генов в конкретном организме; ср. *фенотип*.

**Гетерозигота (гетерозиготный)** — диплоидный организм, имеющий два разных аллеля одного гена; см. *гомозигота*.

**Гидроксильная группа** — химическое соединение ОН.

**Гидрофильный** — буквально «любящий воду»; гидрофильным называется химическое вещество, растворимое в воде; см. *гидрофобный*.

**Гидрофобный** — буквально «боящийся воды»; гидрофобным называется химическое вещество, неспособное растворяться в воде; см. *гидрофильный*.

**Гликоген** — полисахарид, образованный полимеризованными молекулами глюкозы; основной запасной углевод животных и человека.

420

**Гомеотический ген** — регуляторный ген, мутация которого приводит к значительным изменениям в развитии.

**Гомозигота (гомозиготный)** — диплоидный организм, имеющий два одинаковых

аллеля одного гена; ср. *гетерозигота*.

**Гомологичные хромосомы** — в диплоидном организме — хромосомы, имеющие одинаковую форму и по преимуществу одинаковый набор генов.

**Гомология** — сходство в строении (анатомическом или молекулярном) между двумя биологическими видами.

**Гомункулус** — в истории науки — гипотетическое миниатюрное существо, содержащееся в каждом сперматозоиде или яйцеклетке, из которого за время беременности развивается ребенок.

**Градиент плотности** — раствор (часто хлорида цезия, CsCl) в пробирке, помещаемой в центрифугу, в котором наблюдается постепенное увеличение плотности в направлении центробежной силы центрифуги. Молекулы в таком растворе распределяются по своей плотности или размеру.

**Гуанин** — одно из пуриновых оснований ДНК или РНК.

**Дезоксирибоза** — вариант сахара рибозы с пятью атомами углерода, в котором атом C<sub>2</sub> вместо атома водорода удерживает гидроксильную группу ОН.

**Делеция** — хромосомная мутация, при которой теряется фрагмент хромосомы.

**Денатурация** — изменение структуры молекулы, например белка, при котором она теряет свою биологическую активность.

**Детерминация** — процесс эмбрионального развития, при котором определяется судьба клеток; см. *дифференциация*.

«**Дикий тип**» — для лабораторных организмов — стандартный фенотип или аллель, отличающийся от мутантного фенотипа и мутантных аллелей.

421

**Дипептид** — молекула, состоящая из двух аминокислот, соединенных пептидной связью.

**Диплоид (диплоидный)** — организм или клетка, имеющие двойной набор хромосом. См. *гаплоид*.

**Дифракция рентгеновских лучей** — рассеяние рентгеновских лучей кристаллическими объектами, на основе которого возможно определить структуру этих объектов.

**Дифференциация** — процесс эмбрионального развития, при котором клетки принимают специфическую форму и начинают выполнять определенную функцию; см. *детерминация*.

**ДНК-лигаза** — фермент, образующий фосфоэфирную связь между двумя фрагментами нуклеиновой кислоты, то есть выстраивающий из них цепь.

**ДНК-пластинка** — небольшая стеклянная пластинка с нанесенными на нее одноцепочечными молекулами ДНК, представляющими собой фрагмент генома. Используется для выявления комплементарных молекул РНК.

**ДНК-полимераза** — фермент, реплицирующий ДНК и соединяющий нуклеотиды в цепь ДНК.

**Доминантный** — один из нескольких аллелей гена называется доминантным, если он проявляется в гетерозиготном состоянии; см. *рецессивный*.

**Донор** — 1) при спаривании бактерий — клетка (Hfr или F<sup>+</sup>), передающая ДНК реципиенту (F<sup>-</sup>); 2) в генной инженерии — организм, из которого извлекается фрагмент ДНК для последующего изучения или переноса в другой организм.

**Дупликация** — хромосомная мутация, при которой фрагмент хромосомы удваивается.

**Естественный отбор** — процесс выживания и воспроизведения организмов, наиболее приспособленных к условиям среды. Благодаря естественному отбору виды занимают определенную экологическую нишу.

**Зародышевая клетка** — клетка, из которой образуется гамета.

422

**Зигота** — клетка, образовавшаяся в результате слияния сперматозоида и яйцеклетки.

**Зонд** — молекула, обычно небольшая нуклеиновая кислота, которая служит меткой для нахождения отдельного гена или генетического элемента.

**Инверсия** — хромосомная мутация, при которой фрагмент хромосомы отрывается и вставляется в обратном порядке.

**Индукция** — 1) экспрессия гена посредством инактивации белка-репрессора; 2) при эмбриональном развитии — процесс, при котором один тип клеток вызывает изменения в клетках другого типа.

**Интерфаза** — фаза цикла эукариотической клетки, во время которой не происходит митоза.

**Интрон** — некодирующая последовательность оснований внутри одного гена; см. *ЭКЗОН*.

**Информационная РНК** — см. *матричная РНК*.

**Информация** — мера упорядоченности или совокупность сведений о чем-либо.

**Ион** — атом или молекула с положительным или отрицательным зарядом.

**Капсид** — защитная оболочка вириона (вирусной частицы).

**Карбоксильная группа** — химическое соединение  $\text{COOH}$ , называемое еще кислотной группой, потому что атом водорода стремится отделиться в виде иона  $\text{H}^+$ .

**Карбоксильный конец** — конец полипептидной цепи со свободной карбоксильной группой.

**Кариотип** — схема хромосомного набора организма, получаемая в результате специальной обработки клеток, фотографирования и распределения хромосом по порядку.

**Карта сцеплений** — схема хромосомы, на которой показаны участки генов и других генетических элементов, определяемых в зависимости от степени их сцепления.

