

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

В.Н. Стегний

ЭВОЛЮЦИОННАЯ ГЕНЕТИКА

Учебно-методическое пособие

Часть 1

Томск
Издательство Томского государственного университета
2022

УДК 575
ББК 28.52
С79

Стегний В.Н.

С79 Эволюционная генетика : учебно-методическое пособие. Часть 1. – Томск : Издательство Томского государственного университета, 2022. – 118 с.

В данной книге представлена оригинальная учебно-методическая разработка, соответствующая учебному плану Биологического института Томского государственного университета. В пособии представлен развернутый план лекций.

Для студентов высших учебных заведений, обучающихся по направлению 020200 Биология, преподавателей университетов, медицинских, педагогических и сельскохозяйственных вузов.

УДК 575
ББК 28.52

© Стегний В.Н., 2022
© Томский государственный университет, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	4
Введение	5
1. Происхождение и прогрессивная эволюция генетических систем	9
1.1. Мир РНК	9
1.2. Возникновение прокариот	10
1.3. Молекулярная эволюция	14
1.4. Эволюционное значение рекомбинации	18
1.5. Горизонтальный перенос генов	20
1.6. Происхождение вирусов	22
1.7. Возникновение и генетические особенности эукариот	26
1.8. Хромосомные инверсии	28
1.9. Понятия генома и генофонда	33
2. Размер генома и сложность организмов	39
2.1. С-парадокс	39
2.2. Диминуция хроматина как модель редукции генома эукариот	47
2.3. В-хромосомы	49
2.4. Роль дупликации генов и геномов в эволюции	51
3. Гетерохроматин как феномен эукариотического генома	53
3.1. Гетерохроматин политенных хромосом	56
3.2. Гетерохроматин и пространственная организация хромосом в ядре	58
4. Эпигенетические принципы эволюции эукариот	73
4.1. Эпигенетические аспекты микроэволюции	78
4.2. Эпигенетика видообразования	81
4.3. Прионная наследственность	84
5. Генетические аспекты видообразования у эукариот	88
5.1. Проблемы градуального видообразования	90
5.2. Хромосомные механизмы генетической адаптации и градуального видообразования	97
5.3. Соотношение эволюционных потенциалов у инверсионно-мономорфных и полиморфных видов	107

ПРЕДИСЛОВИЕ

В учебно-методическом пособии представлены тематические (в том числе оригинальные) разработки по курсу «Эволюционная генетика», соответствующие учебному плану Биологического института Томского государственного университета.

К началу этого курса студенты уже знакомы с курсами «Цитология», «Генетика», «Генетика популяций» Основной целью освоения дисциплины «Эволюционная генетика» является получение студентами 4-го курса знаний в области эволюционной биологии новых направлений исследований процессов генетики видов и видообразования, а также эволюционного развития жизни на Земле и знакомство с современными методами изучения генетических механизмов микро- и макроэволюции.

Требования к удовлетворительному освоению курса:

По окончании изучения курса «Эволюционная генетика» студент должен:

- иметь представление о последних достижениях научных исследований в области эволюционной биологии и генетики;
- уметь разбираться в особенностях методических подходов при изучении процессов микро-, макро- и мегаэволюции.

Итоговый контроль: предусмотрен зачёт (экзамен).

ВВЕДЕНИЕ

Лекционный курс «Эволюционная генетика» является оригинальным, разработанным мной более 20 лет назад, и постоянно обновляемым. Его оригинальность заключается в том, что обычно под эволюционной генетикой понимают популяционную генетику, синтетическую теорию эволюции (СТЭ) и неodarвинизм. Следует отметить, что популяционная генетика касается только видов с облигатным половым процессом, а виды бесполое, агамные, партеногенетические полностью выпадают из эволюционного анализа.

Моё понимание эволюционной генетики существенно отличается от общепринятого специалистами-генетиками и преподавателями вузов.

Проблема возникновения новых видов (видообразования) – «краеугольный камень» философии жизни. Существует два противоположных воззрения.

1. Вид – неизменная сущность (от момента его возникновения и на весь период его жизни. Вид возникает скачкообразно – сальтационное видообразование. Это типологический подход.

2. Вид – изменяющаяся субстанция, находящаяся в непрерывном преобразовании (один вид постепенно превращается в другой). Это релятивистский подход.

Обе точки зрения предполагают трансформизм, но пути его реализации кардинально различаются в этих постулатах. Сальтационизм в своей основе связан с философским определением понятий «эволюция – революция». Градуализм связан только с понятием «эволюция». Диалектический материализм однозначно признаёт развитие как чередование фаз эволюции и революции (скачкообразный трансформизм).

Относительно внешних факторов развития видов также существуют разные взгляды: 1) резкое изменение факторов внешней среды (приводит к сальтационному возникновению разных таксонов); 2) постепенное изменение факторов внешней среды (эволюция по Ч. Дарвину) связано с градуальным видообразованием. Понятие естественного отбора принимается всеми биологами, хотя его последствия трактуются по-разному. Сальтационисты признают видовой отбор, изменяющий мономорфную (инвариантную) часть генома на уровне одной особи. Градуалисты признают отбор внутривидовых генетических (полиморфных) вариантов, действующий на уровне видовой популяции. Современные данные поддерживают идеологию сальтационного видообразования (Стегний, 1979; 2019).

Древнейшие остатки организмов на Земле датируются возрастом около 3,5 млрд лет. Окаменевшие части этих микроорганизмов хорошо сохранились и позволяют сделать заключение об их сходстве с современными бактериями и простейшими. Позже появляется наиболее древний и низкоорганизованный тип многоклеточных – губки. Линия развития настоящих многоклеточных начинается с типа кишечноротовых примерно 600 млн лет назад или чуть позже. Необходимо отметить, что появление всего этого разнообразия произошло практически одновременно (в масштабе геологии), а не на протяжении всего Кембрийского периода (50 млн лет), так как все эти группы найдены во всем кембрийском слое.

С тех пор, за более чем 500 млн лет, на Земле не появилось ни одного нового типа (= принципиально иного строения тела) животных. Различные типы беспозвоночных – кишечноротовые, членистоногие, моллюски, иглокожие – весьма существенно отличаются друг от друга планами строения тела (по Ж. Кювье); при этом связующие «звенья» между ними отсутствуют, и ни один класс ископаемых беспозвоночных не связан с другим какими бы то ни было промежуточными формами. Если бы, как

утверждает Ч. Дарвин, эволюция происходила путем случайных небольших изменений – то переходные формы кембрийских существ должны были бы рождаться и умирать миллиардами. Однако ничего подобного не наблюдается в палеонтологических коллекциях.

Таким образом, одновременное появление всех существующих типов указывает на то, что идея Дарвина о том, что более сложные типы организмов развились из более простых путем многошагового постепенного усложнения, – не имеет подтверждения в палеонтологии. Ряд систем генов, найденных у примитивных медуз, также существуют и функционируют у человека, однако при этом полностью отсутствуют у насекомых. Переход от одноклеточных к многоклеточным несет в себе существенные изменения в генах (появляется множество принципиально новых генов), в то время как разница между геномами различных многоклеточных (хотя эволюционное расстояние между ними огромно) менее велика. В процессе эволюции многоклеточных гены дублировались, изменялись, но принципиально новые гены почти не возникали.

