

Содержание

Об авторах.....	13
Предисловие.....	16
Эволюция представлений о гене	28
Глава 1	
Введение в генетику.....	30
1.1. У генетики богатая, интересная история	32
1.2. Менее чем за век генетика выросла от законов Менделя до структуры ДНК.....	34
1.3. Открытие двойной спирали стало началом эры молекулярной генетики..	36
1.4. Развитие технологии рекомбинантных ДНК стало основой для клонирования ДНК.....	40
1.5. Значение биотехнологии постоянно возрастает.....	41
1.6. Геномика, протеомика и биоинформатика – новые быстроразвивающиеся дисциплины.....	42
1.7. В генетических исследованиях используются модельные организмы	44
1.8. Генетика оказала глубокое влияние на общество	46
Задачи и вопросы для обсуждения	48
Глава 2	
Митоз и мейоз	49
2.1. Структура клетки тесно связана с генетической функцией.....	50
2.2. Хромосомы в диплоидных организмах представлены в виде гомологичных пар	53
2.3. Митоз и деление клетки	56
2.4. В результате мейоза формируются гаплоидные гаметы и споры, а также повышается генетическая изменчивость видов	64
2.5. Развитие гамет в сперматогенезе отличается от их развития в оогенезе.....	67
2.6. Мейоз имеет решающее значение для полового размножения всех диплоидных организмов	69
2.7. Цитологическая структура митотических и мейотических хромосом, вы- являемая под электронным микроскопом.....	70
Примеры решения задач.....	72
Задачи и вопросы для обсуждения	74
Глава 3	
Менделевская генетика	76
3.1. При исследовании закономерностей наследования признаков Мендель ис- пользовал экспериментальную модель	77
3.2. Моногибридное скрещивание показывает, как передается из поколения в поколение один признак	78

3.3. Менделевское дигибридное скрещивание дает уникальное соотношение признаков в F_2	85
3.4. Тригибридное скрещивание показывает, что законы Менделя применимы к наследованию множественных признаков.....	89
3.5. Повторное открытие законов Менделя в начале XX века.....	91
3.6. Независимое комбинирование ведет к широкой генетической изменчивости	93
3.7. Теория вероятности помогает объяснить генетические события	94
3.8. Критерий хи-квадрат оценивает влияние случайностей на генетические данные	95
3.9. Родословные дают картину наследования признаков у человека.....	99
3.10. Синдром Тея – Сакса: молекулярные основы рецессивного заболевания человека	103
Примеры решения задач.....	105
Задачи и вопросы для обсуждения	107

Глава 4

Отклонение от пропорций Менделя	111
4.1. Аллели изменяют фенотипы различными способами	112
4.2. Для обозначения аллелей генетики используют различные символы	113
4.3. При неполном, или частичном, доминировании ни один из аллелей не доминирует полностью.....	114
4.4. При кодоминировании в гетерозиготном состоянии проявляются оба аллеля.....	116
4.5. В популяции могут существовать множественные аллели гена.....	116
4.6. Летальные аллели относятся к жизненно важным генам	119
4.7. Комбинации двух пар генов с двумя типами наследования изменяют соотношение 9 : 3 : 3 : 1	120
4.8. Обычно на фенотип влияет не один ген	122
4.9. Анализ комплементации позволяет выявить, являются ли мутации, определяющие сходный фенотип, аллелями одного гена.....	129
4.10. Экспрессия единственного гена с множественным фенотипическим эффектом	130
4.11. X-сцепление обозначает гены, локализованные на X-хромосоме	131
4.12. Ограниченное полом и зависящее от пола наследование признаков, пол индивида влияет на его фенотип	135
4.13. На экспрессию генов в фенотипе влияют генетический фон и окружающая среда	137
4.14. Внеядерная наследственность изменяет менделевские пропорции.....	141
Примеры решения задач.....	149
Задачи и вопросы для обсуждения	151

Глава 5

Определение пола и половые хромосомы	160
5.1. Открытие в начале двадцатого века X- и Y-хромосом, сцепленных с полом.....	161
5.2. Хромосомное определение пола у человека	163

5.3.	Соотношение полов у человека не равно единице.....	169
5.4.	Дозовая компенсация предотвращает избыточную экспрессию X-сцепленных генов у человека и других млекопитающих	170
5.5.	Пол может определяться соотношением числа X-хромосом и наборов аутосом	175
5.6.	Определение пола у рептилий в зависимости от температуры	178
	Примеры решения задач.....	182
	Задачи и вопросы для обсуждения	183
Глава 6		
	Хромосомные мутации: количественная и структурная изменчивость	186
6.1.	Количественные изменения хромосом: терминология и происхождение	187
6.2.	Моносомия и трисомия приводят к разнообразным проявлениям в фенотипе	189
6.3.	У растений преобладает полиплоидия, при которой в кариотипе имеется более двух гаплоидных наборов хромосом	195
6.4.	Структурная изменчивость хромосом: обзор	199
6.5.	Делеции	199
6.6.	Дупликация	202
6.7.	Инверсии реорганизуют линейную последовательность генов.....	206
6.8.	Транслокации изменяют локализацию хромосомных фрагментов в геноме.....	208
6.9.	Ломкие сайты человеческих хромосом восприимчивы к разрывам.....	211
	Примеры решения задач.....	215
	Задачи и вопросы для обсуждения	216
Глава 7		
	Сцепление генов и хромосомное картирование у эукариот	220
7.1.	Гены, сцепленные с одной хромосомой, сегрегируют вместе.....	221
7.2.	Основой для определения межгенных расстояний при построении хромосомных карт служит кроссинговер между гомологами	225
7.3.	Для определения последовательности генов нужен анализ множественных кроссинговеров.....	229
7.4.	С увеличением расстояния между двумя генами хромосомная карта становится менее точной	239
7.5.	Хромосомное картирование с использованием ДНК-маркеров и аннотированных компьютерных баз данных.....	242
7.6.	Другие аспекты генетического обмена	243
	Примеры решения задач.....	248
	Задачи и вопросы для обсуждения	249
Глава 8		
	Генетический анализ и картирование у бактерий и бактериофагов	255
8.1.	Мутации у бактерий и рост популяции бактериальных клеток.....	256
8.2.	Генетическая рекомбинация у бактерий: конъюгация.....	257
8.3.	F-факторы и плазмиды.....	266

8.4. Трансформация – это еще один процесс, приводящий к генетической рекомбинации у бактерий.....	269
8.5. Генетические исследования бактериофагов	271
8.6. Трансдукция: перенос бактериальной ДНК вирусом.....	275
Примеры решения задач.....	280
Задачи и вопросы для обсуждения	281

Глава 9

Анализ состава и структуры ДНК	283
9.1. Характеристика генетического материала.....	284
9.2. Вплоть до 1944 г. в качестве генетического материала наблюдения отдавали предпочтение белку.....	285
9.3. Доказательство ведущей роли ДНК у бактерий и бактериофагов	286
9.4. Непрямые и прямые доказательства значения ДНК у эукариот	292
9.5. РНК в качестве генетического материала некоторых вирусов	295
9.6. Структурный анализ ДНК.....	295
9.7. Альтернативные формы ДНК	303
9.8. Структура РНК	304
9.9. При исследовании ДНК и РНК используется множество аналитических методов.....	305
Примеры решения задач.....	310
Задачи и вопросы для обсуждения	310

Глава 10

Репликация ДНК.....	314
10.1. Способ репликации ДНК.....	315
10.2. В синтезе ДНК у бактерий участвуют пять полимераз, а также другие ферменты.....	322
10.3. При репликации ДНК требуется решать множество сложных задач	326
10.4. Когерентная модель синтеза ДНК	331
10.5. Генетический контроль репликации	332
10.6. Репликация ДНК у эукариот сходна с репликацией у бактерий, но намного сложнее	333
10.7. Теломеры решают проблемы стабильности и репликации на концах эукариотических хромосом	335
Примеры решения задач.....	343
Задачи и вопросы для обсуждения	344

Глава 11

Структура хромосом и организация ДНК-последовательности	346
Содержание главы.....	346
11.1. Вирусные и бактериальные хромосомы – это сравнительно простые молекулы ДНК.....	347
11.2. Митохондрии и хлоропласты содержат ДНК, близкую к бактериальной и вирусной.....	350
11.3. Изменчивая организация ДНК в специализированных хромосомах.....	352
11.4. Организация эукариотического хроматина.....	356

11.5. В геномах эукариот имеются сложно организованные последовательности с повторами ДНК.....	363
11.6. Подавляющее большинство генома эукариот не кодирует функциональных генов	368
Примеры решения задач.....	370
Задачи и вопросы для обсуждения	371
Глава 12	
Генетический код и транскрипция	373
12.1. Характеристика генетического кода	375
12.2. Первые представления о генетическом коде	375
12.3. Исследования Ниренберга, Маттеи и других ученых позволили расшифровать генетический код.....	376
12.4. Кодовый словарь.....	384
12.5. Доказательство генетического кода с помощью фага MS2.....	387
12.6. Универсальность генетического кода	387
12.7. Различные точки инициации трансляции создают перекрывание генов	388
12.8. Транскрипция: ДНК-зависимый синтез РНК.....	389
12.9. РНК-полимераза.....	390
12.10. Транскрипция у эукариот	394
12.11. Интроны и прерывистые гены	398
12.12. Редактирование РНК может изменить конечный транскрипт.....	404
12.13. Транскрипцию визуализировали под электронным микроскопом.....	405
Примеры решения задач.....	407
Задачи и вопросы для обсуждения	408
Глава 13	
Трансляция и белки.....	412
13.1. Трансляция: необходимые для синтеза белков компоненты и транспортные РНК	413
13.2. Процесс трансляции	418
13.3. Детали функционирующей прокариотической рибосомы обнаружили при структурном анализе с высоким разрешением	425
13.4. Трансляция у эукариот	426
13.5. Белки, наследственность и обмен веществ.....	428
13.6. Гипотеза: один ген – один фрагмент.....	429
13.7. Один ген – одна полипептидная цепь	431
13.8. Структура и биологическое разнообразие белков.....	434
13.9. Функции белков.....	438
Пример решения задач	440
Задачи и вопросы для обсуждения	441
Глава 14	
Генные мутации, репарация ДНК и мобильные элементы.....	444
14.1. Различные классификации генных мутаций	445
14.2. Мутации могут быть спонтанными или индуцированными.....	449

14.3. Спонтанные мутации возникают в результате ошибок репликации и модификации оснований.....	451
14.4. Химические вещества и радиация индуцируют повреждение ДНК и мутации.....	455
14.5. Моногенные мутации вызывают широкий спектр заболеваний у человека.....	459
14.6. Исправление повреждений ДНК: системы репарации.....	461
14.7. Выявление мутагенности: тест Эймса.....	469
14.8. Мобильные генетические элементы.....	470
Примеры решения задач.....	478
Задачи и вопросы для обсуждения.....	479

Глава 15

Регуляция экспрессии генов	483
15.1. Прокариоты регулируют экспрессию генов в зависимости от условий внешней и внутренней среды.....	484
15.2. Метаболизм лактозы у <i>E. coli</i> регулируется индуцибельной системой.....	485
15.3. Белок CAP: позитивный контроль <i>lac</i> -оперона.....	493
15.4. Репрессибельная система метаболизма триптофана у <i>E. coli</i>	495
15.5. РНК у прокариот играет разные роли в регуляции экспрессии генов.....	497
15.6. CRISPR-Cas – адаптивная иммунная система бактерий.....	502
Примеры решения задач.....	505
Задачи и вопросы для обсуждения.....	506

Глава 16

Регуляция экспрессии генов у эукариот	509
16.1. Гены регулируются у эукариот и прокариот на нескольких уровнях.....	510
16.2. Для экспрессии эукариотических генов требуется модификация хроматина.....	512
16.3. Для инициации транскрипции эукариотических генов нужны специфичные <i>цис</i> -активирующие сайты.....	515
16.4. Активаторы и репрессоры влияют на транскрипцию при связывании с <i>цис</i> -активирующими сайтами.....	519
16.5. Активаторы и репрессоры взаимодействуют с общими транскрипционными факторами, изменяя структуру хроматина.....	521
16.6. Регуляция альтернативного сплайсинга определяет, какие РНК-сплайсоформы гена транслируются.....	523
16.7. Экспрессия генов регулируется путем стабилизации и деградации мРНК.....	529
16.8. Некодирующие РНК играют разнообразные роли в посттранскрипционной регуляции.....	531
16.9. Точная регуляция локализации мРНК и начала трансляции.....	535
16.10. Посттрансляционные модификации регулируют активность белка.....	536
Примеры решения задач.....	540
Задачи и вопросы для обсуждения.....	542