**Картирование методом делеции** — процесс составления генетической карты при помощи мутантов по деле-

423

ции. Если две и более мутации пересекаются, то они не могут рекомбинировать.

**Катализатор** — вещество, убыстряющее химическую реакцию, но не преобразующееся в результате этой реакции.

**Килобаза** — тысяча оснований, нуклеотидов или нуклеотидных пар.

**Клетка** — фундаментальная биологическая единица, представляющая собой сложный комплекс биологических молекул и ионов, растворенных в воде, окруженных плазматической мембраной.

**Клеточный цикл** — ряд процессов, включающий в себя репликацию ДНК и заканчивающийся делением клетки.

**Клон** — 1) группа организмов, происшедших от общего предка путем бесполого размножения (например, в результате клеточного деления); 2) организм, созданный в результате переноса ядра клетки одного организма в яйцеклетку без ядра другого организма; 3) участок ДНК, внедренный в вектор и многократно реплицированный (*клон ДНК*).

**Клон ДНК** — вектор (и клетка, в которой он реплицируется), содержащий фрагмент внедренной ДНК.

**Клонирование** — эксперимент по созданию клона (см. *клон 2* и *3*).

**Ковалентная связь** — химическая связь, образованная двумя и более атомами, имеющими одну или несколько общих пар электронов. Для разрыва такой связи требуется значительное количество энергии.

**Кодирующая цепь** — цепь ДНК, последовательность оснований которой идентична последовательности мРНК, за исключением того, что место тимина занимает урацил.

**Кодоминантный** — два аллеля кодоминантны, если в гетерозиготном организме они выражаются в равной степени.

**Кодон** — единица генетического кода, которая состоит из трех оснований и кодирует синтез одной отдельной аминокислоты.

424

**Колинеарность** — тип прямого соответствия между последовательностями

нуклеиновой кислоты и аминокислот в белке, синтез которого она кодирует.

**Колония** — группа клеток, таких, как бактерии, выращиваемых в виде клона из одной клетки-предшественника, обычно на поверхности чашки с агаром.

**Колхицин** — химическое вещество, останавливающее митоз в метафазе; позволяет составить кариотип.

**Комплементарная ДНК** — молекула ДНК, созданная с молекулы РНК при помощи фермента обратной транскриптазы (ревертазы).

**Комплементарные молекулы** — молекулы, строение которых позволяет им связываться друг с другом. В частности, комплементарными могут быть основания нуклеиновых кислот; см. *комплементарные основания*.

**Комплементарные основания** — нуклеотидные основания, образующие стабильные пары друг с другом: аденин с тиминном или урацилом и гуанин с цитозином.

**Комплементарные цепи** — цепи ДНК, последовательности оснований которых комплементарны друг другу; см. *комплементарные основания*.

**Конъюгация** — процесс соединения двух клеток (особенно бактерий), при котором происходит обмен их ДНК.

**Крахмал** — полисахарид, состоящий из двух остатков глюкозы, соединенных между собой связью альфа 1:4; накапливается в растениях в качестве запасного питательного вещества.

**Кроссинговер** — процесс, при котором две молекулы нуклеиновой кислоты (в хромосомах) разрываются и обмениваются фрагментами.

**Лиганд** — молекула, связанная с активным центром белка.

**Лизис** — процесс, при котором инфицированная фагом (или, в общем смысле, вирусом) клетка разрушается и освобождает фаг, находящийся внутри нее.

**Лизогения** — состояние, при котором бактерии содержат в себе профаг — неинфекционную форму фага.

425

**Лизогенные бактерии** — бактерии, которые находятся в состоянии лизогении.

**Липиды** — класс органических веществ, к которым принадлежат жиры; обычно их молекулы представляют собой длинные цепи углеводов.

**Литический цикл** — процесс, при котором бактериофаг размножается в клетке хозяина и разрушает эту клетку.

**Локус** — местоположение гена или регуляторного элемента на хромосоме или на генетической карте.

**Макроэволюция** — смена одних видов другими, наблюдаемая на примере ископаемых остатков.

**Маркер** — нуклеиновая кислота с мутацией или другой заметной особенностью, используемая для определения положения гена или других генетических элементов.

**Матрица** — структура или молекула, которая служит образцом для синтеза комплементарной структуры или молекулы.

**Матричная РНК (мРНК)** — молекула РНК, последовательность кодонов которой соответствует последовательности аминокислот в том или ином белке.

**Матричная цепь** — одна из двух цепей ДНК, которая служит матрицей для синтеза РНК и, следовательно, последовательность оснований которой комплементарна последовательности РНК.

**Мезодерма** — у эмбриона животных — первичная ткань, из которой образуется большинство внутренних органов; см. *эндодерма, эктодерма*.

**Мейоз** — процесс, при котором из диплоидной клетки образуются клетки с гаплоидным набором хромосом (половые клетки).

**Мембрана** — клеточная структура, состоящая из белков и липидов, которая служит границей клетки. Внутри нее находятся другие клеточные структуры, такие, как ядро и митохондрии.

**Метаболизм** — общая совокупность химических процессов, происходящих в организме.

426

**Метаболит** — промежуточный продукт метаболического пути.

**Метаболический путь** — серия химических реакций, осуществляемых с помощью ферментов, благодаря которым одни вещества преобразуются в другие.

**Метафаза** — во время митоза или мейоза — стадия, на которой хромосомы выстраиваются посреди делящейся клетки.

**Метка** — радиоактивный атом, а также некоторые другие атомы и молекулы, которые внедряются в некоторые сложные вещества; с помощью меток легко следить за процессами и определять структуру клеток или молекул.