Прорессивная эволюция эукариот, сформировавшихся симбиотическим путем, по-видимому, была предопределена тем, что их геном (в отличие от прокариот) был оформлен в виде настоящего клеточного ядра. При этом особенное значение имеет появление хроматина или гетерохроматина (комплекс ДНК-белок). Это было (наряду с появлением триплетного кода) глобальным ароморфозом – образованием принципиально новой регуляторной наследственной системы – основы биологического прогресса. Это впечатление складывается, если оценить уже известные функции гетерохроматина, а их условно можно принять как не более 5% от реальных.

Появление хромосомного аппарата у эукариот привело к появлению принципиально новых типов мутаций, которые были связаны с изменением в линейной структуре, в количестве и простран-

ственной организации хромосом. Все эти перестройки, помимо морфогенетического эффекта, обладают еще одним уникальным качеством – они, как правило, необратимы. Именно это качество, по-видимому, предопределяет основной закон биологической эволюции – ее необратимость. В отличие от хромосомных перестроек, молекулярные мутации, как правило, обратимы (кроме микроделеций), и поэтому у эукариот они не имеют макроэволюционного значения. По крайней мере, процессы видообразования у эукариот всегда сопряжены с перестройками хромосомного аппарата и модификациями гетерохроматина.

1. ПРОИСХОЖДЕНИЕ И ПРОГРЕССИВНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

1.1. Мир РНК

Поскольку нет никаких объективных свидетельств самых первых этапов жизни на Земле (палеонтология пока не обнаружила «молекулярных» первоорганизмов) можно лишь опосредованно и экспериментально воссоздать события, происходившие около 4 млрд лет назад. В 1980-х гг., когда были открыты каталитические (ферментативные) функции РНК, именно РНК считается главным кандидатом на роль «первой молекулы жизни». Проблема появления у РНК способности к самовоспроизведению успешно решается: удалось подобрать несколько пар молекул РНК с каталитической активностью (рибозимов), которые успешно реплицируются. Гипотеза РНК-мира продолжает получать подтверждения. Группе ученых из Чикагского университета удалось доказать, что молекулы РНК выступают катализаторами не только транскрипции (синтеза белка на готовой матричной РНК), но и сплайсинга.

В начале 1980-х гг. были обнаружены первые рибозимы – биокатализаторы на основе РНК. Чуть позже были выявлены аптамеры – молекулы РНК, способные избирательно распознавать и связывать определённые молекулы. Были получены рибозимы – лигазы, способные к устойчивому копированию (репликации) РНК и «сшивке» молекул между собой и рибосомы – полимеразы, копирующие небольшие однородные по составу фрагменты РНК. Недавно (в 2016 г.) получен первый рибозим, копирующий РНК-матрицы любого нуклеотидного состава, копировавшие РНК с высокой точностью рибозимы. Дарвиновская эволюция – конкуренция

ция за субстрат привела к отбору среди разных пар рибозимов тех, которые за счет спонтанных мутаций показали повышенную скорость размножения. При этом процесс идет без участия белковых ферментов. В 2008 г. были созданы искусственные протоклетки – пузырьки с липидной оболочкой, способные поглощать «пищу» (нуклеотиды) из окружающей среды и осуществлять репликацию РНК или ДНК. Протоклетки используют в качестве субстрата не олигонуклеотиды, а простые нуклеотиды и обходятся без помощи белковых ферментов, но пока не способны осуществить весь цикл репликации РНК (а только отдельные этапы). Подобные простейшие генетические самовоспроизводящиеся системы (сайзеры) после возникновения претерпевали прогрессивные эволюционные изменения. Возникновение триплетного генетического кода – было глобальным ароморфозом – основой матричного биосинтеза белков, образуемых из 20 типов аминокислот.

1.2. Возникновение прокариот

Первые клеткоподобные организмы – прогеноты появились около 3,8 млрд лет назад на основе заключения сайзеров в липидные или протеиноидные микросферы. Сайзеры усложнялись, наращивая кодирующие единицы путем комбинаторного объединения матриц, что привело к возникновению геномов. На порядки возросла надежность хранения информации, а появление рекомбинации позволило геномам наращивать сложность не только за счет фиксации мутаций, но и посредством комбинаторики геномных блоков. Возникли и совершенствовались высокоточные системы репликации и репарации ДНК.

Появились прокариоты, имевшие характерные черты организации: 1) гаплоидность; 2) пассивный механизм сегрегации хромосом, ассоциированный с мембраной; 3) отсутствие хроматина;

4) малый размер клеток и пиноцитоз – тип питания, связанный с наличием жесткого экзоскелета; 5) отсутствие компартментов и как следствие диффузионный внутриклеточный транспорт без пространственного разделения метаболических процессов.

Элементарной единицей регуляции в бактериальных геномах является оперон. Преимущество оперонной транскрипции генов – взаимодействие белковых продуктов, оптимизирующих метаболизм. Существовал горизонтальный перенос генов. Эти особенности прокариот определили вектор эволюции бактерий как усложнение не морфологии, а метаболизма (в том числе и путем формирования бактериальных сообществ). В итоге, благодаря разнообразию их метаболитов, бактерии замкнули биогеохимические циклы, что стало основой формирования биосферы. Сформировались метагеномы – общие пулы метаболитов и генов, взаимодействующих друг с другом бактериями разных видов (или штаммов одного вида). Информационная емкость метагеномов может возрастать без увеличения размеров отдельного генома. В таких сообществах роль компартментов играют бактерии с разным метаболизмом. Это своеобразный «многоклеточный организм».

Однако, это условная «многоклеточность», так как в метагеноме отсутствовал централизованный (иерархически высший) уровень регуляции.

Образование истинной многоклеточности на основе бактерий не произошло по причинам:

- 1) жесткая (оперонная) организация функционирования генома;
- 2) малое количество генов для кодировки онтогенеза;
- 3) экзоскелет, препятствующий межклеточным взаимодействиям.

Эволюционно прокариоты стали «видны» биологам в 1977 г., после выхода революционной работы К. Вёзе по филогенезу рРНК. Филогенетический анализ рРНК, показал, что она эволюционирует с постоянной скоростью, т.е. подчиняется модели молекулярных часов. Это привело к еще одному важному открытию,

ставшему одним из символов эволюционной биологии конца XX в., – трёхдоменному древу жизни (рис. 1.1). Тремя доменами являются бактерии, археи и эукариоты. Возможности новой методологии были продемонстрированы открытием архей. Домен архей был открыт Дж. Фоксом и К. Вёзе сравнительным анализом рРНК, когда в новой группе ничем, внешне не примечательных «бактерий» обнаружилось существенные отличия как от остальных бактерий, так и от более сложных эукариотических организмов. В дополнение к разграничению трех доменов был проведен филогенетический анализ рРНК для идентификации нескольких основных ветвей архей и бактерий. Для многих биологов трёхдоменное эволюционное дерево рРНК, полученное К. Вёзе, стало синонимом гипотетического «древа жизни», исходно постулированного Э. Геккелем и Ч. Дарвином, а теперь реально полученного и готового для использования в качестве основы для картирования эволюционного развития жизни на Земле.