Глава 17

Метод рекомбинантных ДНК	545
17.1. Рестрикционные ферменты и векторы для клонирования ДНК – основные инструменты для технологии рекомбинантных ДНК	546
17.2. Библиотеки ДНК как коллекции клонированных последовательностей	554
17.3. Полимеразная цепная реакция – мощный метод копирования ДНК	558
17.4. Молекулярные методы анализа ДНК	562
17.5. Секвенирование ДНК – завершение характеристики структуры ДНК на молекулярном уровне	565
17.6. Создание нокаутных и трансгенных организмов для исследования функций генов	570
17.7. Геномное редактирование по технологии CRISP-Cas	576
Примеры решения задач	582
Задачи и вопросы для обсуждения	582

Глава 18

Геномика, биоинформатика и протеомика	585
18.1. Метод дробовика, широко используемый для секвенирования и сборки полных геномов	586
18.2. Биоинформатика и геномные базы данных для анализа последовательностей ДНК	589
18.3. Проект по исследованию генома человека выявил важные аспекты его организации	594
18.4. Бурное развитие «омик» открыло новую эру биологических исследований	599
18.5. Сравнительная геномика дает новую информацию о человеческом геноме и геномах модельных организмов	607
18.6. Использование технологий метагеномики для исследования геномов в окружающей среде	611
18.7. Анализ транскриптома выявляет профили экспрессии генов в клетках и тканях	614
18.8. Протеомика идентифицирует и анализирует состав клеточных белков	617
18.9. Синтетические геномы и становление синтетической биологии	623
Примеры решения задач	629
Задачи и вопросы для обсуждения	630

Глава 19

Генетика и рак	633
19.1. Рак – генетическая болезнь на уровне соматических клеток	634
19.2. Генетические дефекты в опухолевых клетках нарушают стабильность генома, репарацию ДНК и структуру хроматина	639
19.3. Генетические аномалии в раковых клетках нарушают регуляцию клеточного цикла и апоптоз	641
19.4. В раковых клетках повреждены протоонкогены и гены-супрессоры опухолей	645

19.5. Раковые клетки метастазируют и вторгаются в другие ткани	648
19.6. Наследование предрасположенности к некоторым формам рака	649
19.7. Факторы окружающей среды вносят вклад в развитие злокачественных опухолей человека	651
Примеры решения задач	657
Задачи и вопросы для обсуждения	658

Глава 20

Количественная генетика и многофакторные признаки	660
20.1. Количественные признаки можно описать как наследуемые по законам Менделя	661
20.2. Изучение количественных признаков основано на статистическом анализе	666
20.3. Наследуемость позволяет оценить вклад генов в фенотипическую изменчивость	671
20.4. Близнецовый метод позволяет оценить наследуемость у человека	678
20.5. Картирование локусов количественных признаков	683
Примеры решения задач	690
Задачи и вопросы для обсуждения	692

Глава 21

Популяционная и эволюционная генетика	696
21.1. Популяции и генофонд	698
21.2. Закон Харди – Вайнберга описывает популяционные частоты аллелей и генотипов	701
21.3. Закон Харди – Вайнберга применим по отношению к человеческим популяциям	704
21.4. Естественный отбор как основная движущая сила изменений частоты аллелей	710
21.5. Мутации создают новые аллели в генофонде	717
21.6. На частоту аллелей могут повлиять миграция и поток генов	718
21.7. В небольших популяциях дрейф генов приводит к изменению частоты аллелей	719
21.8. Неслучайные скрещивания изменяют частоту генотипов, но не аллелей	721
21.9. Уменьшение потока генов, отбора и генетического дрейфа может привести к образованию видов	723
21.10. Использование филогенетического анализа в эволюционной истории	727
Примеры решения задач	736
Задачи и вопросы для обсуждения	736

Специальные вопросы современной генетики 1

Эпигенетика	741
СВ 1.1. Эпигенетические изменения в геноме	742
СВ 1.2. Эпигенетика и моноаллельная экспрессия генов	746
СВ 1.3. Эпигенетика и рак	751

СВ 1.4. Эпигенетика и наследственность	755
СВ 1.5. Эпигеномные проекты	758
Обзорные вопросы	759
Вопросы для обсуждения	759
Специальные вопросы современной генетики 2	
Генетическое тестирование	760
СВ 2.1. Тестирование для диагностических и прогностических целей	760
СВ 2.2. Пренатальное генетическое тестирование и скрининг состояния организма	761
СВ 2.3. Генетические тесты с использованием аллель-специфичных олигонуклеотидов	764
СВ 2.4. Генетическое тестирование с использованием ДНК-микрочипов и геномных сканов	768
СВ 2.5. Генетический анализ индивидуальных геномов путем секвенирования ДНК	772
СВ 2.6. Полногеномное исследование ассоциаций для идентификации геномных вариантов, связанных с заболеваниями	778
Обзорные вопросы	786
Вопросы для обсуждения	787
Специальные вопросы современной генетики 3	
Генная терапия	790
СВ 3.1. Какие генетические болезни подходят для генной терапии?	790
СВ 3.2. Как доставляют терапевтические гены?	792
СВ 3.3. Первая успешная попытка генной терапии	796
СВ 3.4. Неудачи генной терапии	797
СВ 3.5. Успешные испытания традиционной генной терапии. Подходы	799
СВ 3.6. Геномное редактирование как подход к генной терапии	802
СВ 3.7. Задачи в будущем и этические проблемы	810
Обзорные вопросы	813
Вопросы для обсуждения	814
Специальные вопросы современной генетики 4	
Достижения в области нейрогенетики: исследование болезни Гентингтона	815
СВ 4.1. Поиск гена болезни Гентингтона	816
СВ 4.2. Ген <i>HTT</i> и его белковый продукт	819
СВ 4.3. Молекулярные и клеточные изменения при болезни Гентингтона	819
СВ 4.4. Модели трансгенных животных с болезнью Гентингтона	823
СВ 4.5. Клеточный и молекулярный подходы к терапии	825
Обзорные вопросы	830
Вопросы для обсуждения	830
Специальные вопросы современной генетики 5	
ДНК-криминалистика	831
СВ 5.1. Методы ДНК-профилирования	832
СВ 5.2. Интерпретация ДНК-профилей	839
СВ 5.3. Технические и этические проблемы профилирования ДНК	842

Обзорные вопросы	844
Вопросы для обсуждения	845
Специальные вопросы современной генетики 6	
Генетически модифицированные пищевые продукты	846
СВ 6.1. Что такое ГМ-продукты?	847
СВ 6.2. Методы, используемые для создания ГМ-растений	852
СВ 6.3. Разногласия по поводу ГМО-содержащих продуктов	857
СВ 6.4. Будущее генномодифицированных пищевых продуктов	860
Обзорные вопросы	861
Вопросы для обсуждения	861
Специальные вопросы современной генетики 7	
Геномика и прецизионная медицина	862
СВ 7.1. Фармакогеномика	862
СВ 7.2. Прецизионная онкология	868
СВ 7.3. Прецизионная медицина и диагностика заболеваний	876
СВ 7.4. Технические, социальные и этические проблемы	878
Обзорные вопросы	879
Вопросы для обсуждения	880
Решение избранных задач и ответы на вопросы для обсуждения	881
Словарь	941
Список нобелевских лауреатов в области генетики, физиологии и медицины	963
Алфавитный указатель	965

ОБ АВТОРАХ



Уильям С. Клаг является почетным профессором биологии в Колледже Нью-Джерси (в прошлом – Колледж штата в Трентоне) в Юинге штата Нью-Джерси, где он вот уже 17 лет служит руководителем дипломных работ студентов биологического факультета. Он получил степень бакалавра биологии от Колледжа Уобаши в Крофордсвилл штата Индиана, а степень доктора философии – от Северо-Западного университета в г. Эванстоне штата Иллинойс. До перехода в Колледж Нью-Джерси он преподавал в Колледже Уобаши, где он впервые начал преподавать генетику, а также общую

биологию и электронную микроскопию. В область его научных интересов входили ультраструктурные и молекулярные генетические исследования развития, использования оогенеза у *Drosophila* как модельной системы. Более 40 лет он вел курс по генетике, а также семинары по молекулярной генетике и генетике человека для студентов бакалавриата с основной специализацией по биологии. В 2001 г. он получил первую ежегодную премию учителя в Колледже Нью-Джерси, присуждаемую преподавателям учебных заведений, которые «наиболее требовательны к студентам для достижения высоких стандартов». В 2004 г. международным социальным коллегияльным братством Сигма Пи ему было присвоено звание «Выдающийся профессор», и в том же году он был номинирован на звание преподавателя года, которое присуждается Советом Нью-Джерси по исследованиям и развитию. Когда д-р Клаг не занимается редактированием учебников, не погружен в литературу по генетике или не старается избежать двойного жупела (при игре в гольф), его иногда можно найти плывущим на байдарке в Мексиканском заливе или в заливе Пенобскот-Бэй акватории залива Мэн.



Мишель Р. Каммингс является профессором-исследователем факультета биологических, химических и физических наук в Иллинойском институте технологии (Чикаго, Иллинойс). Более 25 лет он был преподавателем факультета биологических наук и факультета молекулярной генетики Иллинойского университета в Чикаго. Он также преподавал в Северо-Западном университете Флориды, а степень бакалавра получил

от Колледжа Святой Марии в Уинона, Миннесота, а также степень магистра наук и д-ра философии от Северо-Западного университета в Эванстоне, Иллинойс. Помимо этого учебника, он написал учебники по генетике человека и общей биологии. Область его научных интересов сосредоточена на молекулярной организации и физическом картировании гетерохроматических участков акроцентрических головчатых хромосом человека. Для студентов бакалавриата он читал курсы по молекулярной генетике, генетике человека и общей биологии, став обладателем многочисленных наград за высокий уровень преподавания от факультета универси-

тета, студенческих организаций и выпускников университета. Когда д-р Каммингс не занят преподаванием или написанием статей, его можно часто найти далеко от берега за рыбалкой.



Шарлотта А. Спенсер — почетный доцент факультета онкологии Университета Альберта в Эдмонтоне, провинция Альберта, Канада. Она также преподавала на факультете биохимии в Университете Альберта. Степень бакалавра наук в микробиологии получила от Университета Британской Колумбии Альберта, степень доктора философии — от Университета Альберта с последующей постдокторантурой в Центре исследований рака Фреда

Хатчинсона в Сиэтле, штат Вашингтон. Область ее научных интересов включает исследование регуляции транскрипции РНК-полимеразы II в раковых клетках, в клетках, инфицированных ДНК-содержащими вирусами, и в клетках, проходящих митотическую фазу клеточного цикла. Преподавала студентам и читала послевузовские курсы по биохимии, генетике, молекулярной биологии и онкологии. Она также составляла буклеты по исследованию биологии для издательства Prentice Hall. Если д-р Спенсер не пишет и не редактирует статьи для публикации в учебники по генетике, она работает на своей ореховой ферме и наслаждается миром и покоем удаленного от западного побережья Британской Колумбии острова.



Мишель А. Палладино является заместителем проректора по последипломному образованию, бывший декан факультета естествознания и профессор биологии Университета Монмут в Уэст-Лонг-Бранче, штат Нью Джерси. Он получил степень бакалавра биологии от Колледжа Нью Джерси и степень доктора философии по анатомии и биологии клетки от Университета Вирджинии. На протяжении более чем 15 лет он руководил исследовательской лабораторией студентов бакалавриата, поддерживаемой внешним финансированием Национального института здоровья, биофармацевтических компаний и других агентств. Он и его студенты изучали молекулярные механизмы, причастные к наследственному иммунитету репродуктивных органов мужских особей

млекопитающих, и гены, причастные к гомеостазу кислорода и к ишемическому поражению семенников. Он читал много различных курсов, включая генетику, биотехнологию, эндокринологию, а также молекулярную биологию и биологию клетки. Получил несколько наград за исследования и преподавание, включая награду «Молодой андролог» от Американского общества андрологии (2009 г.), «Выдающийся преподаватель» — от Университета Монмута (2005 г.) и «Заботливое сердце» — от Ассоциации биомедицинских исследований Нью-Джерси (2005 г.). Он является соавтором учебника для студентов «Введение в биотехнологию». Был редактором серии буклетов «Актуальные вопросы биологии» для издательства Benjamin Cummings и автором первого буклета этой серии — «Понимание проекта генома человека». Если д-р Палладино находится вне университета и не занимается

составлением учебника, его можно заставить за игрой в футбол или рыбной ловлей в пресной или соленой воде.