**Метод «отпечатков пальцев» (фингерпринтинг)** — определение индивидуальной структуры фрагментов ДНК при помощи особого фермента и разделения этих фрагментов в геле.

**Микроэволюция** — небольшие изменения, происходящие внутри отдельного биологического вида.

**Митоз** — в эукариотических клетках — процесс, при котором ядро делится на два ядра с идентичным набором хромосом. Как правило, сопровождается делением клетки.

**Митохондрии** — небольшие вытянутые тельца в эукариотических клетках, в которых питательные вещества преобразуются в энергию и создается запас энергии в пригодной для потребления клеткой форме.

**Модель** — в науке — схема или описание какого-либо процесса, его условное изображение.

**Молекулярная масса** — масса молекулы, выраженная в атомных единицах массы. За единицу принята масса атома водорода (точнее, одна двенадцатая массы атома углерода).

**Мономер** — небольшая молекула, одна из составных частей полимера.

**Моносахарид** — отдельная молекула сахара, мономер полисахаридов.

427

**Мутаген** — вещество или явление, такое, как излучение, которое повышает частоту мутаций.

**Мутация** — 1) процесс, в результате которого происходят изменения в геноме; 2) собственно изменение генома.

**Направление репликации** — направление, в котором происходит синтез ДНК (от 3'-конца к 5'-концу).

**Направление транскрипции** — направление, в котором происходит синтез РНК с одной из цепей ДНК.

**Нонсенс-кодон (стоп-кодон)** — см. *терминирующий кодон*.

**Нонсенс-мутант** — мутант, у которого место кодирующего кодона занимает нонсенс-кодон, или стоп-кодон (UGA, UAG или UAA), сигнализирующий об окончании синтеза полипептида и прерывающий синтез раньше времени.

**Нуклеотид** — мономер нуклеиновой кислоты, состоящий из сахара (рибозы или дезоксирибозы), связанный с азотистым основанием и фосфатом.

**Оогенез** — процесс образования яйцеклетки.

**Ооцит** — клетка, из которой в процессе мейоза образуется яйцеклетка.

**Оператор** — регуляторный элемент, примыкающий к гену или блоку генов; имеет участок, к которому присоединяется регуляторный белок.

**Оперон** — один или несколько генов, экспрессия которых регулируется оператором.

**Органелла** — отдельная структура клетки, выполняющая специфическую функцию.

**Органические соединения** — химические вещества, молекулы которых состоят из одного или нескольких атомов углерода, а также водорода, кислорода и/или азота; органические вещества входят в состав организмов.

**Основание** — 1) вещество, реагирующее с ионами водорода. Например, основанием является гидроксид натрия NaOH, который в воде разлагается на ион Na<sup>+</sup> и

428

ион  $\text{OH}^-$ ; ион  $\text{OH}^-$  соединяется с ионом водорода  $\text{H}^+$  и образует очередную молекулу воды; 2) в более узком смысле азотистый компонент нуклеиновой кислоты. **Открытая рамка считывания** — предполагаемый ген, распознаваемый как серия кодонов между типичным начальным кодоном и типичным терминирующим кодоном, достаточно большой для кодирования полипептида.

**Пангенезис** — теория (ныне устаревшая), согласно которой сперматозоиды и яйцеклетки вбирают в себя вещества со всех частей и органов тела; предполагалось, что таким образом гаметы передают информацию о признаках родительского организма потомству.

**Пептидная связь** — связь  $\text{C—O—N—H}$ , посредством которой соединяются две аминокислоты, образуя пептид, или белок.

**Первичная структура** — последовательность аминокислот в цепи белка.

**Пермиссивное условие** — условие, при котором летальный мутант получает возможность расти, например низкая температура для мутантов, чувствительных к теплу; см. *рестриктивное условие*.

**Пиримидиновые основания** — азотистые основания нуклеиновых кислот — цитозин, тимин и урацил, представляющие собой кольцо из шести атомов; см. *пуриновые основания*.

**Питательная среда** — смесь питательных веществ, в которой выращивают некоторые организмы.

**Плазмиды** — молекулы ДНК, находящиеся в бактериях и некоторых других организмах, способные к самостоятельному размножению; передают отдельные признаки и иногда могут переносить свою копию в другую клетку, хотя, как правило, существуют отдельно от генома клетки.

**Плейотропный аллель** — аллель, обуславливающий проявление более одного фенотипического признака.

429

**Повторяющаяся ДНК** — ДНК, содержащая повторяющиеся короткие последовательности и образующая большую долю хромосом эукариот.

Подвид — отдельная группа внутри биологического вида, отличающаяся особыми признаками и ареалом распространения.

**Полимер** — молекула, состоящая из многих идентичных или схожих небольших молекул (мономеров).

**Полимераза** — фермент, осуществляющий синтез полимера.

**Полимеразная цепная реакция** — процесс увеличения количества молекул ДНК посредством многократной репликации.

**Полиморфизм длины рестрикционных фрагментов** — различие между ДНК разных индивидов, обнаруживаемое в результате обработки ДНК определенным рестрикционным ферментом (рестриктазой).

Полинуклеотид — нуклеиновая кислота; молекула, состоящая из множества нуклеотидов.

Полипептид — белок; молекула, состоящая из многих связанных между собой аминокислот.

**Полирибосома** — структура, состоящая из молекулы мРНК, присоединившейся к нескольким рибосомам.

**Полисахарид** — молекула, состоящая из множества связанных между собой сахаров (моносахаридов).

**Полуконсервативная репликация** — модель репликации ДНК, при которой цепи двойной молекулы разделяются и вдоль каждой изначальной цепи выстраивается новая.