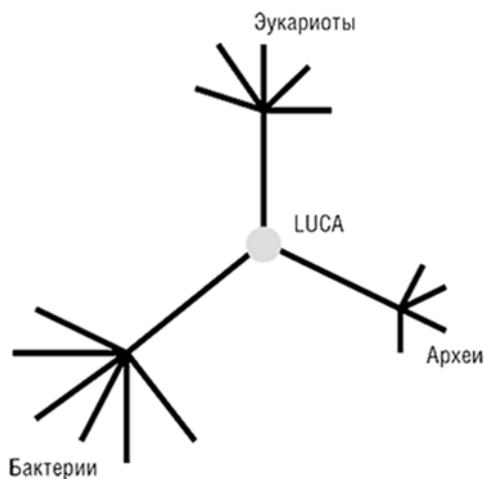


Рис. 1.1. Трёхдоменное древо жизни К. Вёзе (из: Кунин, 2014)

Универсальное филогенетическое древо, объединяющееся в одну «империю» три «царства» – бактерии, археи (прокариоты) и эукариоты – построено на основе анализа последовательностей рибосомальной РНК К. Вёзе в 2002 г. Бактерии и археи значительно отличаются по белкам, а эукариоты ближе к археям. Другие молекулярные параметры (механизмы репликации, инициация транскрипции) проявляли аналогичные качества.

Определить положение корня в эволюционном древе, (которое до этого было бескорневым) с использованием древних паралога, которые представлены во всех организмах позволило заключить, что ветви возникли в результате дупликации, предшествующей последнему общему предку всех живых организмов (LUCA). Сравнительный анализ сотен секвенированных бактериальных геномов и десятков геномов архей привел к важнейшему выводу: микробы определенно эволюционируют, но их эволюция сильно отличается от той, что описана синтетической теорией эволюции (СТЭ). Геномы микробов существуют в динамическом равновесии между различными формами жизни, которые отличаются по принципам геномной организации. В «мире прокариот» эти взаимосвязанные и постоянно взаимодействующие формы жизни включают не только бактерии и археи, но также различные плазмиды, вирусы и другие мобильные элементы. Несмотря на огромные различия в образе жизни, а также метаболической и геномной организации, бактериальные и архейные геномы демонстрируют легко различимые общие архитектурные принципы.

Бактерии демонстрируют бимодальное распределение размеров генома с пиком в районе примерно 5 Мб и дополнительным плато в районе примерно 2 Мб.

Все очень маленькие (менее 1 Мб) геномы бактерий и архей принадлежат бактериям-паразитам и внутриклеточным симбионтам эукариот и единственной известной архее-паразиту (или симбионту) *Nanoarchaeum equitans*, которая живет за счет другой археи, *Ignicoccus hospitalis*.

1.3. Молекулярная эволюция

Генетические исследования эволюции до последнего времени были ограничены изучением внутривидового естественного отбора или установлением филогенетических связей между близкими видами. В 1950-х гг. была выяснена структура ДНК и стало очевидным, что отдельные гены представляют собой участки ДНК, а любая мутация связана с заменой основания (нуклеотида). Стало ясно, что изменения в генах приводят к замене аминокислот в полипептидной цепи. Это позволило идентифицировать гомологичные гены у различных организмов (от бактерий до человека). Была установлена высокая консервативная природа структурных генов. Таким образом, основные мега- и макроэволюционные изменения нельзя объяснить аллельными мутациями уже существующих генов. Естественный отбор «отметал» все мутации генного локуса, изменяющие существенные в функциональном отношении участки соответствующей полипептидной цепи. Следовательно, аллельные мутации не могут привести к изменению функций уже существующих генов. В качестве основной движущей силы эволюции было принято явление дупликации генов (Оно, 1973).

Саморепликация полинуклеотидов идёт по строго консервативному пути у всех организмов на Земле. Невозможно объяснить, почему для полимеризации мононуклеотидов должны были использоваться связи исключительно между 3*- и 5*-концами, поскольку с такой же вероятностью могли возникнуть связи между 5*- и 5*-концами и даже между 2*- и 5*-концами, что наблюдается в молекулах РНК. Поразительно, что ныне живущие организмы используют связи только между 3*- и 5*-концами. Это свидетельствует о монофилетизме жизненных форм на Земле. Бессмертие клеток зародышевого пути (половых) является основой сохране-

ния всех наследственных свойств организмов, в том числе и благоприятных мутаций в чреде поколений (во времени) в процессе макроэволюции. Комплементарность нуклеотидных оснований (пурины и пиримидины) – способность образовывать пары друг с другом является наиболее существенным признаком всего живого на Земле. Способность молекул ДНК к саморепликации делает их пригодными для сохранения и передачи наследственных свойств. Синтез новой цепи ДНК осуществляется при посредстве фермента ДНК-полимеразы с использованием в качестве субъединиц 5*-нуклеозидмонофосфатов. Для присоединения нуклеотидов к растущей молекуле ДНК необходима предварительная их активация с помощью дезокси-АТФ (дезоксиаденозинтрифосфата), в результате которой 5*-нуклеозидмонофосфаты превращаются в 5*-нуклеозидтрифосфаты.

Возникновение механизма упорядоченного синтеза полипептидных цепей из свободных аминокислот связано с появлением транспортной РНК (тРНК). Это привело к появлению на Земле из мира РНК белковых живых форм. Каждый вид тРНК должен был обладать: 1) специфичностью для узнавания отдельных последовательностей оснований в нуклеиновых кислотах; 2) специфичностью связывания с определённой аминокислотой. Все тРНК современных организмов состоят примерно из 80 оснований. Конфигурация молекулы тРНК подобна клеверному листку (трилистник) и имеет небольшие размеры. В состав ДНК (и позднее информационной РНК) входят 4 азотистых основания: аденин (А) и гуанин (Г) (пурины) и тимидин (Т) (или урацил (У)) и цитозин (Ц) (пиримидины).

Если каждая из «древних» тРНК «узнавала» по два соседних основания в ДНК (или в мРНК), то такие нуклеиновые кислоты (НК) могли содержать 16 (42) различных генетических сигналов и соответственно 16 видов тРНК могли переносить 16 различных аминокислот. Вероятно, в первые этапы жизни на Земле содержа-

лось с десятков аминокислот, из которых могли возникнуть первые белковые формы на Земле. Тогда мог быть использован и двухбуквенный (дуплетный) код. Однако общий для всех организмов на Земле трёхбуквенный (триплетный) код, где узнаются 3 основания. тРНК стали способны узнавать сигналы от трёх последовательных оснований нуклеиновых кислот (кодирующий триплет) и эти кислоты могли содержать 64 (3) различных генетических сигнала, что создавало огромную избыточность сигналов тРНК, которые узнавали специфические для них аминокислоты, должны были узнавать не один кодон, а несколько. Поскольку в дальнейшем развитии жизни на Земле число аминокислот для построения жизненных форм увеличилось от 10 до 20, то избыточность числа кодонов сохранилась до настоящего времени. Была выяснена природа всех сигналов, содержащихся в каждом из 64 возможных кодонов.