Даррелл Дж. Киллиан работает доцентом факультета молекулярной биологии в Колледже Колорадо города Колорадо-Спрингс, штат Колорадо. Он получил степень бакалавра молекулярной биологии и биохимии от Уэслианского университета в Мидлтауне, штат Коннектикут, до начала работы в качестве старшего лаборанта кафедры молекулярной генетики в Рокфеллеровском университете в Нью-Йорке, штат Нью-Йорк. Степень доктора философии по генетике развития он получил от Нью-Йоркского университета и прошел курс постдокторантуры в Университете Колорадо—Боулдер на факультете молекулярной, клеточной биологии и

биологии развития. До перехода в Колледж Колорадо он был доцентом биологии в Колледже Нью-Джерси в Юинге, штат Нью-Джерси. Его научные интересы сосредоточились на генетической регуляции развития животных, и он получил финансирование от Национального института здоровья и Национального фонда науки. В настоящее время он со своими помощниками по программе студенческой исследовательской работы занимается исследованиями молекулярной генетической регуляции развития нервной системы, используя *C. elegans* и *Drosophila* в качестве модельных систем. Ведет для студентов курсы по генетике, молекулярной и клеточной биологии, биологии стволовых клеток и нейробиологии развития. За пределами учебной аудитории и исследовательской лаборатории д-ра Киллиана часто можно найти исследующим на велосипеде лесные тропы в Национальных заповедниках Сан-Изабель и Пайк.

Посвящение

Мы посвящаем это издание нашему коллеге и другу Гарри Никла, который в 2017 г. ушел из жизни. Имея многолетний опыт преподавания генетики студентам в Крейтонском университете, Гарри вносил существенный вклад в наши учебники, включая составление руководств для студентов и пособий по подготовке к экзаменам с задачами и их решениями, а также банка тестов и многих связанных с данными задач, которые размещались в конце каждой главы. Он давал полезные советы при обсуждении каждого издания. Мы всегда высоко ценили его профессиональное мнение, дружбу и общительность и были рады его участию в работе нашей группы. Теперь его очень не хватает.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Книга «Основы генетики» написана для учебных курсов, требующих более краткого и менее подробного изложения, чем в полном издании «Концепции генетики». Несмотря на тщательно подобранный круг тем современной генетики, «Основы генетики» написаны языком, который вполне доступен как для специалистов в области биологии, так и для студентов, специализирующихся в других дисциплинах, включая сельское хозяйство, животноводство, химию, сестринское дело, инженерное дело, лесное хозяйство, психологию и природоохранную деятельность. Поскольку «Основы генетики» компактнее других учебников, эта книга удобна для изучения на курсах продолжительностью в одну четверть-триместр.

Цели

Две наиболее важные цели издания «Основы генетики» заключались в том, чтобы внедрить педагогические инновации, улучшающие процесс обучения, и обеспечить тщательно обновленное и доступное освещение областей генетики, имеющих значение с точки зрения как истории генетики, так и современной науки. Поскольку постоянно появляются новые технологии и результаты генетических исследований, приобретающие все большее значение при изучении биологических дисциплин, преподаватели сталкиваются с трудным выбором наиболее важной тематики для знакомства студентов с данной областью науки. В свете этой проблемы мы тщательно пересмотрели каждую главу, выборочно сократив детальное описание или объем глав с классическими темами, чтобы обеспечить более широкий охват и контекст для изложения более современных вопросов генетики. Наша цель состоит в том, чтобы продолжить эффективно освещать фундаментальные концепции наследования признаков и передачи генов, а также молекулярной генетики. Эти принципы закладывают основу для более глубокого понимания новых тем, имеющих все большее значение, в частности, многих аспектов геномной революции, которые касаются повседневной жизни человека.

Несмотря на поправки, внесенные в это издание, чтобы идти в ногу с меняющимся содержанием и практикой преподавания, мы по-прежнему привержены принципам, положенным в основу этой книги. В частности, мы стремимся

- рассматривать концепции без чрезмерной детализации;
- четко излагать материал, предназначенный студентам, для доступного и понятного объяснения сложных аналитических тем;
- уделять особое внимание решению задач, тем самым побуждая студентов мыслить аналитически, а также применять и расширять свои знания в области генетики;
- обеспечить самое современное и актуальное освещение этой захватывающей области науки;
- обсудить богатую историю генетики, которая прекрасно объясняет накопление и преобразование информации по мере развития генетики;

- создать привлекательные и познавательные с педагогической точки зрения иллюстрации, дополненные информативными фотографиями, чтобы привлечь внимание учащихся и улучшить понимание материала;
- обеспечить широкую интерактивную медиаподдержку, чтобы помочь учащимся понять важные концепции с помощью анимации, обучающих упражнений и оценочных критериев.

Вышеуказанные цели служат краеугольным камнем книги «Основы генетики». Эта педагогическая основа позволяет разместить в одном учебнике лекции с множеством различных подходов и форматов. В то время как в оглавлении книги представлены взаимосвязанные темы курса генетики, отдельные главы написаны достаточно независимо друг от друга, и это позволяет преподавателям использовать их в произвольном порядке.

Новое в этом издании

В дополнение к обновленной информации с новыми выводами, представленными во всех главах, в этом издании появились четыре новые главы.

- **Две новые главы расширяют познания в области регуляции экспрессии генов.** Тема генетической регуляции ранее рассматривалась в одной главе, но теперь разделена на две главы. Первая из них (глава 15) включает обзор о регуляции генов у бактерий, в то время как вторая (глава 16) посвящена обсуждению регуляции экспрессии генов у эукариот. Характеристика механизмов регуляции генов у бактерий является новаторской и завершается описанием технологии CRISPR CAS. Обсуждение механизмов регуляции генов у эукариот сфокусировано на регуляции экспрессии генов сначала на уровне транскрипции, а затем посттранскрипционно. В этой главе подробно рассмотрены механизмы регуляции транскрипции с участием различных РНК. Исследования посттранскрипционной регуляции активности генов за последние десятилетия указывают на важность таких процессов, как альтернативный сплайсинг, поддержание стабильности и распад мРНК, а также на роль регуляторных некодирующих РНК. В совокупности добавление двух новых глав позволяет преподавателям и студентам подробно познакомиться с актуальными и важными аспектами генетики.
- **Два новых раздела «Специальные вопросы современной генетики».** В главах, посвященных специальным вопросам, целенаправленно, кратко и связно представлен обзор важных тем современной генетики. В данном издании представлено семь глав по специальным темам, две из которых – новые. В разделе Специальные вопросы современной генетики-2 «Генетическое тестирование» обсуждается, как генетическое тестирование становится важным направлением генетики, а его использование вызывает множество проблем, включая этические. Раздел Специальные вопросы современной генетики-4 «Достижения в области нейрогенетики: исследование болезни Гентингтона» посвящен исследованию болезни Гентингтона и многочисленным успехам, достигнутым в изучении этого моногенного заболевания человека XIX–XX веков, которое изучается с использованием различных подходов, включающих молекулярную генетику. Таким образом, эта глава иллюстрирует растущий объем накопленной информации о причинах, симптомах и лечении этого расстройства в будущем.

- **Расширенный анализ технологии редактирования генома CRISPR-Cas.** С момента публикации предыдущего издания методы редактирования генома значительно усовершенствовались благодаря технологии CRISPR-Cas. Таким образом, мы тематически объединили информацию о CRISPR CAS, размещенную в разных местах книги. Роль редактирования генома с помощью CRISPR-Cas кратко представлена в главе 1. Затем из главы 15 учащиеся узнают, как система CRISPR-Cas, первоначально обнаруженная у бактерий, регулирует экспрессию генов в бактериальных вирусах (бактериофагах), обеспечивая иммунитет против вирусной инфекции. Возможности системы CRISPR-Cas для биотехнологии рассматриваются в главе 17. Наконец, использование технологии редактирования генома CRISPR-Cas для генной терапии и производства генетически модифицированных продуктов обсуждаются в разделах Специальные вопросы современной генетики-2 «Генная терапия» и Специальные вопросы современной генетики-6 «Генетически модифицированные продукты».
- В этом издании мы уделяем особое внимание этическим аспектам, которые генетика привносит в повседневную жизнь. Руководствуясь этими соображениями, мы преобразовали раздел «Генетика, технологии и общество» в статью с дополнительным акцентом на этических вопросах и назвали ее «Генетика, этика и общество». Примерно половина глав содержит новые или переработанные заключения в виде тематического очерка. В каждом случае представлен краткий обзор этической проблемы, связанной с открытием в области современной генетики, которое оказывает непосредственное влияние на общество. Следующий раздел под названием «Ваше мнение» направляет студентов к соответствующим информационным ресурсам для чтения и веб-сайтам для более глубокого изучения и обсуждения основной темы каждого очерка. Кроме того, заключительный раздел под названием «Случай из практики» также переработан с повышенным вниманием к этическим проблемам. Оба раздела повышают возможности активного совместного обучения.

Новое и обновленное содержание

Ниже приведен список представленных в этом издании глав с наиболее значимым новым или обновленным материалом.

Глава 1. Введение в генетику • Новая заставка в начале этой главы подчеркивает важность открытия CRISPR-Cas9 – мощной системы редактирования генома.

Глава 2. Митоз и мейоз • Новая информация о микротрубочках и микрофиламентах • Исправленный рисунок 2.9 профазы I мейоза. • Новое введение в исследовательскую геномику (EG): PubMed: Анализ и поиск биомедицинской литературы • Новый раздел «Случай из практики»: Время – это все.

Глава 3. Менделевская генетика • Новая таблица 3.2 Доминантные и рецессивные признаки у человека • Новый пункт 3.5 – анализ родословной в разделе «Решим задачу».

Глава 4. Модификация менделевских соотношений • Новая информация в разделе «Митохондрии, здоровье человека и старение» • Новая информация о мутации

MERFF • Новое введение в разделе «Генетика, этика и общество»: «Замещение митохондрий и дети трех родителей».

Глава 5. Определение пола и половые хромосомы • Новая информация о синдроме Клайнфельтера • Новый раздел «Генетика, этика и общество»: «Проблема пола: половой отбор у человека».

Глава 6. Хромосомные мутации: вариации по количеству и локализации • Обновленная информация об изменении числа копий • Новый раздел «Генетика, этика и общество»: «Синдром Дауна и пренатальная диагностика — новая евгеника?» • Новая задача в конце главы, связанная с картированием генов у дрозофилы.

Глава 8. Генетический анализ и картирование бактерий и бактериофагов • Новый раздел «Генетика, этика и общество»: «Бактерии с множественной лекарственной устойчивостью: борьба с фагами».

Глава 10. Репликация и Рекомбинация ДНК • Новые подробности о механизме раскручивания ДНК во время репликации • Новый раздел, озаглавленный «Теломеры при заболеваниях, старении и раке» • Две новых задачи в конце главы, связанные с теломерами и теломеразой.

Глава 12. Генетический код и транскрипция • Пересмотренный обзор транскрипции и процессинга РНК у эукариот • Новая информация о терминации транскрипции у бактерий • Новый раздел, озаглавленный «Почему существуют интроны?» • Новый раздел «Генетика, этика и общество»: «Лечение мышечной дистрофии Дюшенна с помощью препаратов, пропускающих экзон».

Глава 13. Трансляция и белки • Пересмотренное описание структуры рибосом и тРНК • Пересмотренное описание трансляции у бактерий • Расширенное описание трансляции у эукариот, включая новую информацию о трансляции замкнутого контура РНК, схематически показанную на новом рисунке (рис. 13.10).

Глава 14. Генные мутации, репарация ДНК и мобильные элементы • Изменения в разделе о классификации мутаций, включая новые сводные таблицы • Новый расширенный обзор о частотах герминальных и соматических мутаций у человека • Новый, измененный обзор о мобильных элементах с акцентом на основных характеристиках ретротранспозонов и ДНК-транспозонов, а также на роли транспозонов в мутагенезе • Три новых рисунка и одна новая таблица.

Глава 15. Регуляция экспрессии генов • Новая глава, в которой особое внимание уделяется регуляции экспрессии генов у бактерий • Расширенное обсуждение роли РНК в регуляции бактериальных генов • Новое обсуждение CRISPR-Cas-опосредованной регуляции встроенных последовательностей вирусной ДНК.

Глава 16. Регуляция экспрессии генов у эукариот • Новая глава, в которой особое внимание уделяется регуляции экспрессии генов у эукариот • Пересмотренное и расширенное обсуждение альтернативного сплайсинга, включая новый рисунок и его значимость для развития заболеваний у человека • Расширенное описание механизмов поддержания стабильной структуры и распада РНК, включая новый рисунок (рис. 16.11) • Обновленная информация о некодирующих РНК, регулирующих экспрессию генов • Расширенное описание процесса деградации белка, опосредованного убиквитином, включая новый рисунок (рис. 16.14).