**Полюса деления** — при мейозе или митозе противоположные стороны делящейся клетки, к которым расходятся хромосомы и в которых образуются новые ядра.

**Полярное тельце** — один из крохотных нефункциональных продуктов, образующихся при оогенезе (мейозе ооцита).

**Посев** — распределение микроорганизмов и вирусов в чашке Петри в целях их

выращивания и изучения.

430

**Преформация** — теория, согласно которой в сперматозоиде или яйцеклетке существует крохотный, но уже сформировавшийся организм.

**Промотор** — участок молекулы ДНК (хромосомы), к которому присоединяется молекула РНК-полимеразы и с которого она начинает транскрипцию.

**Прототроф** — организм, такой, как бактерии или грибы, способный синтезировать необходимые для своей жизнедеятельности вещества (аминокислоты, нуклеотиды и др.) из простых углеводородных соединений, таких, как сахара.

**Профаг** — разновидность умеренного фага, такого, как лямбда ( $\lambda$ ) или P1, находящегося в лизогенном состоянии; обычно кольцевая молекула нуклеиновой кислоты, существующая отдельно или встроенная в геном бактерии.

**Профаза** — первая фаза митоза или мейоза, во время которой происходит уплотнение хромосом и разрушение ядерной оболочки.

**Профлавин** — краситель, молекулы которого связываются с молекулой ДНК и вызывают мутации вставки или делеции.

**Псевдовирион** — вирусная частица, содержащая клеточную ДНК вместо вирусной ДНК, посредством которой осуществляется осуществление трансдукция. Пунктирной линией обозначена водородная связь.

**Пуриновые основания** — азотистые основания нуклеиновых кислот — аденин или гуанин, в которых кольцо из шести атомов связано с кольцом из пяти атомов; см. *пиримидиновые основания*.

**Рамка считывания** — воображаемая рамка длиной в три основания, по которой происходит считывание кодирующих триплетов вдоль нуклеиновой кислоты.

**Распознавание** — процесс, благодаря которому органическая молекула соединяется с другой молекулой или с определенной последовательностью оснований нуклеиновой кислоты.

431

**Расщепление признаков** — процесс, при котором аллели гена переходят в разные гаметы.

**Ревертант** — мутантный организм, в котором произошла очередная мутация, вернувшая его к «дикому типу».

**Регуляторный ген** — ген, кодирующий производство регуляторного белка.

**Рекомбинант** — организм, имеющий набор аллелей, отличающийся от набора каждого из родителей.

**Рекомбинантная ДНК** — ДНК, полученная в результате обработки исходной ДНК определенной рестриктазой и вставки ее фрагмента в векторную ДНК, порезанную той же рестриктазой.

**Реплика** — копия молекулы нуклеиновой кислоты, идентичная первоначальной.

**Репликация** — процесс, при котором из одной молекулы нуклеиновой кислоты образуется две идентичные молекулы.

**Репрессор** — регуляторный белок, регулирующий экспрессию одного или нескольких генов посредством связывания с определенным оператором.

**Рестриктаза (эндонуклеаза рестрикции)** — фермент, который разрезает ДНК на фрагменты в местах определенных последовательностей.

**Рестриктивное условие** — условие, при котором летальный мутант не может расти, например высокая температура для мутантов, чувствительных к теплу; см. *пермиссивное условие*.

**Рестрикционная карта** — карта хромосом, сделанная на основе сравнения фрагментов, порезанных различными рестриктазами.

**Рецептор** — белок, имеющий центр связывания с определенным лигандом, функция этого белка состоит в распознавании этого лиганда, благодаря чему осуществляется необходимая реакция.

**Рецессивный аллель** — один из нескольких аллелей гена называется рецессивным, если он проявляется только в гомозиготном состоянии и не проявляется в гетерозиготном; см. *доминантный аллель*.

432

**Реципиент** — при конъюгации бактерий — клетки  $F^-$ , спаривающиеся с клетками  $Hfr$  или  $F^+$ .

**Решетка Пеннета** — таблица, с помощью которой определяют возможные результаты генетического скрещивания. По вертикали отмечают гаметы одного родителя, а по горизонтали — другого. Получившиеся в ячейках таблицы сочетания указывают на возможный генотип потомства.

**Рибоза** — сахар с пятью атомами углерода, входящий в состав нуклеотидов.

**Рибосома** — клеточная структура, представляющая собой комплекс белков и молекул РНК, в которых происходит синтез белков.

**Рибосомная РНК (рРНК)** — молекула РНК, входящая в состав рибосом.

**РНК-полимераза** — фермент, с помощью которого с молекулы ДНК синтезируется молекула РНК; фермент, осуществляющий транскрипцию.

**Родословная** — схема родственных связей между организмами, на примере которых можно изучать законы наследственности и распределения признаков среди потомства.

**Серповидноклеточная анемия** — наследственное заболевание, при котором красные кровяные клетки приобретают серповидную форму и закупоривают небольшие кровяные сосуды.

**Синтения** — особенность, при которой у разных организмов имеются схожие или идентичные гены на одних и тех же участках хромосом.

**Соматическая генная терапия** — процесс исправления генетических нарушений посредством внедрения нормальных генов в ткань, поврежденную вследствие дефектных генов.

**Соматическая клетка** — в многоклеточном организме — любая клетка (например, клетка печени, мышцы или кожи), за исключением половых (гамет или клеток, которые подвергаются мейозу).

433

**Сперматиды** — клетки, образуемые в ходе мейоза, из которых впоследствии получают сперматозоиды.

**Сперматогенез** — процесс образования сперматозоидов.

**Сперматозоид** — зрелая мужская гамета.

**Сперматоцит** — клетка, которая в ходе мейоза делится на несколько гамет (сперматозоидов).

**Спирт** — органическое соединение, имеющее в своем составе гидроксильную группу **ОН**.

**Стволовая клетка** — клетка многоклеточного организма, которая сохраняет способность развиваться в клетки различного типа.