Узнавание кодона специфическими тРНК осуществляется с помощью участка, содержащего 3 последовательных основания (антикодон), который находится в середине молекулы тРНК. Эти 3 основания спариваются с тем кодоном НК, который «читается», но с некоторыми ошибками. Неточности при спаривании кодона с антикодоном связаны с наличием в антикодоне необычного основания (например, гипоксантин – производный аденина, который в отличие от аденина, может спариваться не только с У, но также с Ц и А). Три кодона (УАА, УАГ и УГА) известны как бессмысленные кодоны и они служат знаком терминации цепи. Благодаря наличию терминирующих кодонов с длинной цепи нуклеиновой кислоты могут считываться две или более независимые полипептидные цепи. Такие НК известны как полицистронные мРНК.

У бактерий процесс трансляции последовательности оснований в мРНК в последовательность аминокислот полипептидной цепи останавливается именно на том участке мРНК, который содержит бессмысленный (или терминирующий) кодон. В результате аминокислота, которая определяется триплетом, непосредственно

предшествующим терминирующему кодону, становится карбоксильным концом полипептидной цепи.

При раннем развитии жизни на Земле каждая НК (ДНК и РНК) должна была выполнять две функции: 1) самореплицироваться; 2) переводить информацию через последовательность оснований в последовательность аминокислот в полипептидной цепи. Этот процесс биосинтеза был неэкономичным, так как сохранялись полипептиды, синтезированные на обеих, комплементарных друг другу, цепях. При этом одна из цепей выполняла бы определённую жизненно важную функцию, а вторая была бы бесполезна. Поэтому наиболее эффективным путём эволюционного прогресса стало разделение функций между ДНК и РНК, что контролировалось естественным отбором.

Усложнение процесса трансляции генетической информации привело к появлению рибосом. У всех современных организмов информация кодонов считывается молекулами тРНК и происходит только на рибосомах. Рибосома – это рибонуклеопротеидный комплекс (диаметром от 10 до 20 нм), состоящий из двух субъединиц. Большая – 50 S, малая – 30 S. мРНК присоединяется к – 30 S субъединице, а 50 S – субъединица присоединяет одну или более молекул тРНК и закрепляется на мембранах эндоплазматической сети цитоплазмы.

Синтез полипептидной цепи начинается только тогда, когда 5*-конец мРНК входит в рибосому. Молекула тРНК, несущая аминокислоту, входит в 50 S-субъединицу и «узнаёт» кодон мРНК. Происходит считывание генетической информации и нарастает пептидная цепь. Как только 5*-конец мРНК высвобождается из первой рибосомы, к нему может прикрепляться другая рибосома и начинается синтез следующей полипептидной цепи, причём первой включается N-концевая аминокислота. Когда первая рибосома достигнет 3*-конца мРНК, освобождается первая синтезированная полипептидная цепь. На каждой мРНК может одновременно син-

тезироваться несколько полипептидных цепей, что означает прикрепление к одной матрице нескольких рибосом. Такая структурная единица называется полисомой. Например, к мРНК, которая содержит 600 оснований и, следовательно, обеспечивает синтез полипептидной цепи, состоящей из 200 аминокислотных остатков, могут прикрепляться до восьми рибосом.

В состав рибосом входит три различных вида РНК (рРНК). У позвоночных животных размеры этих рРНК: 5S, 18S и 28S. 5S-рРНК содержит около 120 оснований и немного сходна с тРНК. Подобно тРНК в 5S-рРНК есть большие участки, состоящие из комплементарных нуклеотидов и наряду с этим также входят необычные основания: псевдоурацил и тимин. Размеры 18S- и 28S-рРНК очень большие. Гены ответственные за синтез рРНК (в особенности 18S и 28S-рРНК) расположены в ядрышковом организаторе. Он в ядрах с метафазными хромосомами проявляется в виде перетяжки. Первое доказательство этого были получены в 1958 г. при анализе делеций ядрышкового организатора у африканской шпорцевой лягушки *Xenopus laevis*. Обычно в её кариотипе есть одна пара хромосом с ядрышковым организатором. Диплоидные ядра содержат 2 ядрышка ($2n = 36$). Гетерозиготы по делеции содержат в диплоидных клетках один ядрышковый организатор. А гомозиготы по делеции – ни одного. Особи – гомозиготы обычно погибают на ранних стадиях эмбриогенеза, так как они не способны синтезировать рРНК *de novo*.

1.4. Эволюционное значение рекомбинации

Рекомбинация – это процесс, который обеспечивает формирование новых сочетаний аллелей генов в ряду поколений, образование новых порядков генов в результате инверсий, дупликаций и делеций генов при неравном кроссинговере и целом ряде других генетических событий, связанных с процессом разрыва / воссо-

единения ДНК/хромосом. При формировании половых клеток аллели, полученные от родителей, «перетасовываются», и в каждую гамету попадает только половина родительских аллелей. При оплодотворении аллели двух родителей случайно комбинируются в зиготе. Сочетание этих двух случайных процессов – «перетасовки» аллелей в генеративных клетках и встречи гамет – обеспечивает фенотипическое разнообразие, те отличия между организмами, которые играют решающую роль в их борьбе за существование.

Рекомбинация, видимо, возникла одновременно или вскоре после появления жизни. Однако на первых порах она была спорадической. Такой она и остается в мире прокариот. Бактерии иногда входят в контакт друг с другом и обмениваются генетической информацией. Чаще всего это происходит при ухудшении условий существования. Регулярная, запланированная и обязательная рекомбинация появилась гораздо позже, одновременно или вскоре после возникновения эукариотических клеток. В пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что у подавляющего большинства современных эукариот рекомбинация происходит регулярно, а ее молекулярные и клеточные механизмы у самых разных организмов поразительно сходны. Сходство обнаруживается и в том, что у всех них рекомбинация так или иначе связана с размножением. У эукариот в отличие от бактерий результаты рекомбинации проявляются не у самих организмов, а у их потомков.

Очевидно, что эффективность бесполого размножения значительно выше, почему же тогда эукариоты, как правило, размножаются половым путем? Именно потому, что при половом размножении возможна рекомбинация. Но если организмы, размножающиеся половым путем, значительно проигрывают бесполом в эффективности размножения, то рекомбинация должна давать им преимущества, покрывающие этот гигантский проигрыш.

1.5. Горизонтальный перенос генов

Важность горизонтального переноса генов (ГПГ) в эволюции архей и бактерий было выявлено С. Шестаковым в 1970 г. Существование ГПГ – переноса генов между неродственными организмами иным путем, нежели посредством вертикальной передачи реплицированной хромосомы в процессе деления клетки, было впервые рассмотрено В. Кордюмом ещё в 1975 г. и было подвержено жесткой критике со стороны неодарвинистов. Теперь стало понятно, что ГПГ может происходить исключительно быстро и эффективно – во всяком случае, под давлением отбора, как в случае распространения устойчивости к антибиотикам в популяции патогенных бактерий. Важность вопроса о роли ГПГ в эволюции была осознана в связи с открытием К. Вёзе того, что филогенетический анализ рРНК прокариот реально возможен и может быть потенциально использован для описания эволюции бактерий и архей. Сравнение геномов бактериальных систем предоставляет чёткие свидетельства большого количества актов ГПГ. Характерным примером является открытие так называемых островов патогенности – геновых кластеров, которые несут информацию, типичную для патогенов, подобную той, что содержится в генах, кодирующих различные токсины, компоненты секреторной системы третьего типа и другие подобные системы у бактерий-паразитов, а также похожие «симбиотические острова» у бактерий-симбионтов. Показано, что около 30% генов у патогенных штаммов, по видимому, были приобретены посредством недавнего ГПГ.