Глава 17. Метод рекомбинантных ДНК • Обновленное обсуждение современных технологий секвенирования, включая новый рисунок (рис. 17.12), описывающий принципы секвенирования третьего поколения (секвенирование одноцепочечной ДНК) • Новый раздел «Редактирование генома с помощью CRISPR-Cas» описывает эту систему как инструмент редактирования генома и содержит новый рисунок (рис. 17.16).

Глава 18. Геномика, биоинформатика и протеомика • Новый раздел «Биоинформатика и геномные базы данных для анализа последовательности ДНК», о применении биоинформатики, баз данных генома и функциональной геномики для понимания функции генов с помощью анализа последовательностей ДНК • Измененное и пересмотренное содержание проекта «Геном человека», включая новую задачу в конце главы со ссылкой на базу данных PANTHER как часть базы Human Genome в рамках проекта «Геном человека» • Обновленное обсуждение проекта «Персональный геном» • Новая информация по диплоидным геномам, мозаицизму, эталонным геномам и пангеному, с акцентом на генетической изменчивости у человека, а также новый рисунок (рис. 18.8) • Обсуждение проекта «Микробиом человека» включено в новый раздел «Метагеномика», расширено содержание главы, добавлен новый рисунок (рис. 18.9), отображающий результаты анализа микробиома пациентов с различными заболеваниями • Новый раздел под названием «Секвенирование РНК» • Новый раздел «Синтетические геномы и появление синтетической биологии», включая новый рисунок (рис. 18.13) • Новый раздел «Генетика, этика и общество»: Конфиденциальность и анонимность в эпоху анализа больших массивов геномных данных • Несколько новых и модифицированных задач в конце главы.

Глава 19. Генетика и рак • Расширенный охват факторов окружающей среды, способствующих развитию рака у людей, включая дополнительную информацию о канцерогенах, как природных, так и созданных человеком • В новом подразделе «Рак и табачный дым» обсуждается, как хорошо изученный канцероген вызывает широкий спектр генетических изменений, которые могут привести к мутациям и раку.

Глава 20. Количественная генетика и многофакторные признаки • Обновлено обсуждение экспрессии генов, кодирующих количественные признаки (eQTLs), и ее регуляции • Новый раздел «Генетика, этика и общество» под названием «Пересмотр зеленой революции» • Новый раздел «Случай из практики» под названием «Случайное открытие».

Глава 21. Популяционная и эволюционная генетика • Новый рисунок (рис. 21.7), на котором показана взаимосвязь между генотипом и частотой аллелей • Важные изменения в рис. 21.8 и 21.9, иллюстрирующие отбор аллелей • Новый рисунок (рис. 21.13), на котором показано влияние типов отбора на среднюю и дисперсию изучаемого признака в данном фенотипе • Пересмотрен текст и рисунок (рис. 21.24), иллюстрирующий принцип молекулярных часов • Обновлена информация о происхождении генома человека • Новый рисунок (рис. 21.26), на котором показан вклад гоминидов в геном современных людей.

Специальные вопросы современной генетики 1. Эпигенетика • Пересмотрен, обновлен и расширен обзор по эпигенетике, включая модификации гистонов, некодирующие РНК, вспомогательные репродуктивные технологии и наследуемость поведения, спровоцированного стрессом • Обновлено обсуждение роли эпигенетических меха-

низмов в развитии рака • Новый раздел «Эпигенетика и моноаллельная экспрессия генов (МАЭ)» • Новые данные о метилировании ДНК, химической модификации гистонов, о геномном импринтинге, случайной экспрессии моноаллельных аутосомных генов, импринтинге в половых клетках и о влиянии материнского поведения при кормлении крысят на их реакцию при стрессе.

Специальные вопросы современной генетики 2. Генетическое тестирование • Новая глава в разделе «Специальные вопросы современной генетики», посвященная современным подходам к генетическому тестированию, включая пренатальную генетическую диагностику, неинвазивные методы ДНК-диагностики плода, тестирование с использованием аллель-специфичных олигонуклеотидов, микрочипов и генетического анализа путем секвенирования ДНК и РНК • Включено описание универсальной панели для скрининга заболеваний, сети недиагностированных заболеваний и генетический анализ для идентификации патогенов во время вспышек инфекционных заболеваний • Раздел, посвященный исследованиям геномных ассоциаций, включает подходы к геномному анализу заболеваний на уровне популяций • Обсуждается ряд этических, социальных и правовых норм, соблюдаемых при генетическом тестировании.

Специальные вопросы современной генетики 3. Генная терапия • Обновлена информация о проводимых клинических испытаниях генной терапии • Расширен раздел «Редактирование генома», освещающий применение системы CRISPR-Cas и описывающий некоторые из наиболее перспективных методов генной терапии, испытанных на людях и животных • Новые этические соображения применения CRISPR-Cas для редактирования генома клеток зародышевой линии и эмбрионального генома • Новый раздел «Терапевтические средства на основе РНК», который включает применение антисмысловых РНК; РНК-интерференции и обновленных протоколов терапии на основе РНК, включая Spinraza, для модификации сплайсинга с помощью антисмысловых РНК и лечения спинальной мышечной атрофии • Обновлен материал о роли стволовых клеток в генной терапии • Представлены новые данные о комбинации методов редактирования генома с иммунотерапией.

Специальные вопросы современной генетики 4. Достижения в области нейрогенетики: исследование болезни Гентингтона • Новая глава, посвященная истории изучения болезни Гентингтона (БГ) с 1970 года по настоящее время • Обсуждаются генетическая основа и прогрессирование БГ, картирование и идентификация гена, ответственного за это заболевание, а также представлена информация о продукте мутантного гена • Раздел включает информацию о молекулярных и клеточных изменениях, вызванных мутантным белком, примеры использования трансгенных животных моделей БГ, а также обзор молекулярных и клеточных подходов к терапии БГ.

Специальные вопросы современной генетики 5. ДНК-криминалистика • Новый раздел под названием «ДНК-фенотипирование» описывает спорный судебно-медицинский подход, включая его использование правоохранительными органами.

Специальные вопросы современной генетики 6. Генетически модифицированные пищевые продукты • Новый раздел, озаглавленный «Редактирование генома и ГМО-содержащие продукты», в котором описывается использование новых методов редактирования генов (включая ZFN, TALENS и CRISPR-Cas) для получения ГМО-содержащих пищевых продуктов. Обсуждается вопрос, как применение этих

генно-инженерных методов повлияло на правовое регулирование использования ГМО-содержащих продуктов • Представлен новый информационный блок, озаглавленный «Новый гриб CRISPR», описывающий разработку и одобрение регулируемыми органами первого созданного методом CRISPR ГМО-содержащего продукта, который разрешен для потребления человеком.

Специальные вопросы современной генетики 7. Геномика и прецизионная медицина • Новый раздел, озаглавленный «Прецизионная онкология», описывает два подхода к таргетной иммунотерапии рака: адоптивный клеточный перенос (АКТ) и генно-инженерную Т-клеточную терапию • Обновленный раздел «Фармакогеномика», включает обсуждение новых тенденций в упреждающем фармакогеномном скрининге • Представлен новый материал на тему «Упреждающий фармакогеномный скрининг: Программа rGEN4Kids», включающий описание превентивного скрининга генов с внесением результатов анализа ДНК в электронные медицинские карты пациентов.

Акцент на концепциях

В книге «Основы генетики» мы сосредоточили внимание на концептуальных вопросах генетики и на решении задач для более глубокого понимания этих вопросов. Мы рассматриваем понятие как когнитивную единицу, включающую в себя связанный набор научно обоснованных выводов и идей. Таким образом, концепция обеспечивает широту мышления и, по нашему мнению, является очень эффективным способом обучения науке, в данном случае генетике. Детали, которые можно было бы запомнить, но вскоре забыть, включаются в концептуальную структуру, которую легче запомнить. Такая структура может расширяться по содержанию по мере получения новой информации и может взаимодействовать с другими концепциями, обеспечивая полезный механизм для интеграции и лучшего понимания связанных процессов и идей. Можно разработать обширный набор концепций, чтобы в итоге охватить и представить целую дисциплину — и это цель нашего учебника по генетике.

Чтобы помочь студентам определить концептуальные аспекты основной темы, каждая глава начинается с раздела «Содержание», в котором определяются наиболее важные идеи, которые будут представлены. Затем, на протяжении каждой главы приводятся основные моменты, определяющие ключевые вопросы для обсуждения. «Знаете ли вы?» — вопрос, с которого начинается подборка задач в каждой главе, и студентам предлагается определить экспериментальную основу важных генетических открытий, представленных в главе. Являясь продолжением подхода к обучению в биологии под названием «Наука как способ познания», этот подход улучшает понимание учащимися многих ключевых понятий, рассматриваемых в каждой главе. Наконец в подразделе «Концептуальный вопрос» учащимся предлагается рассмотреть и прокомментировать конкретные вопросы из концепций главы. В совокупности эти аспекты помогают учащимся осознать и понять основные концептуальные проблемы, поскольку они сталкиваются с генетической терминологией и многими важными понятиями. Тщательно продуманные рисунки также помогают реализовать этот подход на протяжении всей книги.

Акцент на решении задач

Помочь студентам развить навыки решения задач — одна из целей курса генетики. Рубрика «Решим задачу» в составе каждой главы предлагает учащимся непосредственным образом связать концептуальное понимание с решением задач и перейти к более подробному разделу «Задачи и вопросы для обсуждения», который завершает каждую главу. Здесь представлены вопросы, в которых рассматриваются темы главы, и задачи, развивающие аналитические и прикладные навыки мышления. Добавление рубрики *Mastering Genetics (MG) — Овладение генетикой* — учебного сайта для самостоятельной работы, расширяет возможности решения задач онлайн, и это позволяет студентам получить помощь и рекомендации, практикуясь в решении задач.

Продолженные рубрики

В десятом издании сохранилось несколько популярных рубрик, которые полезны для студентов, изучающих генетику. Вместе они создают платформу, которая стремится побудить студентов глубоко проанализировать и понять изучаемую информацию в полном объеме.

- **Исследовательская геномика.** Эта рубрика присутствует во многих главах, она иллюстрирует широкое распространение геномики в современной генетике. Студентам предлагается получить доступ к одному или нескольким веб-сайтам, тематически связанным с геномикой, которые в совокупности являются одними из лучших общедоступных ресурсов и баз данных. Учащиеся работают с помощью интерактивных упражнений, которые позволяют им познакомиться с доступной информацией в области геномики или протеомики. Упражнения обучают студентов методикам исследования по конкретным темам и помогают получить доступ к важным данным. Вопросы направляют исследование и побуждают студентов к дальнейшему самостоятельному изучению сайтов. Важно отметить, что «Исследовательская геномика» объединяет информацию о геномике по всему тексту, поскольку эта новая область связана с содержанием главы. Эта функция обеспечивает основу для индивидуальных или групповых занятий в классе или вне его.
- **Тематические исследования.** Эта рубрика с повышенным акцентом на этические нормы, появляется в конце каждой главы и обеспечивает основу для улучшения взаимодействия в классе. В каждой записи представлен краткий сценарий, связанный с одной из тем главы, за которым следует несколько вопросов. В них студентам предлагается применить свои недавно приобретенные знания к реальным задачам и вопросам, которые решаются в ходе дискуссий в небольших группах или в качестве индивидуальных заданий.

Для преподавателя или инструктора

Овладение информацией в области генетики с помощью ресурса <http://www.masteringgenetics.com> и освоение науки вовлекает и мотивирует учащихся к обучению, а также позволяет вам легко назначать автоматически оцениваемые виды деятельности. Учебные пособия предоставляют учащимся возможность индиви-

дуального обучения и обратной связи. Используя зачетную книжку, вы можете быстро отслеживать и отображать результаты учащихся. Освоение генетики легко поддается контролю и оценке результатов работы. Ресурсы для самостоятельной работы включают:

- Подробные учебные пособия, которые не только обучают студентов, но и позволяют им исправить ошибки.
- Новая надежная библиотека прикладных задач предлагает больше возможностей для решения сложных задач при выполнении домашнего задания или практической работы учащихся. Эти вопросы включают целенаправленную обратную связь с исправлением неверных ответов, чтобы помочь учащимся учиться на своих ошибках. Они появляются в процессе освоения генетики, причем решения задач не включены в «Руководство по решению задач для студентов».
- Библиотека заданий, включая задачи в конце главы, вопросы из сборника тестов и тесты по результатам изучения текста учебника. Вы можете использовать готовые задания, созданные издателем, чтобы быстро приступить к работе. Каждый вопрос можно легко отредактировать в соответствии с конкретными понятиями, которые вы используете.
- Зачетная книжка, которая предоставляет вам быстрые результаты, а также информацию для интерпретации результатов успеваемости учащихся.