**Структурная геномика** — наука, изучающая структуру генома.

**Субстрат** — химическое вещество, подвергающееся действию фермента и преобразуемое в результате реакции.

**Супрессор** — вторичная мутация, которая восстанавливает фенотипические признаки, утраченные в результате первой мутации.

**Сцепленные гены** — гены, находящиеся на одной хромосоме и наследуемые, как правило, вместе.

**Телофаза** — последняя стадия митоза или мейоза, во время которой происходит образование новых ядер вокруг отдельных наборов хромосом.

**Терминирующий кодон** — нонсенс-кодон (стоп-кодон) (UAG, UGA или UAA), который служит сигналом для прекращения синтеза полипептидной цепи.

**Тестовое скрещивание** — скрещивание, предпринимаемое в целях определения генотипа индивида доминантного фенотипа, который скрещивается с гомозиготным индивидом рецессивного фенотипа. Если первый индивид гомозиготный, то все потомство будет с доминантным фенотипом, но если он гетерозиготный, то часть потомства будет обладать рецессивным фенотипом.

**Тимин** — одно из пиримидиновых оснований ДНК.

**Ткань** — в многоклеточном организме — структура, состоящая из множества

однотипных клеток, выполня-

434

ющих определенную функцию (например, мышцы, кожа, нервная ткань).

**Тотипотентная клетка** — клетка, способная развиться в любой из специализированных видов клеток; см. *стволовая клетка*.

**Трансген** — ген, перенесенный в геном неродственного организма.

**Трансгенный организм** — организм, геном которого был изменен путем внедрения чужеродного гена.

**Трансдукция** — процесс, при котором вирус (как правило, бактериофаг) переносит клеточную (геномную) ДНК из одной клетки в другую.

**Транскрипт** — молекула РНК, синтезируемая в ходе транскрипции ДНК; последовательность оснований транскрипта комплементарна последовательности оснований ДНК.

**Транскрипция** — процесс синтеза матричной РНК, переносящей информацию отдельного гена.

**Транслокация** — хромосомная абберация, при которой часть одной хромосомы присоединяется к другой, не гомологичной ей хромосоме.

**Трансляция** — процесс синтеза белка на основе информации РНК; см. *транскрипция*.

**Транспозон** — генетический элемент, способный перемещаться в геноме с одного места на другое.

**Транспортная РНК (тРНК)** — небольшая молекула РНК, переносящая аминокислоту для синтеза белка.

**Трансформация** — процесс преобразования клетки, обычно бактерии, после внедрения в нее ДНК.

**Ультрацентрифуга** — аппарат для разделения молекул смеси или взвеси под действием центробежной силы.

**Умеренный бактериофаг** — бактериофаг, способный существовать в лизогенном виде.

**Урацил** — одно из пиримидиновых оснований РНК.

**Уридин** — рибонуклеотид, содержащий урацил.

**Фаг** — вирус бактерий.

435

**Фенилкетонурия** — генетически обусловленное нарушение, характеризующееся умственной отсталостью вследствие неспособности организма перерабатывать фенилаланин.

**Фенотип** — совокупность признаков и свойств организма; см. *генотип*.

**Фенотип, зависимый от условий**, — фенотип, который не позволяет организму выживать в одних (неблагоприятных) условиях и позволяет нормально функционировать в других (разрешающих) условиях.

**Фиксация азота** — химический процесс, при котором атмосферный азот  $N_2$  превращается в форму, в которой его могут потреблять растения, в виде аммиака  $NH_3$  или нитрата  $NO_3^-$ .

**Филетическая эволюция** — эволюционный процесс, в ходе которого вид постепенно меняет свои признаки.

**Филогенетическое дерево** — схема предполагаемых эволюционных связей между разными видами.

**Фингерпринтинг** — см. *метод «отпечатков пальцев»*.

**Фосфат** — химическая комбинация  $PO_4$ , встречаемая в нуклеиновых кислотах и других соединениях.

**Хиазма** — точка переплетения гомологичных хроматид во время мейоза, в которой они могут разрываться; в результате такого разрыва хроматиды могут обмениваться своими частями.

**Химическая реакция** — процесс, при котором атомы и молекулы взаимодействуют друг с другом и образуют другие молекулы.

**Химическая связь** — взаимодействие между двумя атомами, благодаря которому

они образуют соединение (см. *ковалентная связь*).

**Хлоропласт** — органелла фотосинтезирующей эукариотической клетки (например, растения), в которой происходит фотосинтез.

**Хромомера** — небольшое утолщение на хромосоме.

**Хромосома** — структура, состоящая из ДНК в комплексе с гистонами и другими белками, а также молекулами

436

РНК; один из самых основных клеточных компонентов, содержащий генетическую информацию. **Хромосомные aberrации** — изменения структуры или количества хромосом.

**Целлюлоза** — полимер глюкозы, важная составляющая тканей растений (особенно древесины).

**Центриоль** — структура в клетках животных (и некоторых других), располагающаяся на полюсах делящейся клетки и направляющая движение хромосом к полюсам.

**Центромера** — участок хромосомы, в котором хроматиды соединяются друг с другом.

**Цистрон** — функциональная единица, соответствующая гену, но выделяемая на основании комплементационного теста.

**Цитозин** — одно из пиримидиновых оснований ДНК или РНК.

**Частота аллелей** — в популяционной генетике соотношение нескольких аллелей одного гена (или типа хромосом).

**Частота мутаций** — мера вероятности того, что произойдет мутация; в общем случае вероятность того, что отдельный ген подвергнется мутации за определенное количество делений клетки.