Многочисленные исследования выявили фундаментальный вклад ГПГ в эволюцию конкретных функциональных систем прокариот. Кислородный фотосинтез, который сформировал нынешнюю атмосферу Земли, вероятно, появился благодаря ГПГ. Боль-

шинство цианофагов несут один или более генов фотосинтеза, предположительно используя их для усиления фотосинтетической активности инфицированных клеток и таким образом фактически являются переносчиками генов фотосинтеза при ГПГ.

Сравнительная геномика предоставила достаточно свидетельств вероятного ГПГ, включая перенос между очень отдаленными организмами, в частности археями и бактериями. Первым свидетельством массивного ГПГ между археями и бактериями было обнаружение того, что гипертермофильные бактерии (*Aquifex aeolicus* и *Thermotoga maritima*) содержат намного больше гомологов белков, характерных для архей, чем мезофильные бактерии, а также белки, имеющие гомологи как среди архей, так и среди бактерий, но с аминокислотными последовательностями, существенно больше похожими на архейные гомологи, чем на бактериальные. Было показано, что мезофильные археи с относительно большим геномом, *Methanosarcina* и галобактерии, обладают намного большим количеством «бактериальных» генов, чем термофильные археи с небольшими геномами. Это обстоятельство позволяет оценить долю генов около 20%, которые могли быть приобретены археями и бактериями в местах их совместного обитания за счет ГПГ между ними.

Таксономический анализ последовательностей большого числа геномов дает серьезные аргументы в пользу предполагаемого ГПГ удаленных организмов, которые живут в похожих условиях среды обитания (например, гипертермофильные археи и бактерии). Анализ филогенетических деревьев для генов прокариот, которые являются в достаточной степени консервативными, выявили обширный перенос генов между хорошо известными группами архей и бактерий, включающий даже перенос генов между царствами. Переносимые вирусами и другими микроорганизмами гены часто вызывают взрывной мутагенез. Скорость распространения мутации горизонтальным путем чрезвычайно велика. Практически все особи популяции становятся мутантами в считанные годы или да-

же месяцы. Таким образом, отпадает главное возражение против сальтационной теории – невозможность закрепления единичной макромутации при ее распространении половым путем.

Горизонтальный перенос генов позволяет лучше понять взаимоотношения между видами биотических сообществ: они не только конкурируют друг с другом, но и служат друг для друга потенциальными донорами генетического материала. Одна из областей приложения этой концепции – происхождение цветковых растений, которые, по палеонтологическим данным В. Красилова возникли в результате параллельного развития и практически одновременного выхода на эволюционный уровень покрытосемянности существовавших уже в начале мезозойской эры предцветковых (протоангиоспермов), относящихся к различным эволюционным линиям. Разнообразные предцветковые произрастали рядом в сообществах, которые можно назвать арогенными, поскольку происхождение новых классов было результатом их сингенетического развития. Решающую роль здесь сыграло ускорение развития в нестабильных условиях, а также взаимодействие с находимыми в тех же ископаемых сообществах насекомыми (в их кишечнике сохранилась пыльца предцветковых). Насекомые – фитофаги нередко способствуют распространению среди растений микроорганизмов, переносящих гены.

1.6. Происхождение вирусов

Определим вирусы следующим, очень общим образом: «облигатные внутриклеточные паразиты или симбионты, обладающие собственными геномами, кодирующими информацию, необходимую для вирусной репродукции (отсюда некоторая степень автономии от генетических систем хозяина), но не кодирующими всю систему трансляции и мембранного аппарата». Это определение

подойдет ко всякому эгоистичному генетическому элементу. Ключевая фраза тут «кодирующие информацию, необходимую для вирусной репродукции и, следовательно, обладающие некоторой степенью автономии от генетических систем хозяина». Таким образом, обычные гены и опероны под это определение не подойдут, даже если обладают некоторыми эгоистическими чертами, потому что не кодируют никаких специальных приспособлений для самовоспроизведения.

«Приспособление для самовоспроизведения» должно быть белком, так что определенно подойдут и вириды (растительные патогены с геномами размером всего около трехсот нуклеотидов, использующие для репликации транскрипционный аппарат хозяина). Вирусный геном обязательно должен кодировать капсид (т.е. белковую оболочку вириона). Вирусы были определены как «капсид-кодирующие организмы», в противоположность клеточным формам жизни, определенным как «рибосомокодирующие организмы». Это определение указывает правильное направление, если требуется разграничить клетки и вирусы как две основные формы жизни, но оно бесосновательно узко и не очерчивает границы мира вирусов объективно.

Время от времени вспыхивают дискуссии на тему – являются ли вирусы «живыми». Сам по себе этот вопрос носит исключительно семантический характер и, следовательно, не является значимым. Сравнительная геномика выявила множественные связи между геномами вирусов и клеточными формами жизни. Неудачным последствием отрицания статуса «живых» за вирусами будет то, что тогда вирусы не будут иметь очевидного отношения к эволюции клеточных форм жизни. Все клеточные формы жизни обладают геномами, представленными ДНК, которая транскрибируется в мРНК (транслирующиеся во многочисленные белки), а также в разнообразные некодирующие РНК. Единообразие генетического цикла клеточных форм жизни находится в резком контрасте с

вариабельностью циклов репликации-экспрессии у вирусов, некоторые из которых обладают РНК-геномами разной полярности, в то время как другие обладают геномами в виде ДНК. Некоторые вирусы и вирусоподобные элементы освоили переход от РНК к ДНК, сочетая действие кодируемой вирусом обратной транскриптазы (ОТ) и ДНК-зависимой РНК-полимеразы хозяина. Вирусы с +-цепью РНК отличаются использованием простейшего вообразимого генетического цикла, в то время как обратно транскрибирующиеся элементы связывают мир РНК и мир ДНК. Такая пластичность циклов вирусной репликации может иметь важные эволюционные следствия.