Ресурсы для преподавателя или инструктора

Mastering Genetics <http://www.masteringgenetics.com>

Ресурсы для преподавателя или инструктора доступны для загрузки и предлагают пользователям текста удобный доступ к всеобъемлющей информации и подбору лекционных презентаций и учебных пособий. Разработанные как для опытных, так и для начинающих инструкторов, эти ресурсы включают:

- Файлы JPEG со всеми рисунками, включая надписи для достижения оптимальных результатов при демонстрации слайдов, а также версии рисунков без надписей и все текстовые таблицы.
- Большинство фотографий в формате JPEG, включая все фотографии, имеющие обучающее значение.
- Файлы JPEG с графиками, фотографиями и таблицами, предварительно загруженные в комплексные презентации в формате PowerPoint для каждой главы.
- Второй набор презентаций PowerPoint, состоящий из подробного плана лекции для каждой главы, дополненного ключевыми иллюстрациями и текстом.
- Впечатляющая серия кратких анимаций для инструктора, добавляющих глубину и визуальную ясность наиболее важным темам и динамическим процессам, описанным в тексте.
- Анимация для инструктора, предварительно загруженная в файлы презентаций в формате PowerPoint для каждой главы.

- Презентации в формате PowerPoint, содержащие полный набор вопросов и ответов в классе для каждой главы.
- В файлах Word полный набор оценочных материалов и учебных вопросов и ответов из сборника тестов, вопросы к тексту в главе и практические вопросы для студентов по данным средств массовой информации. Компьютерное программное обеспечение для тестирования.

TestGen EQ Компьютерное программное обеспечение для тестирования

(ISBN: 0135272823 / 9780135272824)

Тестовые вопросы доступны как часть программного обеспечения для тестирования TestGen EQ, программы тестирования для конкретного текста, которые подключены к сети для контроля тестов. Это также позволяет преподавателям просматривать и редактировать вопросы, экспортировать вопросы в виде тестов и распечатывать их в различных форматах.

Для студента

Руководство для студентов и руководство по решениям

Авторы: Мишель Годетт, Университет Тафтса, и Гарри Никла (ISBN: 0132300728 / 9780135300428). Это ценное руководство содержит подробное пошаговое решение или подробное обсуждение каждой задачи, представленной в тексте. Руководство также содержит дополнительные учебные пособия, в том числе дополнительные учебные задачи, конспекты глав, словари, упражнения и обзор средств для изучения генетики.

Овладение генетикой <http://www.masteringgenetics.com>

Эта используемая более чем миллионом студентов, изучающих естественные науки, платформа *Mastering* является наиболее эффективным и широко используемым онлайн-учебником, домашним заданием и системой оценки по естественным наукам. Как система домашних заданий, назначенная преподавателем, *Mastering Genetics* предназначена для учащихся для помощи в понимании основных тем и концепций, для развития навыков решения задач.

Руководство по освоению учебных пособий по генетике позволяет студентам самостоятельно изучать самые сложные темы в области генетики с помощью учебных пособий, которые обеспечивают индивидуальное обучение с подсказками и обратной связью. Студенты также могут изучить учебный материал *Mastering Genetics*, который включает в себя анимацию, текст, упражнения по изучению геномики и другие учебные пособия. Интерактивный *eText 2.0* позволяет учащимся получать доступ к своему тексту на мобильных устройствах, выделять текст, добавлять учебные заметки, просматривать заметки преподавателя и осуществлять поиск по всему тексту круглосуточно.

Благодарности

Contributors

В заключение мы выражаем особую благодарность тем, кто внес непосредственный вклад в написание этой книги. Мы благодарим Кристи Филлман из Университета Колорадо—Боулдер, Ютту Хеллер из Университета Вашингтон — Такома, Кристофера Халвега из Университета штата Северная Каролина, Памелу Осенковски из Университета Лойолы в Чикаго, Мэтью Марчелло из Университета Пейса, Сюзан Уэсмиллер из Школы сестринского дела Питтсбургского университета, Мэнди Шмеллу из Школы сестринского дела Питтсбургского университета и Фиона Роул из Университета Торонто—Миссиссога за их работу над медиапрограммой; Вирджинию МакДонау из Хоуп-колледжа и Синди Мэлоун из Калифорнийского государственного университета в Нортридже, которые внесли большой вклад в подготовку инструкторов. Мы благодарим следующих преподавателей за их работу над сборником / банком тестов: Марка Хефеле из Общественного колледжа Денвера, Скотта Харрисона из Южного университета Джорджии, Дэвида Касса из Университета Восточного Мичигана и Стивена Пейджа из Социального колледжа округа Балтимор. Мы также выражаем особую благодарность проницательной Мишель Годетт, недавно вышедшей на пенсию из Университета Тафтса. Будучи автором «Руководства для студентов» и «Руководства по решениям тестов из банка тестов», она рассмотрела и отредактировала задачи в конце главы и соответствующие решения в Руководстве и в Приложении к ответам. Мы благодарны всем этим участникам не только за то, что они поделились своим научным опытом, но и за их преданность этому проекту, а также за дружескую приятную атмосферу в общении с ними.

Корректоры и проверка точности

Тщательное прочтение рукописи учебника заслуживает большей благодарности, чем это можно выразить словами. Мы глубоко признательны Мишель Годетт из Университета Тафтса и Энн Блейки из Государственного Университета в Болла, которые обеспечили проверку точности многих глав, а также Керри Томассо, которая вычитала всю рукопись. Они подходили к этой задаче с терпением и усердием и внесли большой вклад в повышение качества этого издания.

Рецензенты

Во всеобъемлющий текст книги внесли ценный вклад многие рецензенты. Хотя мы несем полную ответственность за любые ошибки в этой книге, мы с благодарностью признаем помощь, оказанную теми, кто ознакомился с содержанием и обучающей базой этого издания, это:

Джессика Коттрелл, Университет Сетон-Холл
Тамара Дэвис, Колледж Брин Мор
Кристи Филлман, Университет Колорадо-Боулдер
Кристи Флит, Колледж Эмори и Генри
Донна-Мари Гарднер, Колледж округа Мидлсекс
Кристофер Харендза, Общественный колледж округа Монтгомери

Альфредо Леон, Колледж Майами Дейд
Тамара Мэнс, Общественный колледж Северного Хеннепина
Холли Моррис, Общественный колледж Лихай-Карбон
Исайя Г. Шауэр, Колледж Бразоспорта
Бренна Трэвер, университет Пенсильвании, Шайлкилл
Сьюзан Уэсмиллер, Школа экономики Питтсбургского университета
Мишель Вин, Колледж Брин Мор

Особая благодарность Майку Гидри из корпорации LightCone Interactive и Карен Хьюз из Университета Теннесси за их оригинальный вклад в медиапрограмму. Как ясно из вышесказанного, текст книги является результатом коллективной работы. Все вышеперечисленные лица заслуживают того, чтобы разделить любой успех, которым пользуется этот учебник. Мы хотим, чтобы они знали, что наша благодарность сравнима с их огромной самоотверженностью и усилиями. Огромное спасибо им всем!

Вклад в редактирование и выпуск книги

Выражаем признательность и высокую оценку редакторскому руководству Майкла Гиллеспи, чьи идеи и усилия помогли сформировать и усовершенствовать особенности этого издания. Бретт Кокер, ответственный за выпуск, неустанно работал над тем, чтобы проект шел по графику, и поддерживал наши стандарты высокого качества. Кроме того, наша редакционная команда: Джинни Симионе Ютсон – исполнительный директор по развитию, Роберт Джонсон – продюсер Rich Media, и Сара Дженсен – директор по редакционному контенту для *Mastering Genetics* – внесли ценный вклад в текущее издание. Они творчески работали над тем, чтобы педагогика и дизайн книги и медиапакета были на переднем крае быстро меняющейся дисциплины. Бретт Кокер и Хайди Агиар руководили всеми тонкостями производства с большим вниманием к деталям и настойчивостью. Выдающийся авторский монтаж был выполнен Люси Маллинс, за что мы ей очень благодарны. Эллисон Рона, Элисун Эстес и Келли Галли профессионально и с энтузиазмом руководили маркетингом издания. Без соблюдения трудовой этики и самоотверженности вышеперечисленных сотрудников Университета Сетон-Холл, мы не смогли бы реализовать наш проект.

Эволюция представлений о гене

Глава 3

В пионерских работах Грегора Менделя ген рассматривался в виде наследуемой единицы фактора, который детерминирует проявление наблюдаемого признака, или фенотипа.

Глава 4

На основании работ многих генетиков вслед за повторным открытием законов Менделя в самом начале XX века была выдвинута хромосомная теория наследственности. Согласно этой теории, гены локализованы в хромосомах, и мейоз служит физической основой постулатов Менделя. В течение последующих 40 лет происходила эволюция представлений о гене, которая нашла отражение в гипотезе о множестве наследственных единиц, или аллелей. Каждый из этих аллелей может внести вклад в фенотип, изменяя его различными способами, что приводит к неполному доминированию, кодоминированию и даже к летальности аллелей. Выяснилось, что новые аллели появляются в результате мутаций.

Глава 7

На основании работ по картированию генов *Drosophila* и многих других организмов с 1920-х и до середины 1950-х гг. генетики рассматривали гены в качестве наследственных единиц, в определенной последовательности организованных на хромосомах, между которыми могут возникать рекомбинации. Причем гены считались неделимыми «бусинками на нити».

Глава 9

Основываясь на модели ДНК, предложенной Уотсоном и Криком в 1953 г., с молекулярной точки зрения ген рассматривали как последовательность нуклеотидов в спирали ДНК, кодирующей генетическую информацию.

Глава 12

В 1960-х годах придерживались концепции, что ген состоит из линейной последовательности нуклеотидных триплетов, кодирующих аминокислотную последовательность белка. Это утверждение действительно для бактерий и вирусов. Однако в 1977 г. была обнаружена прерывистая структура генов эукариот, когда кодирующие последовательности, или экзоны, перемежаются с некодирующими последовательностями – интронами (промежуточными последовательностями), которые удаляются при созревании мРНК.

Глава 13

В 1940-х годах, когда молекулярная природа гена еще не была определена, прорывная работа Бидла и Татума привела первые экспериментальные доказательства генного продукта, подтверждающие их гипотезу «один ген – один фермент». Эта идея получила дальнейшую поддержку и позже была изменена, чтобы указать, что один ген определяет одну полипептидную цепь.

Глава 15

Новаторская работа Жакоба, Моно и Львова в начале 1960-х годов установила модель оперона для регуляции экспрессии генов у бактерий. Они дополнили понятие о гене, включив в его структуру некодирующую регуляторную последовательность в направлении к 5'-концу от кодирующей области. Транскрипция нескольких смежных генов, продукты которых вовлечены в один и тот же биохимический процесс, в бактериальных оперонах регулируется координированно.

Глава 18

На основании исследований проекта ENCODE стало известно, что ДНК, которую раньше считали «мусорной», потому что она не кодирует белки, на самом деле часто транскрибируется с образованием так называемой некодирующей РНК (нкРНК). Функции некоторых из этих РНК сейчас определены, и следует обсудить, нужно ли расширить понятие гена, чтобы оно включало и последовательности ДНК, кодирующие нкРНК. Пока консенсус по этому вопросу не достигнут, но для читателя важно быть в курсе современных исследований по мере того, как вы разрабатываете свою окончательную интерпретацию гена.



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

Глава 1

ВВЕДЕНИЕ В ГЕНЕТИКУ

Содержание главы

- Генетика XXI века основана на традициях открытий и экспериментов, обогащавших науку с древних времен до наших дней.
- Трансмиссионная генетика изучает основополагающий процесс передачи генов и наследуемых признаков из поколения в поколение.
- Мутантные штаммы можно использовать в генетических скрещиваниях для локализации и картирования генов на хромосомах.
- Модель структуры ДНК Уотсона – Крика проясняет способ хранения и воспроизведения генетической информации. Это открытие лежит в основе молекулярной генетики.
- Проект «Геном человека» основан на технологии рекомбинантных ДНК¹, совершившей настоящий переворот в генетике. Работа над этим проектом привела к появлению новых областей генетики, связанных с информатикой.

¹ Суть технологии, разработанной в 1970-х гг., состоит в вырезании определенных фрагментов ДНК с помощью специфичных эндонуклеаз (рестриктаз) с последующим введением их в подходящий вектор. — Прим. ред.

- Биотехнология создает генетически модифицированные организмы и соответствующие продукты, которые широко используются в сельском хозяйстве, медицине и промышленности.
- Для исследования заболеваний человека современная генетика вместе с методом рекомбинантных ДНК и геномикой использует модельные организмы.
- Генетические технологии опережают регулирующие их политические и законодательные акты и соглашения.