**Чувствительный к температуре** — мутант, не способный нормально функционировать при высокой температуре.

**Чувствительный к холоду мутант** — мутант, нормально функционирующий при средних температурах, но ненормально функционирующий при низких температурах.

**Штамм** — специфический тип микроорганизмов или вирусов, обычно имеющий определенный генотип и выращиваемый в исследовательских целях.

**Эктодерма** — у эмбриона животных первичная ткань, из которой образуются наружные ткани (кожа) и основная часть нервной системы; см. *энтодерма*, *мезодерма*.

437

**Ядерная оболочка** — комплекс из двух мембран, образующий границу ядра в эукариотической клетке.

**Ядро** — в клетках эукариот органелла, в которой содержатся хромосомы.

**Яйцеклетка** — женская половая клетка, из которой в результате оплодотворения может развиваться новый организм. Содержит гаплоидный набор хромосом.

**Hfr-штамм** — штамм *E. coli* со встроенным в геном фактором *F*, вследствие чего клетки этого штамма служат донорами при конъюгации.

**Neurospora** — обычная хлебная плесень красного цвета, используемая для генетических экспериментов.

**R-плазмида** — плазмида, содержащая гены, определяющие устойчивость к одному или нескольким антибиотикам.

**S-период** — период, в течение которого реплицируется ДНК хромосом эукариотической клетки.

**X-хромосома** — у млекопитающих и некоторых других животных хромосома, определяющая пол индивида; у самок имеет парную X-хромосому; у самцов парной хромосомой служит Y-хромосома.

**Y-хромосома** — у млекопитающих и некоторых других животных определяет пол индивида (мужской); составляет пару с X-хромосомой.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	5
<b>Глава первая. ГЕНЕТИКА: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ.....</b>	<b>9</b>
Поиски порядка и смысла.....	12
Современный образ науки.....	16
Перспективы современной генетики.....	24
<b>Глава вторая. ОТ МИФА К СОВРЕМЕННОЙ НАУКЕ.....</b>	<b>28</b>
Примитивный интерес к наследственности.....	31
Одомашнивание растений и животных в зеркале мифа.....	32
Научные теории наследственности.....	39
Откуда берутся дети?.....	44
<b>Глава третья. ЧТО ЖЕ ИМЕННО ПЕРЕДАЕТСЯ ПО НАСЛЕДСТВУ?.....</b>	<b>52</b>
Строение клеток.....	54
Молекулярная структура.....	59
Рост и биосинтез.....	70
Ферменты.....	73
Синтез полимеров.....	78
Клетки как фабрики по самовоспроизводству и самообновлению.....	80
<b>Глава четвертая. РЕВОЛЮЦИОННОЕ ОТКРЫТИЕ: ЗАКОНЫ МЕНДЕЛЯ.....</b>	<b>81</b>
Открытия Менделя.....	83
Родословные.....	88
Другой пример: тестеры и нетестеры.....	95
Группы крови.....	98
Множественные аллели и доминантность.....	103
Тестовые скрещивания.....	104
<b>439</b>	
Вероятность.....	105
Два гена и более.....	108
Первый закон Менделя и определение отцовства.....	112
Ответы на вопросы о группах крови.....	114
<b>Глава пятая. ХРОМОСОМЫ, РАЗМНОЖЕНИЕ И ПОЛ.....</b>	<b>115</b>
Клетки и размножение.....	115
Митоз и клеточный цикл.....	118
Кариотип.....	121
Мейоз.....	124
Мейоз и законы Менделя.....	130
Местонахождение генов.....	132
Половые хромосомы.....	133
Нерасхождение хромосом.....	136
Мужчины ХУУ: «хромосома преступности».....	139
Попытки определения пола.....	143
<b>Глава шестая. ФУНКЦИЯ ГЕНОВ.....</b>	<b>148</b>
Гены и нарушения метаболизма.....	148
Гены и ферменты.....	151
Белки и информация.....	153
Исправление наследственных нарушений.....	161

**Глава седьмая. НАСЛЕДСТВЕННЫЙ**

МАТЕРИАЛ, ДНК.....	169
Бактерии.....	170
Первые шаги.....	174
Вирусы.....	175
Бактериофаги.....	178
Эксперимент Херши—Чейз.....	181
Строение ДНК.....	184
Модель ДНК и генетика.....	189
Проверка модели.....	191

**Глава восьмая. СТРОЕНИЕ ГЕНА.....196**

Распределение генов.....	196
<b>440</b>	
Кроссинговер внутри генов.....	205
Генетика фагов.....	206
Тонкая структура гена.....	208
Комплементация и определение границ гена.....	209
Что же такое ген?.....	212
Рестрикционные ферменты и палиндромы.....	214
Секвенирование ДНК.....	216
Рестрикционное картирование.....	219

**Глава девятая. РАСШИФРОВКА КОДА ЖИЗНИ ...224**

Как строятся белки?.....	228
Молекулы РНК: инструменты для синтеза белка.....	229
РНК-транскрипция.....	233
Трансляция.....	237
Сложные гены эукариот.....	239
Генетический словарь.....	243
Колинеарность генов и белков.....	246
Терминирующие кодоны.....	248
Универсальность кода.....	249

**Глава десятая. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ**

<b>В МИРЕ БАКТЕРИЙ.....</b>	<b>251</b>
Бактерии-мутанты.....	251
Пол у <i>E. coli</i> .....	253
Плазмиды.....	257
Факторы резистентности и устойчивость к антибиотикам.....	259
Лизогения.....	265
Гены, переносимые вирусом.....	267
Трансдукция и геном человека.....	268
Отбор мутантов.....	272