Диапазон размера геномов вирусов с различными геномными стратегиями весьма велик: размеры геномов самого крупного известного вируса – мимивируса – и самых мелких вирусов (таких как цирковирuсы) отличаются на три порядка. Если мы включим сюда вириоды, которые не кодируют белки, но являются полноценными эгоистичными генетическими элементами и даже патогенами, размах колебаний расширяется до четырех порядков. Если иметь в виду, что в геномах вирусов обычно белок-кодирующие гены расположены вплотную, то колебания количества генов укладываются приблизительно в тот же диапазон. Размер генома сильно зависит от природы генома и цикла репликации-экспрессии. Видимо, лишь у вирусов, содержащих ДНК, геном может достичь больших (по вирусным меркам) размеров, более 35 Кб, и (на данное время) вплоть до 1,1 Мб. Все классы РНК-вирусов, все элементы, способные к обратной транскрипции, и все вирусы, содержащие оцДНК, обладают небольшими геномами, никогда не превышающими 35 Кб, – и то к этому пределу приближается лишь одна группа довольно редких РНК-вирусов животных (коронавирусы и родственные им формы, составляющие порядок *Nidovirales*). Вирусы с самыми большими геномами, напротив, вдобавок к белкам, составляющим аппарат репликации вирусного генома, кодируют целую коллекцию разнообразных белков, участ-

вующих в процессах репарации, мембранного транспорта, ряда метаболических путей, а в некоторых случаях и трансляции. Вирусы, содержащие различные формы нуклеиновых кислот, распределены по таксонам хозяев не равномерным и не случайным образом. Трудно понять, почему РНК-вирусы столь распространены среди растений и животных, но не среди прокариот. Сравнительная геномика не свидетельствует в пользу монофилетического происхождения всех вирусов. У многих групп вирусов просто нет общих генов.

Анализ последовательностей выявил несколько категорий вирусных генов, принципиально отличающихся по происхождению (Кунин, 2014).

Существующие гипотезы происхождения и эволюции вирусов:

1. Происхождение вирусов из первичных генетических элементов.
2. Дегенерация одноклеточных паразитов до вирусного состояния.
3. Сценарий «сбежавших генов», который возводит вирусы к генам клеточных организмов, которые сбежали из клеточного генома и переключились на эгоистичный режим самовоспроизводства.

Но недавние открытия гигантских вирусов, и особенно тот факт, что эти вирусы обладают некоторыми важнейшими «клеточными» генами, например генами для множества компонентов системы трансляции, привели к воскрешению гипотезы клеточной дегенерации. В самом деле, в терминах размера генома и генетической сложности открытие гигантских вирусов уничтожает границу между вирусами и клеточными формами жизни.

Следует иметь в виду два замечания. Во-первых, рассматривая три сценария происхождения вирусов, мы говорим о вирусах (или вирусных геномах) как о «независимо эволюционирующих генетических элементах». Много, и, в некоторых вирусах, возможно, большинство, вирусных генов может быть клеточного происхождения, но вирусы как (квази) автономные сущности, по-видимому, не имеют клеточных корней. Разные группы вирусов в принципе

могут иметь разное происхождение. В любом случае пока у нас нет достаточно убедительного свидетельства, что сценарии сбежавших генов или дегенерации клетки – лучшее объяснение происхождения каких-либо известных вирусов (Кунин, 2014).

1.7. Возникновение и генетические особенности эукариот

Характерными особенностями эукариот в отличие от всех прокариот являются:

1) исключительно низкая плотность белок-кодирующих последовательностей ДНК (у прокариот – около 95% геномной ДНК, у эукариот – около 5%);

2) появление хроматина (ДНК+белок), обеспечивающего несколько уровней укладки и упаковки ДНК и упорядоченную сегрегацию хромосом при клеточных делениях;

3) нуклеосомная организация ДНК в хромосомах, обеспеченная наличием хроматина.

Возникновение у эукариот экзон-интронной структуры генов (это – важнейший ароморфоз), позволяющей увеличивать сложность генетических программ регуляции экспрессии генов без существенного увеличения размеров геномов. Интроны не являются инертной ДНК, они содержат регуляторные элементы: энхансеры, промоторы и т.д.

Таким образом, у эукариот (особенно у многоклеточных) структурно-функциональная организация генома приобрела качественно более высокий уровень сложности, что обеспечило формирование генных сетей – групп координировано функционирующих генов, контролирующих развитие фенотипических признаков организма (молекулярно-генетических, биохимических, физиологических, морфологических, поведенческих и др.). В отличие от прока-

риот, которые обладают широчайшим спектром метаболических путей, носящих биохимическую адаптивность, эукариоты имеют адаптации, связанные в основном с морфологией и физиологией.

Хромосомы эукариот. У бактерий и некоторых одноклеточных весь генетический материал представлен кольцевой молекулой ДНК. Это типичные гаплоиды и у них отсутствует граница между ядром и цитоплазмой, поэтому их и называли прокариоты. В противоположность прокариотам эукариоты – типичные диплоиды и большинство из них представляют собой многоклеточные формы (*Metazoa*). У эукариот развитие особи начинается после слияния двух гаплоидных клеток – гамет. Хромосомы эукариот располагаются в ядре и отделены от цитоплазмы ядерной оболочкой, которая исчезает во время деления клетки. Каждая хромосома имеет в норме одну первичную перетяжку – центромеру, к которой прикрепляются нити веретена при делении клетки. Вторичные перетяжки характеризуют ядрышковые организаторы, связанные с синтезом рРНК. Участок хромосомы, для которого характерна ранняя спирализация, называется гетерохроматином. Гетерохроматиновые участки хромосом инертны в генетическом отношении (не содержат структурных генов). Часто эти участки расположены вблизи центромеры (прицентромерный гетерохроматин). Оба свободных конца хромосом также состоят из гетерохроматина (теломерный гетерохроматин). Реже у эукариот встречается гетерохроматин в основной части по длине хромосом (интеркалярный гетерохроматин), но у разных, даже близких видов имеются существенные различия в количестве и локализации интеркалярного гетерохроматина. Сейчас становится ясно, что гетерохроматин, являясь регуляторной частью генома, играет огромную роль в эволюции эукариот, особенно в макроэволюции и видообразовании.

Число клеточных типов. Прямое сравнение относительной эволюционной сложности форм, обладающих различной морфологической организацией, неизбежно будет субъективным. Есть, од-

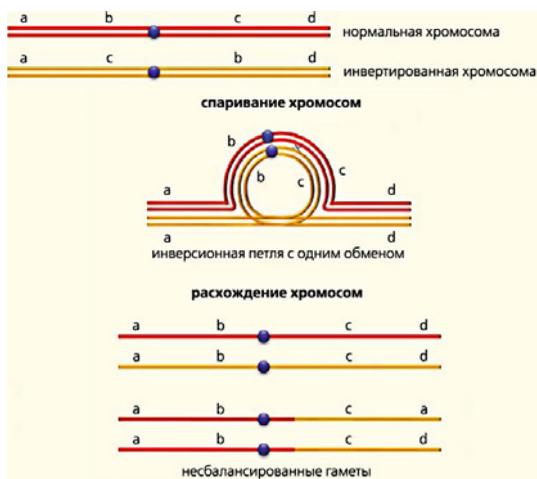
нако, два показателя сложности, которые могут служить приближенными мерами: это число типов клеток, различаемых у представителей данной группы организмов, и число терминов, используемых систематиками для их описания. Теоретически обосновал использование числа типов клеток С. Кауфман (S. Kauffman), который выдвинул положение о том, что число дифференцированных клеточных типов в организме зависит от числа стабильных состояний, создаваемых в результате регуляторных взаимодействий, возможных в пределах того или иного генома. Оценить число клеточных типов у сравнительно несложных организмов относительно просто. Так, у бактерий имеются клетки двух типов (вегетативные клетки и споры), у дрожжей – 3–4 типов, у водорослей и грибов – примерно 5 типов, у губок – 11, у кишечнополостных – 14–20, у растений – от 20 до 40, у кольчатых червей – примерно 55. Для более высокоорганизованных животных получить такие оценки труднее; возможно, что оценка Кауфмана, считающего, что в организме человека содержатся клетки 100 разных типов, занижена на целый порядок.