Приятно, что уже с самого начала первой главы учебника по генетике можно периодически знакомить читателей с грандиозным прорывом в этой науке, оказавшим мощное и разнообразное влияние на человеческую жизнь. В этом издании у нас появилась замечательная возможность рассказать об открытии молекулярной системы **CRISPR-Cas**¹, обнаруженной у бактерий и применяемой для переписывания последовательностей ДНК генов любого организма. По сути эта система представляет собой основной генно-инженерный инструмент для точного редактирования геномов различных организмов, включая человека. Модификация генов путем редактирования стала результатом достижений биотехнологии за последние 35 лет, включая секвенирование генома человека.

Хотя редактирование генов было впервые выполнено другими методами, сейчас система **CRISPR-Cas** является предпочтительной для модификации генов благодаря своей более высокой точности, эффективности, универсальности и простоте использования. Первоначально система **CRISPR-Cas** была открыта как механизм «поиска и уничтожения», которым пользовались бактерии для борьбы с вирусной инфекцией. Обозначение **CRISPR** (кластеры коротких палиндромных повторов, разделенных спейсерами) относится к кодирующим последовательностям генома бактерии, с которых транскрибируются молекулы рибонуклеиновой кислоты (РНК), а сокращение **Cas** (**CRISPR**-ассоциированная) относится к эндонуклеазе или к рестриктазе – ферменту, разрезающему ДНК. Затем РНК, кодируемая **CRISPR**, связывается с белками и узнает комплементарную последовательность в вирусной ДНК (процесс поиска), а нуклеазы **Cas** разрезают и уничтожают эту ДНК, защищая клетку от инфекции. Исследователи применили эту технологию, синтезируя молекулы **CRISPR** РНК, которые направляли **Cas**-нуклеазы к любой выбранной последовательности ДНК. В лабораторных экспериментах система **CRISPR-Cas** уже использована для репарации мутаций в клетках, взятых от лиц с генетическими нарушениями, такими как муковисцидоз, хорья Гентингтона, серповидно-клеточная анемия и мышечная дистрофия. В США формируются группы участников в клинических испытаниях системы **CRISPR-Cas** с целью редактирования генома при терапии рака. В то же время подготовлены клинические протоколы для лечения наследственной слепоты и генетически обусловленных заболеваний крови. В Китае не менее 86 пациентов приступили к клиническим испытаниям **CRISPR-Cas** для терапии рака.

Применение этой замечательной системы выходит далеко за рамки разработки методов лечения генетических заболеваний человека. В организмах всех видов –

¹ Системы **CRISPR-Cas** обнаружены у большинства архей и бактерий и локализованы на хромосоме или реже — в составе фагов и мобильных генетических элементов. Они состоят из двух основных блоков: **CRISPR**-кассеты — коротких ДНК-повторов, разделенных спейсерами, и прилегающего к ней кластера генов **cas**, кодирующего каспазы.

езде, где генетические модификации могут принести пользу человеческому существованию и нашей планете в целом, использование системы CRISPR-Cas будет многоцелевым. Например, в одной исследовательской группе отредактировали ген у комаров, и это не позволило им переносить паразита, вызывающего у человека малярию. Другие исследователи отредактировали геном водоросли, для того чтобы удвоить их продуктивность для выработки биотоплива. Этот метод использовался также для создания устойчивых к болезням сортов пшеницы и риса.

Возможности этой системы, как и большинство технологических достижений, уже создали ряд этических проблем. Например, генетическая модификация человеческих эмбрионов изменит генетическую информацию, переносимую будущими поколениями. Эти изменения могут иметь непреднамеренные и существенные негативные последствия для нашего биологического вида. В 2017 г. международная группа экспертов обсуждала научные, этические и управленческие аспекты редактирования генома человека. Этой группой рекомендовано проявить осторожность, но не запрещать применение редактирования. Эксперты утверждали, что изменение человеческих эмбрионов может «быть разрешено только при неопровержимых доводах и под строгим надзором»¹.

Может оказаться, что система CRISPR-Cas станет одним из наиболее захватывающих достижений генетики за прошедшие десятилетия. Позже мы вернемся к обсуждению открытия этой системы у бактерий (глава 15), ее разработке в качестве инструмента геномной инженерии (глава 17), к использованию этой технологии в геномной терапии (специальный раздел главы 3 «Геномная терапия») и к ее применению в генетически отредактированных продуктах питания (специальный раздел главы 6 «Генетически модифицированные продукты питания»).

Надеемся, что это краткое введение пробудит у читателей любознательность, интерес и энтузиазм к изучению генетики. В остальной части этой главы представлен обзор многих важных понятий генетики и основных поворотных точек в истории этой науки.

1.1. У генетики богатая, интересная история

Точно не известно, когда человечество распознало наследственную природу некоторых признаков. Однако археологические находки, например, первобытное искусство, сохранившиеся кости и черепа, высохшие зерна, указывают на успешное разведение человеком домашних животных и культурных растений путем искусственной селек-

¹ В 2015 году китайские ученые попытались исправить геном человеческого эмбриона. Они использовали оплодотворенные яйцеклетки с мутацией гена, обуславливающей заболевание крови бета-талассемией. В яйцеклетки вводили белок Cas9 и РНК-гид, которые должны были найти и разрушить мутантную копию гена с последующей репарацией ДНК на основе нормальной матричной цепи ДНК без мутации этого гена. В результате эксперимента удалось вернуть нормальную последовательность гена бета-талассемии в 5–10 % эмбрионов, и наследственный дефект был исправлен. Однако неожиданно для исследователей практически во всех клетках «пролеченных» эмбрионов было обнаружено множество случайных мутаций, локализованных в различных сайтах. Таким образом, технология нуждается в совершенствовании, она недостаточно точная. В первую очередь с помощью CRISPR/Cas9 мы сможем лечить «простые», моногенные генетические заболевания, например, гемофилию и муковисцидоз. — *Прим. ред.*

ции диких видов уже тысячи лет тому назад. Лошади, верблюды, овцы и волки были приручены людьми между 800–1000 г. до н. э. Примерно 5000 лет до н. э. началось культивирование многих сельскохозяйственных растений, включая кукурузу, пшеницу, рис, финиковую пальму. Это доказывает, что наши предки могли манипулировать видовым генофондом.

Еще в 350 г. до н. э. Аристотель рассматривал в качестве носителей наследственности **гумор**, находящийся в разных частях тела, в течение почти 1900 лет (с 300 по 1600 г. н. э.) не появилось ни одной значимой теории наследственности. В 1600 г. английский анатом Уильям Харвей (1578–1657) написал трактат о размножении и развитии, в котором он придерживался теории **эпигенеза**. Согласно этой теории организм развивается из яйца, приобретая свойственную ему структуру в процессе эмбрионального развития. Теория эпигенеза противоречила взглядам, распространенным в XVII веке, что половые клетки содержат уже готовый человеческий организм в миниатюре, так называемый **гомункулус** (рис. 1.1). Теория **преформации**, то есть раннего формирования человеческого организма, оставалась популярной вплоть до XVIII века. Примерно в 1830 г. Маттиас Шлейден и Теодор Шванн на основании результатов, полученных с помощью усовершенствованного микроскопа, предположили, что все организмы состоят из **клеток**. Идея **зарождения живых организмов из неживых компонентов** была опровергнута в конце века Луи Пастером. Стало общепринятым мнение, что живые организмы происходят от живых предшественников и состоят из клеток. В середине 1800-х гг. Чарльз Дарвин и Грегор Мендель в своих основополагающих работах заложили предпосылки для быстрого развития генетики в XX и XXI первом веках.

Чарльз Дарвин и Грегор Мендель



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

Рис. 1.1. Изображение «гомункулуса». Сперматозоид содержит полностью сформированный человеческий организм в миниатюре

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

В начале XX в. были открыты хромосомы, что подтвердило теорию эпигенеза. Постепенно стало очевидно, что наследственность и развитие организма обусловлены информацией, «записанной» в хромосомах и содержащейся в половых клетках каждой особи. В начале XX века стало ясно, что наследственность и развитие зависят от генетической информации, содержащейся в генах, которые находятся в хромосомах и затем вносятся в геном каждого индивидуума гаметами. Это соответствует так называемой хромосомной *теории наследственности*. Таким образом, «бреши» в теории Дарвина заметно сократились. Законы Менделя и по сей день представляют собой фундаментальные основы генетики.

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

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

Труды Менделя по передаче признаков потомству

Августинский монах Грегор Мендель провел десятилетнюю серию экспериментов с горохом. Количественный анализ признаков показал, что они передаются от родителей потомству в предсказуемых пропорциях. В дальнейшем Мендель пришел к выводу, что признаки контролируются парой генов и при образовании гамет (яйцеклеток и сперматозоидов) гены каждой пары расходятся в половые клетки независимо друг от друга. Подтвержденные законы Менделя позволили объяснить передачу признаков у гороха и других организмов. Они легли в основу **генетики** — области биологии, изучающей наследственность и изменчивость. О менделевской генетике идет речь в главах 3 и 4.

Хромосомная теория наследственности: законы Менделя и мейоз

Законы Менделя были открыты задолго до изучения структуры и роли хромосом. С помощью усовершенствованного микроскопа исследователям удалось идентифицировать хромосомы лишь спустя 20 лет после публикации трудов Менделя. Оказалось, что представители каждого вида эукариот имеют в большинстве клеток специфическое число хромосом, называемое **диплоидным числом** ($2n$). У человека

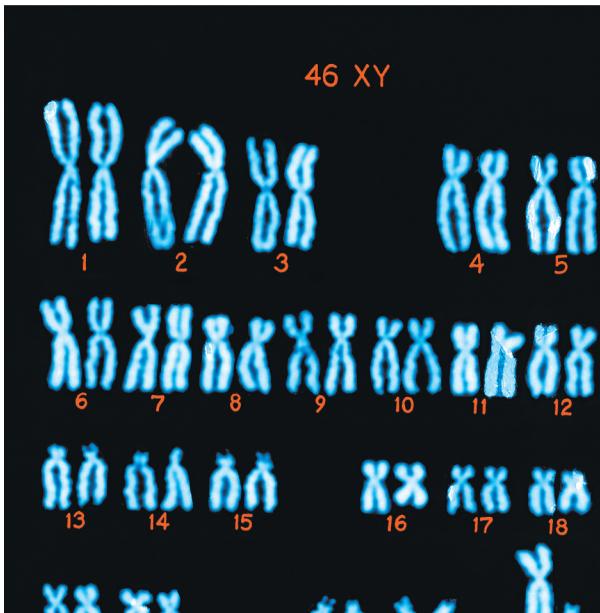


Рис. 1.2. Цветное изображение хромосомного набора – кариотипа – мужчины

диплоидное число хромосом равно 46 (рис. 1.2). В диплоидных клетках хромосомы образуют пары, называемые **гомологичными хромосомами**.

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

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

РЕЗЮМЕ

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

Генетическая изменчивость

Почти одновременно с появлением хромосомной теории наследственности ученые приступили к изучению наследования признаков у фруктовой мушки *Drosophila melanogaster*. Сначала среди красноглазых мух дикого типа были обнаружены бело-

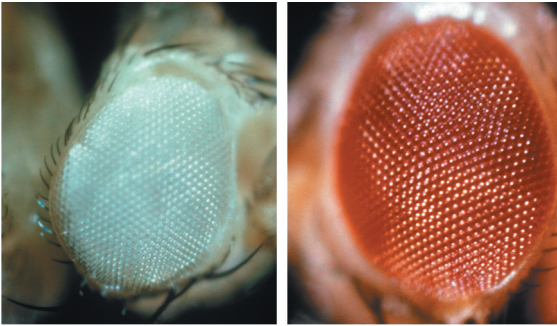


Рис. 1.3. Нормальные красные глаза *Drosophila melanogaster* (справа) и мутантные белые (слева)

глазые мухи (рис. 1.3). Это изменение окраски глаз вызвано **мутацией** в одном из генов, контролирующих цвет глаз. Мутация — это любое наследуемое изменение в последовательности ДНК, источник всей генетической изменчивости.

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

Поиск химической природы генов: ДНК или белок?