**Глава одиннадцатая. РЕГУЛЯЦИЯ ГЕНОВ**

<b>И РАЗВИТИЕ ОРГАНИЗМА.....</b>	<b>274</b>
Регуляция генов у бактерий.....	276
Белки, которые связываются.....	280
Регуляция генов эукариот.....	282
Эмбриональное развитие в общих чертах.....	284

**441**

Регуляция по времени и развитие крыла цыпленка.....	288
--------------------------------------------------------	-----

Регуляция по положению и развитие тела мухи ....	290
Формирование глаза мухи.....	292

**Глава двенадцатая. ВМЕШАТЕЛЬСТВО В СТРОЕНИЕ ДНК: ВОЗВРАЩЕНИЕ ЭПИМЕТЕЯ?.....296**

Рекомбинантная ДНК и рестриктазы.....	297	
Изучение отдельных клонированных фрагментов.....	300	клонированных
Трансгенные организмы.....	305	
Генная терапия.....	310	
Геномика — изучение всего генома.....	313	
<b>Глава тринадцатая. ГЕНЕТИК В РОЛИ ДОКТОРА ФРАНКЕНШТЕЙНА.....</b>	<b>319</b>	
Контроль над исследованиями рекомбинантных ДНК.....	319	
Генетически модифицированные организмы.....	326	
Технологии в контексте.....	329	
Аргументы против генетически модифицированных продуктов.....	333	
Этические аспекты клонирования.....	344	
Ответственность ученых.....	348	
Геномика и здравоохранение.....	352	
<b>Глава четырнадцатая. ИСТОЧНИК ПЕРЕМЕН: МУТАЦИИ.....</b>	<b>353</b>	
Частота мутаций.....	355	
Мутации у людей.....	357	
Излучение.....	358	
Что представляют собой мутации?.....	363	
Система восстановления ДНК.....	367	
Генетические последствия радиации.....	369	
Хромосомные aberrации.....	373	
Хромосомы человека.....	376	
Анеуплоидия.....	379	
Дупликация и делеция.....	380	
<b>442</b>		
Инверсии.....	382	
Транслокации.....	384	
<b>Глава пятнадцатая. ЭВОЛЮЦИОННАЯ ГЕНЕТИКА.....</b>	<b>387</b>	
Доказательства эволюции.....	391	
Эволюция как процесс.....	394	
Популяционная генетика.....	397	
Эволюция человека.....	401	
Миграция и разнообразие <i>Homo sapiens</i> .....	403	
Евгеника.....	408	
<b>ПРИМЕЧАНИЯ.....</b>	<b>414</b>	
<b>СЛОВАРЬ</b>		
<b>417</b>		

## «Грандиозный мир»

Формат 84x108/32, переплет



Томпсон М. Философия науки / Пер. с англ. — 2003. — 304 с.

Книга представляет собой краткий обзор вопросов, которые изучает философия науки. Основное внимание автор уделил истории научной мысли, важнейшим научным и философским концепциям, а также проблемам, связанным с влиянием науки на жизнь общества.



Мур П. Астрономия с Патриком Муром / Пер. с англ. — 2004. — 368 с: ил.

Книга известного популяризатора астрономии Патрика Мура будет интересна всем. Его талант говорить просто о сложном подвигнет новичка к овладению навыками наблюдения за звездным небом, а профессионала заставит по-новому взглянуть на предмет и научит излагать его доступным, понятным языком. Таким образом, у вас в руках равно и пособие для начинающих, и методическое руководство для лекторов и преподавателей.



Томпсон М. Восточная философия / Пер. с англ. — 2002. — 384 с: ил.

Доктор Мел Томпсон, специалист по философии, вероисповеданиям и этике, посвятил свою книгу описанию фундаментальных религиозных и философских традиций. Он знакомит с индуизмом, джайнизмом и буддизмом, которыми одарил человечество индийская философия, конфуцианством и даосизмом, сформировавшими китайскую школу мысли, религиозно-философскими традициями тантризма и дзэн-буддизма.



Великие мыслители о великих вопросах: Современная западная философия / Пер. с англ. — 2001. — 400 с.

В этой книге внимание двадцати двух известных западных ученых сосредоточено на пятнадцати вечных вопросах. Философы размышляют о происхождении Вселенной, существовании Бога, души вне тела, о вероятности жизни после смерти. Здесь вы встретите широкий спектр взглядов и сможете проследить связь между современной мыслью и представлениями об истине, очевидными для большинства людей.

## «Грандиозный мир»

Формат 84x108/32, обложка



Брейтот Дж. 101 ключевая идея: Физика. — Пер. с англ. — 2001. — 256 с.

Эта книга знакомит читателя с физикой, привлекая внимание к знакомым предметам, раскрывая их незнакомые стороны. Здесь объясняется 101 ключевая идея великой науки, расширяющей наши знания о мире.



Дженкинс М. 101 ключевая идея: Эволюция. — Пер. с англ. — 2001. — 240 с.

Читатель познакомится с эволюцией, описываемой в доступной форме. В книге объясняется 101 ключевой термин, часто встречающийся в литературе по данной отрасли знаний.



Митчелл П. 101 ключевая идея: Экология. — Пер. с англ. — 2001. — 224 с.

Цель этой книги - доступным и увлекательным образом познакомить читателя с экологией. Здесь объясняется 101 ключевой термин, часто встречающийся в литературе по данной отрасли знаний.



Оливер П. 101 ключевая идея: Философия. — Пер. с англ. — 2001. — 240 с.