1.8. Хромосомные инверсии

Наибольшую роль в процессах генетической адаптации видов и в видообразовании эукариот играют хромосомные инверсии. Характерной чертой двукрылых насекомых является исключительная роль хромосомных инверсий в эволюции видовых кариотипов. Трудно переоценить значение инверсионного полиморфизма в генетической адаптации многих представителей *Diptera*. По сути, на закономерностях его пространственно-временной динамики, впервые вскрытой Ф. Добжанским (1970), зиждется фактическая основа популяционной генетики как науки. Помимо этого, филогенетические хромосомные связи близкородственных видов зачастую определяются фиксиро-

ванными инверсионными перестройками. Как правило, во всех случаях преобладают парацентрические инверсии. Существуют дискуссионные положения, связанные с сущностью хромосомных инверсий, эволюционной ролью инверсионного полиморфизма и фиксированными инверсионными реорганизациями при видообразовании, обсуждаемые в работах В.Н. Стегния (1984, 2019).

Возникновение инверсии как хромосомной мутации сопряжено с такими очевидными преобразованиями в кариотипе, как перевертывание блока хромосомы на 180° с соответствующим изменением порядка генов, включенных в инверсию, и подавление рекомбинации аллелей внутри инвертированного района у гетерозигот по инверсии.



По-видимому, двойственное значение инверсий породило альтернативные гипотезы относительно их адаптивной роли. Согласно одной из них, запираение кроссинговера между участками с инверсионным и исходным порядком обеспечивает сохранность двух ко-адаптированных блоков аллелей. Вторая гипотеза оценивает инвер-

сию как регуляторную мутацию, обеспечивающую изменение функциональной активности генов в связи с изменением их взаиморасположения в хромосоме и геноме в целом.

Инверсия как коадаптированный блок аллелей. Считается, что впервые эта гипотеза была высказана Э. Майром (Mayr, 1968) и поддержана Ф. Добжанским (Dobzhansky, 1970). Однако, еще в 1937 г. С. Дарлингтон предположил, что инверсия, содержащая несколько полезных генов (аллелей), будет путем подавления кроссинговера препятствовать распаду комбинации. Прежде чем рассмотреть примеры «за» и «против» этой популярной в настоящее время гипотезы, необходимо подчеркнуть, что в своей основе она предполагает строгое сцепление (или абсолютную ассоциацию) альтернативных инверсионных последовательностей с определенными аллельными вариантами генных локусов.

Благодаря электрофоретическому анализу ген-ферментных систем появились многочисленные работы по выявлению ассоциативных связей алло-ферментов с инверсиями. Мне известен лишь один пример жесткого сцепления локуса щелочной фосфатазы (АРН-2) с инверсией у *Drosophila pavani*. У этого вида локус АРН-2 имеет четыре аллеля (обозначаемых в соответствии с электрофоретической подвижностью цифрами 2, 3, 4, 5). Со стандартной последовательностью хромосомы 4R в 100% случаев связан аллель 2, а с инвертированной – аллели 4 и 5.

Другие данные по сцеплению аллелей с инверсиями говорят лишь о некоторой статистически значимой ассоциации, а во многих случаях – об отсутствии какой-либо связи. Характерна пространственно-временная нестабильность подобных ассоциаций. Так, у *D. robusta* и *D. melanogaster* отсутствуют корреляции между изменениями частоты инверсий и включенных в них аллоферментов в пространстве видовых ареалов. Существенные временные флуктуации сцепления инверсий с аллелями отмечены в популя-

циях *D. melanogaster*, где в отдельные годы наблюдений ассоциации вообще исчезали.

Таким образом, данные по взаимоотношениям инверсий с ферментными локусами показывают, что гипотетически постулируемая жесткая коадаптация аллелей в инверсионных блоках практически крайне редка и скорее является исключением, чем правилом.

Дополнительным фактом, противоречащим концепции строгой коадаптации аллелей в инверсиях, является то, что у большинства известных полиморфных генов (в частности, кодирующих ферменты) в популяциях обнаруживается более чем по два аллеля, что осложняет «привязку» мультиаллельных систем к двум хромосомным вариантам.

Разумеется, все вышеизложенное не отрицает того, что инверсии предотвращают рекомбинацию в участках хромосом, ими блокируемых. Напротив, имеются данные, что инверсии, могут подавлять кроссинговер локусов, далеко отстоящих от них. И, по-видимому, нет особых оснований считать, что комбинации аллельных вариантов генов, включаемых в инверсию в момент ее возникновения, оказывают определяющее влияние на судьбу инверсии. Что касается значимого неравновесия по сцеплению между самими ферментными локусами, то оно встречается и в отсутствие инверсий, хотя также нестабильно в пространстве и времени и отражает либо эпистатические взаимодействия адаптивного характера, контролируемые естественным отбором, либо в соответствие с теорией нейтральных аллелей – действие случайного генетического дрейфа.

Инверсия как регуляторная мутация. Изменение линейной последовательности генов в результате инверсии может быть сопряжено с устойчивым изменением функциональной активности генов, известным с 1930-х гг. как эффект положения. Для эффекта положения характерно то, что он проявляется не только по отношению к локусам, находящимся в непосредственной близости от точек разрыва хромосомы, но и к значительно более отдаленным локусам.

Кроме того, показано, что не всякий хромосомный разрыв (по локализации) вызывает эффект положения, а в случае двухразрывной перестройки обе точки разрывов имеют значение. Обратимость эффекта положения после восстановления исходной структуры хромосом, впервые установленная С.М. Гершензоном в 1931 г., подтвердилась в ряде работ отечественных и зарубежных ученых.

В 1970-е гг. появились интересные данные о взаимосвязи инверсионных перестроек и гетерохроматина. Параллельный анализ политенных и митотических хромосом у нескольких видов гавайских дрозофил показал, что существует жесткая корреляция между полиморфизмом по инверсиям и перестройками гетерохроматиновых районов. У *D. disjuncta* (имеющей пять пар акроцентрических хромосом) в кариотипах, несущих сложную гетерозиготную инверсию по хромосоме 4, появляется большой дополнительный сегмент гетерохроматина и один гомолог хромосомы 4 превращается из акроцентрика в метацентрик. Подобный феномен отмечен также у *D. formella* и *D. reticila*. Для этих случаев имеются два общих условия появления дополнительного блока гетерохроматина: 1) одна из точек разрывов инверсии обязательно должна находиться в прицентромерном (конститутивном) гетерохроматине; 2) инверсия (простая или сложная) должна быть достаточно велика – около 50% длины плеча.

Появление больших блоков гетерохроматина в отдельных хромосомах не было связано с его редукцией в других хромосомах набора; очевидно, речь идет не о перераспределении гетерохроматина в кариотипе, а о его возникновении *de novo*. Предполагается, что аккумуляция гетерохроматина может происходить благодаря сальтационной дупликации гетерохроматиновой ДНК.