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

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

1.3. Открытие двойной спирали стало началом эры молекулярной генетики

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

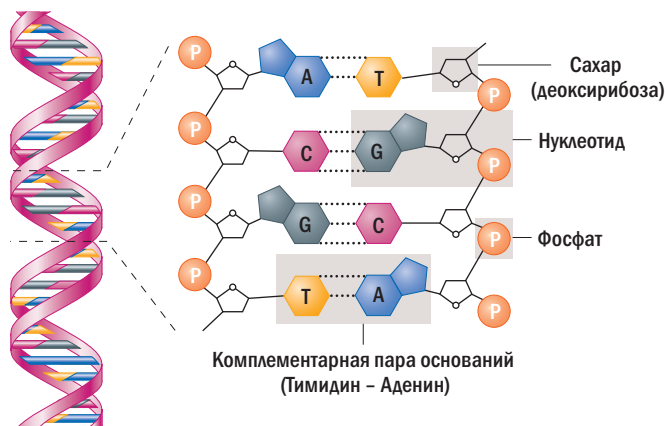


Рис. 1.4. Структура двуспиральной молекулы ДНК (слева) и схема ее строения (справа). Слабые химические связи, называемые водородными связями, выделены справа прерывистыми линиями. Они удерживают вместе две цепи в спиральной молекуле ДНК

Структура нуклеиновых кислот

Двуспиральная структура ДНК и ее строение показаны на рис. 1.4. Молекулы ДНК находятся в клетках в виде длинных спиралевидных структур, называемых двойной спиралью. Каждая цепь такой спирали представлена полимерной молекулой, построенной из **нуклеотидов** четырех типов. В состав нуклеотидов входят четыре азотистых основания: А (аденин), G (гуанин), Т (тимидин) и С (цитозин). Эти основания — своего рода генетический алфавит, от различных комбинаций которого зависит состав белковой молекулы. Две нити ДНК комплементарны друг другу, так что звенья двойной спирали всегда состоят из спаренных оснований $A = T$ и $G = C$. Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик предположили, что две цепи двуспиральной молекулы ДНК в точности комплементарны друг другу, так что витки «лестницы» всегда состоят или из пар $A=T$, или $G=C$. За исследование структуры ДНК Уотсон и Крик вместе с Морисом Уилкинсом получили в 1962 г. Нобелевскую премию. Мы обсудим структуру ДНК в гл. 9.

Молекулы РНК очень близки по строению к ДНК. Однако вместо остатка дезоксирибозы они содержат остаток сахара рибозы, а тимидин замещен в РНК урацилом. Молекулы РНК обычно одноцепочечные.

Экспрессия генов: от ДНК к фенотипу

Генетическая информация, закодированная в виде определенной последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК, поэтапно экспрессируется и затем проявляется в фенотипе. В большинстве случаев этим продуктом является белок. В эукариотических клетках этот процесс начинается с **транскрипции** в ядре. Нуклеотидная последовательность одной из цепей молекулы ДНК служит матрицей для построения комплементарной последовательности РНК, как показано в верхней части рис. 1.5. Затем молекула **мРНК (messenger RNA)** попадает в цитоплазму клетки и связывается с **рибосомами**. Биосинтез белка на молекуле мРНК называется **трансляцией** (в центре рис. 1.5). Информация, закодированная в молекуле мРНК и называемая **генетическим кодом**, представлена триплетами нуклеотидов, расположенных в определенной последовательности. Каждый триплет, или **кодон**, комплементарен последовательности нуклеотидов в ДНК и определяет позицию соответствующей

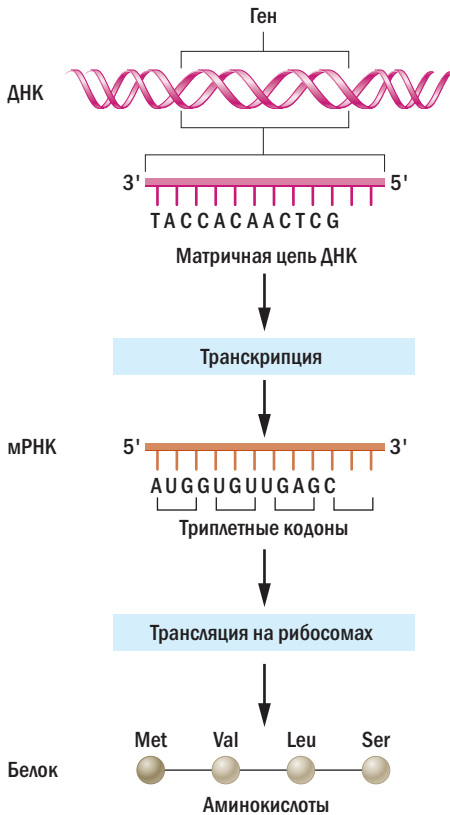


Рис. 1.5. Экспрессия гена заключается в транскрипции мРНК с молекулы ДНК (вверху) и в трансляции белка (в центре) с молекулы мРНК на рибосомах (внизу)

ему аминокислоты в молекуле белка. Белки — это полимеры, молекулы которых построены из аминокислот — мономеров (внизу рис. 1.5). Обычно в состав белков входит 20 различных аминокислот.

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

Теперь нам известно, что экспрессия гена может быть более сложной, чем описано в данном разделе. Некоторые из этих сложностей обсуждаются позже (см. главы 15 и 16).

Белки и их биологические функции

Итак, белки — это конечные продукты экспрессии генов. Белковые молекулы выполняют множество различных функций и отвечают за важнейшие свойства живых организмов. Комбинации 20 аминокислот, как и комбинации 20 букв алфавита, дают тысячи различных «слов», обеспечивая разнообразие структур и функций белковых молекул. Допустим, что молекула белка состоит всего из 100 аминокислотных остатков, причем в каждой позиции находится любая из 20 аминокислот. Тогда число различных молекул такой длины равно 20^{100} . Очевидно, что в эволюции закрепился класс молекул с огромным потенциалом разнообразия, создающий основу биологических систем.

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

Для функционирования клеток и организмов крайне важны такие белки, как гемоглобин — кислород-связывающий белок эритроцитов, инсулин — гормон поджелудочной железы, коллаген — белок в составе соединительной ткани, актин и миозин — сократительные белки мышц. Форма молекулы белка и его химические свойства определяются линейной последовательностью аминокислот, которая записана и хранится в ДНК, передается на молекулу мРНК и затем направляет синтез белка.

Связь генотипа с фенотипом: серповидноклеточная анемия

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

Это заболевание вызвано мутантной формой гемоглобина — белка, который переносит в клетки кислород из легких. Молекула гемоглобина состоит из двух белков — α -глобина и β -глобина, кодируемых различными генами. При серповидноклеточной анемии мутация в гене, кодирующем β -глобин, приводит к замене одной из 146 аминокислот в молекуле этого белка. На рис. 1.6 показана часть последовательности ДНК, а также соответствующие кодоны мРНК и аминокислотные последовательности (4–7) в нормальной и мутантной формах молекулы β -гемоглобина. Замена одного нуклеотида в молекуле ДНК приводит к изменению кодона 6 мРНК с GAG на GUG и к замене аминокислоты в позиции 6 с глутаминовой кислоты на валин. Эта мутация не затрагивает другие 145 аминокислот в молекуле белка.

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

Рис. 1.6. Однонуклеотидная замена CTC → CAC в ДНК, кодирующей β -глобин, приводит к изменению кодона мРНК GAG → GUG и к замене аминокислоты Glu → Val. В результате образуется измененный белок β -глобин и развивается серповидноклеточная анемия

У носителей двух копий мутантного гена β -глобина развивается серповидно-клеточная анемия. При низкой концентрации кислорода в красных кровяных клетках молекулы мутантного β -глобина полимеризуются, образуя длинноцепочечный белок, который изменяет форму эритроцитов (рис. 1.7). Деформированные клетки становятся хрупкими, и численность циркулирующих в крови эритроцитов пада-

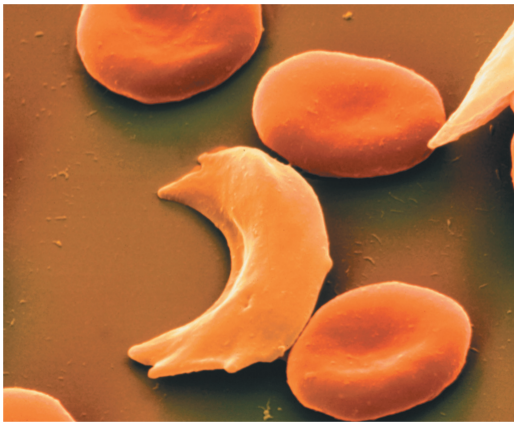


Рис. 1.7. Нормальные (округлые) и серповидные красные кровяные клетки, закрывающие просвет капилляров и мелких кровеносных сосудов

ет, развивается анемия, вызванная недостаточностью красных кровяных клеток. Эритроциты серповидной формы затрудняют кровоток в капиллярах и мелких кровеносных сосудах, что обуславливает боли и нарушение работы сердца, мозга, мышц и почек. Все эти симптомы обусловлены единственной однонуклеотидной заменой в гене, которая приводит к замене одной из 146 аминокислот в молекуле белка β -глобина, наглядно показывая взаимосвязь между генотипом и фенотипом.

РЕЗЮМЕ

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

1.4. Развитие технологии рекомбинантных ДНК стало основой для клонирования ДНК

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

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

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

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

1.5. Значение биотехнологии постоянно возрастает

Использование методов рекомбинантных ДНК и других молекулярных подходов способствовало появлению **биотехнологии**. В США биотехнология преобразила многие стороны повседневной жизни; в магазинах доступны полученные с помощью биотехнологии продукты, они применяются в здравоохранении, сельском хозяйстве, судебной системе. В гл. 18 эти аспекты биотехнологии обсуждаются более подробно, здесь мы остановимся на некоторых примерах использования биотехнологических разработок.

Растения, животные и обеспечение продуктами питания

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

Первыми в середине 1990-х годов на полях появились устойчивые к гербицидам сорта кукурузы и сои, которые занимают сейчас 88 и 93 % посевных площадей соответственно. Известно, что более 70 % продуктов питания, производимых в США, содержат компоненты трансгенных растений.

Далее мы будем обсуждать самые последние открытия, использующие генетически модифицированные организмы (раздел Специальные вопросы современной генетики 6 «Генетически модифицированные пищевые продукты»).

Новые методы клонирования овец и коров изменили представление о традиционном использовании домашних животных. В 1996 г. была клонирована овца Долли (рис. 1.8). Для этого ядро дифференцированной клетки перенесли в яйцеклетку, из которой было удалено ее собственное ядро. Этот метод позволил производить десятки и сотни потомков животного с желаемыми признаками. Клонирование путем переноса ядра диплоидной клетки может использоваться в сельском хозяйстве и медицине.

Биотехнология повлияла на продукцию человеческих белков для медицинских целей. Нужные для лечения белки можно теперь получать с помощью пересадки



Рис. 1.8. Овца породы финн дорсет по кличке Долли, клонированная из дифференцированной клетки молочной железы, рядом со своим первым ягненком Бонни

соответствующих генов в клетки животных. Так, в 2009 г. из молока трансгенных коз был получен белок, препятствующий свертыванию крови, который был одобрен Федеральным департаментом США по продовольствию и медикаментам (FDA). Другие человеческие белки, продуцируемые в клетках трансгенных животных, используются в клинической практике для лечения некоторых заболеваний. Биотехнологическая революция продолжается, появляются все новые методы. Революция в биотехнологии будет продолжать расширяться по мере того, как редактирование генов с помощью системы CRISPR/Cas и других новых методов станет использоваться для разработки и увеличения ассортимента продуктов.

Биотехнология в генетике и медицине

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

РЕЗЮМЕ

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

1.6. Геномика, протеомика и биоинформатика – новые быстроразвивающиеся дисциплины

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

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

По мере расшифровки новых последовательностей возникло несколько биологических дисциплин. Так называемая **геномика** (изучение геномов) исследует структуру, функции и эволюцию генов и геномов. **Протеомика** идентифицирует набор белков, представленных в клетке в определенных условиях, изучает функции этих белков и межмолекулярные взаимодействия. Для хранения, извлечения

и анализа массивов данных, полученных геномикой и протеомикой, существуют информационные технологии, называемые **биоинформатикой**. Они позволяют развивать программное и системное обеспечение для обработки данных о нуклеотидных и аминокислотных последовательностях.

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

Современные подходы к пониманию функции генов

Исторически сложилось так, что подход, называемый классической или прогрессивной генетикой, необходим для изучения и понимания функции генов

При таком подходе генетики использовали естественно возникающие (спонтанные) или намеренно индуцированные с помощью химических реагентов, рентгеновского или ультрафиолетового облучения мутации для изменения фенотипов у модельных организмов. Затем они приступали к трудоемкому и долгому процессу идентификации генов, которые ответственны за появление новых фенотипов.

Такое описание генетических изменений зачастую приводило к идентификации интересующего гена или генов, и с продвижением технологии секвенирования стало возможным определять последовательности этих генов.

Классические генетические методы все еще используются, но по мере того как полногеномное секвенирование становится рутинной, молекулярные подходы к пониманию функции генов в генетических исследованиях значительно изменились. Эти современные подходы мы и рассмотрим в данном разделе.