Эта книга знакомит читателя с философией. Здесь объясняется 101 ключевой термин, часто встречающийся в литературе по данной отрасли знаний.

предлагает вниманию читателей

## Словари-справочники

Формат 60x90/16, переплет



Словарь мифов / Пер. с англ. — 2001. — 432 с: ил.

Генетика / Бартон Гуттман, Энтони Гриффитс, Дэвид Сузуки, Тара Куллис. — М.: ФАИР-ПРЕСС, 2004. — 448 с: ил.

Словарь мифов, подготовленный британскими специалистами, представляет собой собрание мифотворчества народов мира, в котором ярко и красочно представлены персонажи славянской, кельтской, японской, китайской, индуистской, шумеро-аккадской, греческой, римской, ацтекской и многих других мифологий. Новый взгляд на мифологических героев, многие из которых хорошо нам знакомы, будет интересен всем, кто неравнодушен к загадочному миру человеческих фантазий и верований.

**Кордуэлл М. Психология. А - Я: Словарь-справочник / Пер. с англ. — 2003. — 448 с: ил.**

Психолог и преподаватель Майк Кордуэлл создал свой словарь-справочник по психологии, максимально приблизив к нуждам учащихся. Каждый термин или понятие сопровождается кратким определением, так что читатель может воспользоваться им при подготовке ответа на учебное или экзаменационное задание.



**Лоусон Т., Геррод Д. Социология. А — Я: Словарь-справочник / Пер. с англ. — 2000. — 608 с: ил.**

В справочник включены все основные термины на русском и английском языках, с которыми придется сталкиваться в процессе изучения дисциплины, а также изложены базовые принципы и концепции социологической науки. Содержание статей проиллюстрировано примерами, рисунками и графиками.



**Уолл Н., Маркузе Я., Лайнз Д., Мартин Б. Экономика и бизнес. А - Я: Словарь-справочник / Пер. с англ. — 1999. — 624 с: ил.**

Словарь-справочник, созданный преподавателями английских университетов, представляет собой пособие с алфавитным порядком расположения статей, максимально облегчающим его практическое применение. Каждый термин или понятие сопровождается кратким определением, так что читатель может воспользоваться им при подготовке ответа на учебное или экзаменационное задание.

**Издательской группы «Гранд-Фаир»**

**можно приобрести ----- в московских магазинах: -----**

**1. Московский Дом Книги**

Адрес: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 8 (м. Арбатская). Справочные тел.: **290-35-80, 290-45-07**

**2. Торговый Дом «Москва»**

Адрес: г. Москва, ул. Тверская, д. 8 (м. Тверская). Справочный тел.: **229-64-83**

**3. «Библио-Глобус»**

Адрес: г. Москва, ул. Мясницкая, д. 6 (м. Лубянка). Справочный тел.: **928-35-67**

**4. «Молодая гвардия»**

Адрес: г. Москва, ул. Б. Полянка, д. 28 (м. Полянка). Справочный тел.: **238-50-01**

**5. «Белые облака»**

Адрес: г. Москва, ул. Покровка, д. 4. Справочный тел.: **921-61-25**

**6. Дом Педагогической Книги**

Адрес: г. Москва, ул. Б. Дмитровка, д. 7/5. Справочные тел.: **229-50-04, 229-93-42**

**7. Дом Книги в Медведково**

Адрес: г. Москва, Заревый пр-д, д. 12 (м. Медведково). Справочный тел.: **478-48-97**

**8. Дом Медицинской Книги**

Адрес: г. Москва, Комсомольский просп., д. 25 (м. Фрунзенская). Справочные тел.: **245-39-**

33, 245-39-27, 248-28-46

**9. Дом Технической Книги**

Адрес: г. Москва, Ленинский просп., д. 40. Справочные тел.: **137-68-88, 137-60-19**

10. «Путь к себе»

Адрес: г. Москва, Ленинградский просп., д. 10а (м. Белорусская). Справочный тел.: **257-39-87**

**Издательская группа «ГРАНД-ФАИР»**

приглашает к сотрудничеству авторов и книготорговые организации

*Телефон / факс:* **(095)721 - 38 - 56**

(многоканальный)

*Почтовый адрес:*

**109428, Москва, ул. Зарайская, д. 47, корп. 2**

*e-mail:* **[office@grand-fair.ru](mailto:office@grand-fair.ru)**

*Интернет:* **<http://www.grand-fair.ru>**

*Серия «Наука & Жизнь»*

**Бартон Гуттман, Энтони Гриффитс, Дэвид Сузуки, Тара Куллис**

**ГЕНЕТИКА**

Дизайн обложки Е. Ярошенко

ЛР 065864 от 30 апреля 1998 г.

Подписано в печать 20.09.2004.

Формат 84 x 108 <sup>1</sup>/<sub>32</sub>. Бумага офсетная.

Гарнитура «Таймс». Печать офсетная.

Усл. печ. л. 23,52. Тираж 3000 экз.

Заказ 4707.

Издательство «ФАИР-ПРЕСС» 109428, Москва, ул. Зарайская, д. 47, корп. 2

Отпечатано в полном соответствии

с качеством предоставленных диапозитивов

в ОАО «Можайский полиграфический комбинат»

143200, г. Можайск, ул. Мира, 93

---

Сканирование и форматирование: [Янко Слава](#) (Библиотека [Fort/Da](#)) ||  
[slavaaa@yandex.ru](mailto:slavaaa@yandex.ru) || [yanko\\_slava@yahoo.com](mailto:yanko_slava@yahoo.com) || <http://yanko.lib.ru> || Иср# 75088656 ||

Библиотека: <http://yanko.lib.ru/gum.html> || Номера страниц - внизу

update **29.05.06**

---