В течение последних двух десятилетий или около того генетики использовали молекулярные методы, включающие подход, называемый обратной генетикой. В обратной генетике последовательность ДНК конкретного интересующего гена известна, однако роль и функция этого гена, как правило, недостаточно хорошо изучены.

Например, методы молекулярной биологии, такие как нокдаун генов, делают целевые гены нефункциональными в модельном организме или культивируемых клетках, позволяя ученым исследовать фундаментальный вопрос о том, что произойдет, если этот ген будет нарушен? После создания нокдаун-организма ученые ищут как очевидные изменения фенотипа, так и изменения на клеточном и молекулярном уровнях. Конечная цель состоит в том, чтобы определить функцию изучаемого гена.

Например, методы молекулярной биологии, такие как нокаут гена, переводят гены-мишени в модельном организме или культивируемых клетках в нефункциональное состояние, позволяя ученым исследовать фундаментальный вопрос о том, что произойдет, если активность этого гена будет нарушена? После создания нокаутного организма ученые ищут как очевидные изменения фенотипа, так и изменения на клеточном и молекулярном уровнях. Конечная цель состоит в определении функции изучаемого гена.

РЕЗЮМЕ

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

1.7. В генетических исследованиях используются модельные организмы

Повторное открытие законов Менделя в 1900 г. при работе с разнообразными организмами подтвердило основные принципы наследования и их универсальность для растений и животных. Постепенно генетики сосредоточились на небольшом количестве модельных организмов, включая фруктовую муху (*Drosophila melanogaster*) и мышь (*Mus musculus*) (рис. 1.9). Для этого было две причины: во-первых, выяснилась общность генетических механизмов для большинства видов, во-вторых, эти модельные организмы оказались очень удобными для генетических исследований. Их легко разводить, жизненный цикл у них достаточно короткий, при этом они очень плодовиты, а генетический анализ этих организмов несложен. Со временем был создан огромный каталог мутантных линий этих организмов, а сами мутации досконально изучены, охарактеризованы и картированы. Эти виды стали **модельными организмами** и активно используются для исследования основных биологических процессов. В дальнейшем мы увидим, как исследование модельных организмов проясняет многие вопросы биологии, включая механизмы старения, опухолевого роста, работы иммунной системы и поведения.

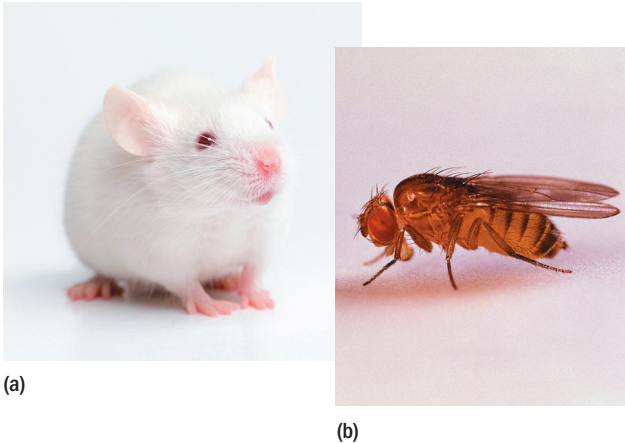


Рис. 1.9. Первое поколение модельных организмов для генетического анализа: (a) мышь, *Mus musculus* и (b) фруктовая муха, *Drosophila melanogaster*

Модельные организмы в современной генетике

Постепенно генетики расширили список модельных организмов, включив в него вирусы, например, Т-фагов и фаг лямбда, и микроорганизмы — бактерию *Escherichia coli* и дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* (рис. 1.10).

Позже к этим видам присоединили другие организмы, три из них показаны на фотографии в начале этой главы. Исследование каждого из таких видов позволяет решать проблемы эмбрионального развития. На примере круглого червя

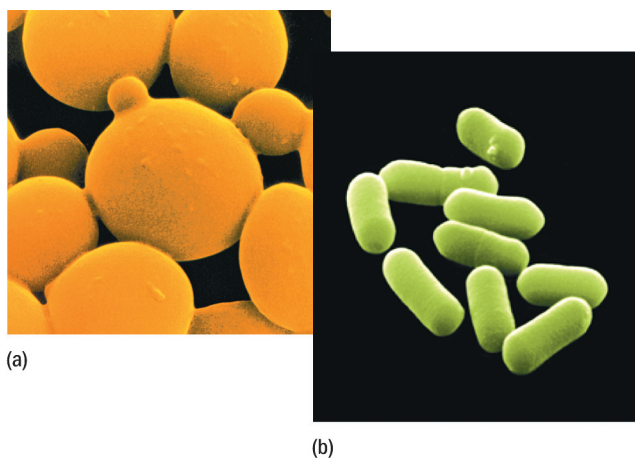


Рис. 1.10. Микроорганизмы, ставшие модельными для генетических исследований: (а) дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* и (б) бактерии *Escherichia coli*

Caenorhabditis elegans исследуются развитие и функции нервной системы, поскольку нервная система этой нематоды содержит лишь несколько сотен нервных клеток, судьбу которых, а также и всех других клеток тела, можно проследить. Небольшое растение *Arabidopsis thaliana* с коротким жизненным циклом стало моделью для изучения многих проблем биологии растений. Полосатая рыбка *Danio rerio* используется для исследования развития позвоночных, поскольку эти рыбки малы, быстро размножаются, а их икринки и личинки прозрачны.

Модельные организмы и болезни человека

Технология рекомбинантных ДНК и последующее секвенирование генома подтвердили общность происхождения всего живого. Отсюда следует, что сходные по функции гены разных организмов близки или идентичны по структуре и нуклеотидным последовательностям. Поэтому большинство вопросов, изучаемых генетиками на модельных организмах, помогают понять причины развития заболеваний у человека. Созданию моделей человеческих болезней, например рака толстой кишки, способствовали трансгенные организмы, включая бактерии, грибы, растения и животных, полученных путем межвидового переноса генов (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Модельные организмы для изучения некоторых болезней человека

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

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

Фруктовая муха *D. melanogaster* также используется для изучения заболеваний человека. У дрозофилы обнаружены мутации генов, обуславливающие аномалии нервной системы, включая структуру мозга и дегенеративные изменения нервной системы у взрослых насекомых. Геномное секвенирование показало, что почти все эти гены имеются у человека. Например, человеческие гены, отвечающие за сложное заболевание сетчатки глаза – пигментный ретинит – идентичны генам *Drosophila*, вовлеченным в дегенеративные изменения сетчатки. Изучение мутаций этих генов у мух позволяет проанализировать сложное заболевание человека для идентификации функций вовлеченных в него генов.

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

Читая эту главу, вы много раз столкнулись с упоминанием модельных организмов и успели хорошо с ними познакомиться. Действительно, у всех из них не только богатая история участия в научных исследованиях по генетике. Они внесли большой вклад в исследования генетических и инфекционных заболеваний человека.

РЕЗЮМЕ

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

1.8. Генетика оказала глубокое влияние на общество

В своей работе, представленной научной общественности на собрании Общества естественной истории в Брно (Моравия) в 1865 г., Мендель описал результаты десятилетнего изучения наследования признаков у гороха. Спустя почти 100 лет, в 1962 г. Джеймс Уотсон, Френсис Крик и Морис Уилкинс были удостоены Нобелевской премии за работы по расшифровке структуры ДНК. Этот промежуток времени вместил подтверждение законов Менделя, открытие генов на хромосомах, экспе-

риментальное доказательство роли ДНК в кодировании генетической информации, создание молекулярной основы для анализа репликации ДНК. Быстрое развитие генетики от опытов Менделя в монастырском саду до проекта «Геном человека» отражено на рис. 1.11.

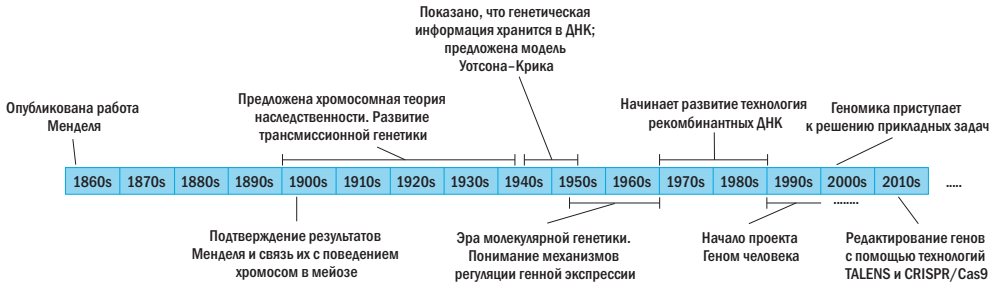


Рис. 1.11. Временная шкала развития генетики от экспериментов Грегора Менделя с горохом до современной генетики с множеством прикладных исследований в области науки, медицины и общественной сферы. История открытий в генетике нашла свое отражение в строении этой книги

Нобелевские премии в области генетики

Ни в одной из научных дисциплин открытия не вызвали такого информационного взрыва и столько волнения, как в генетике. О научном вкладе генетики можно судить по списку лауреатов Нобелевской премии, с начала XX века, 50-х гг. и по наши дни (см. Приложение). Нобелевские премии в области физиологии и медицины, а также химии регулярно вручаются генетикам и ученым из смежных с ней наук. Первая из таких премий была вручена Томасу Моргану в 1933 г. за создание хромосомной теории наследственности. Затем последовало множество работ, включая открытие генетической рекомбинации, анализ взаимоотношений между генами и белками, изучение структуры ДНК, открытие генетического кода. Эта тенденция сохранялась на протяжении XX и XXI веков. Появление геномных исследований и применение их результатов на практике, безусловно, проложат путь к будущим достижениям.

Генетика, этика и общество

Генетические исследования и их влияние на общество никогда еще не были столь значимыми, как в настоящее время. Биотехнологические приложения генетики развиваются намного быстрее, чем социальные конвенции, общественная политика и правовые нормы, регулирующие их применение на практике. Обеспокоенность общественности вызывает пренатальное тестирование, генетическая дискриминация, владение генами (ДНК), доступность и безопасность генотерапии и генетическая конфиденциальность. В двух разделах в конце большинства глав: «Примеры из практики» и «Генетика, этика и общество» — рассматриваются этические проблемы, возникающие при использовании генетических технологий. Такой акцент на этике отражает растущую озабоченность и дилеммы, которые достижения в области генетики поставили перед нашим обществом и будущим человечества. Мы надеемся, что после завершения нашего курса генетики читатель станет информированным и активным участником дебатов, которые возникнут в будущем.

РЕЗЮМЕ

Генетические технологии оказывают глубокое влияние на общество, одновременно создавая множество этических дилемм.

Задачи и вопросы для обсуждения

1. Расскажите о выводах Менделя, касающихся передачи признаков из поколения в поколение.
2. **КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ.** Просмотрите содержание на первой странице главы. Большинство рассматриваемых в ней вопросов связано с открытием ДНК в качестве генетического материала и с последующей разработкой технологии рекомбинантных ДНК. Напишите краткий очерк, в котором обсуждается вклад технологии рекомбинантных ДНК в развитие современной генетики.
3. В чем суть хромосомной теории наследственности и как она связана с открытиями Менделя?
4. Дайте определение генотипа и фенотипа, как они взаимосвязаны?
5. Расскажите об уровне генетики во время экспериментов Эвери, МакЛеода и МакКарти. Почему некоторые ученые с недоверием воспринимали ДНК в качестве носителя генетической информации?
6. Сравните хромосомы и гены.
7. Каким образом закодирована генетическая информация в молекуле ДНК?
8. Какова центральная догма молекулярной генетики и почему она положена в основу современной генетики?
9. Сколько различных белковых молекул с уникальной последовательностью аминокислотных остатков можно построить из пяти аминокислот?
10. Расскажите о роли рестриктаз и векторов при клонировании ДНК.
11. Какова роль биотехнологии в селекции злаковых культур в США?
12. Приведите аргументы за и против патентования генетически модифицированных организмов.
13. В геноме человека около 20 000 генов. К настоящему времени патенты могут быть получены на 6000 генов. Возможно ли получение такого числа патентов компаниями или отдельными людьми? Аргументируйте свой ответ.
14. Как использование модельных организмов расширяет наши знания о генах, контролирующих заболевания человека?
15. Допустим, что ваша семьяотягощена наследственным заболеванием с поздним проявлением в фенотипе и вы можете пройти тестирование в двадцатилетнем возрасте. Хотелось бы вам знать о своем носительстве наследственной патологии? Изменилась бы в этом случае ваша жизнь по достижении 40 лет?
16. Почему за открытия в генетике так часто вручаются Нобелевские премии?