Взаимоотношения инверсионных перестроек с гетерохроматином, по-видимому, во многом определяют такие (пока недостаточно ясные) явления, характерные для многих *Diptera*, как неравноценность близких видов и отдельных хромосом по встречаемости природных инверсий и наличие «горячих» зон инверсионных раз-

рывов внутри хромосомных плеч (Стегний, 1976). Еще в 1939 г. А.А. Прокофьевой-Бельговской и В.В. Хвостовой было сделано заключение, что в пределах эухроматиновых плеч хромосом имеются некоторые участки, в которых резко повышена частота хромосомных разрывов. Эти участки, впоследствии получившие название интеркалярного гетерохроматина, состоят из повторов сателлитной ДНК, обладают склонностью к эктопической конъюгации, образованию псевдохромоцентров и инверсионных перестроек (Куличков, Жимулёв, 1976).

Считается, что эффект положения, при котором изменяется функциональная активность генов, определяется взаимоотношением отдельных локусов (или их блоков) с гетерохроматином. Инверсии могут служить механизмом регуляции подобных связей, обеспечивая пространственное перераспределение участков хромосом.

Таким образом, не исключая возможности локализации коадаптированных генокомплексов внутри инверсионного блока, есть основания считать, что ограничение кроссинговера отнюдь не единственная функция инверсии. Инверсию следует рассматривать как мутацию регуляторного характера с многосторонним действием.

1.9. Понятия генома и генофонда

Впервые термин «геном» в 1920 г. ввел цитолог Г. Винклер (Hans Winkler) для обозначения совокупности наследственных факторов в гаплоидном наборе хромосом. В этом смысле пользуются термином «геномный анализ» у растений или термином «размер генома» – количество ДНК гаплоидного набора хромосом. Затем к геному стали относить и обнаруженные у бактерий разного рода факультативные элементы типа плазмид и транспозонов. Семантика термина постепенно расширялась. Теперь бытуют два его смысла: первоначальный,

более узкий, и обобщенный – для обозначения всей наследственной конституции клетки, включая структурные и динамические аспекты. В известной молекулярной сводке Р. Б. Хесина «Непостоянство генома» (1985) под геномом понимается вся наследственная субстанция клетки, куда входят состав и структура самых разных элементов ядра и цитоплазмы, а также система устойчивых динамических связи между ними, от которых зависят многие признаки организма.

Термин «геном» в широком смысле, а также введенный впервые в 1909 г. В. Иогансеном термин «генотип» семантически стали близки. Они соответствуют всей наследственной конституции зиготы (клетки, организма), а не только набору генов хромосом. Весьма современно звучит предостережение В. Иогансена, что «живой организм надо понимать как целую систему не только во взрослом состоянии, но и в течение всего его развития... Было бы неправильным предполагать бесконечную расчленяемость фенотипа живого организма на отдельные элементы, отдельные явления, т. е. на простые фены». Многообразие самовоспроизводящихся элементов ядра и цитоплазмы приходится анализировать с позиций «внутриклеточной популяционной генетики» (Хесин, 1985).

«Облигатный и факультативный» геномы. В терминах классической генетики не укладываются новые элементы генома эукариот, выявленные в последние 30–40 лет. В этом плане важное методологическое значение для эволюционной биологии имеет концепция М.Д. Голубовского (1985) о взаимодействии среды, факультативного (ФК) и облигатного (ОК) компонентов генома.

Облигатный компонент (ОК) включает в себя структурные гены, локализованные в хромосомах, и органелл цитоплазмы (прежде всего – митохондрии).

Факультативный компонент (ФК) включает в себя последовательности ДНК и РНК, количество и топография которых могут свободно варьировать в разных клетках и у разных организмов. Сюда входят: 1) фракции повторенной ДНК (высокие повторы

105–107 раз, умеренные повторы 10–105 раз); 2) мобильные гены; 3) плазмиды; 4) псевдогены; 5) встроенные вирусы; 6) амплифицированные сегменты; 7) кольцевые ДНК и РНК; 8) В-хромосомы; 9) ДНК и РНК-цитобионты.

Между ОК и ФК осуществляется взаимодействие: переход ОК в ФК в процессе амплификации; переход ФК в ОК – инсерционные вставки мобильных генов и вирусные внедрения.

Различные факторы среды (прежде всего абиотические) оказывают влияние и на ОК и на ФК (рис. 1.2). Но среда действует значительно эффективнее на ФК, где возможны массовые, упорядоченные наследственные изменения. Воздействие среды на ОК значительно меньше (классические мутации возникают с частотой 1×10^{-6} на ген за поколение).



Рис. 1.2. Взаимодействия среды – ФК – ОК (из: Голубовский, 1985)

ФК после воздействия среды оказывают сильное воздействие на ОК, вызывая там мутации разных типов в высоких концентрациях.

Таким образом, вышеприведенная концепция взаимодействия среды – ФК – ОК объясняет быстрые (и в определенной степени направленные) изменения в наследственной системе эукариот, имеющие важное эволюционное значение.

Генофонд. Это вся совокупность полиморфных генов популяций, представленная набором генотипов. Ген – структурно-функциональная единица генома (локус или сайт) и оцениваются его различные мутационные состояния – аллели. Для хромосомных мутаций типа инверсий принято понятие «суперген». Понятие «аллелофонд» включает в себя мутационные варианты по одному гену (или супергену).

Генетический полиморфизм – существование в популяциях одного вида идентичных генотипических вариантов с частотой от 3–5% и выше. Генетический полиморфизм в популяциях бывает двух типов:

- 1) адаптивный (контролируемый естественным отбором);
- 2) нейтральный (неконтролируемый естественным отбором).

Адаптивность или нейтральность генетического полиморфизма выясняют разными способами. Самый простой – связан с оценкой числа выявленных аллелей по одному генному локусу: если число аллелей в популяциях не превышает 3–5, то вероятно, что обнаружен адаптивный полиморфизм; если число аллелей по одному генному локусу превышает 5, то вероятнее, что нейтральный, а если число аллелей более 10, то определенно это нейтральный полиморфизм. Другой, тоже простой способ, связан с оценкой частотных флуктуаций полиморфных вариантов в пространственно-временном континууме вида. Если частоты генотипов или аллелей имеют закономерное распределение, например, клинальные межпопуляционные колебания (в пространстве) сезонные или межгодовые внутривидовые колебания (во времени), то это кос-

венно указывает на адаптивный характер данного полиморфизма. Если частоты генотипов или аллелей в пространстве-времени вида распределяются хаотично, то вероятнее речь идет о нейтральном полиморфизме. Прямым доказательством адаптивности полиморфизма является экспериментальная оценка влияния средовых факторов на частоты полиморфных вариантов.

Адаптивный генетический полиморфизм поддерживается в популяциях за счет разных механизмов (и их комплекса):

1) эффект сверхдоминирования (селективное преимущество гетерозигот);

2) онтогенетические и репродуктивные изменения направлений отбора;

3) пространственные (эффект Людвига) и временные (периодические) изменения направлений отбора.

Эти механизмы обеспечивают устойчивый (сбалансированный) полиморфизм. Существует также переходный адаптивный полиморфизм, который связан с появлением новой мутантной формы (при геномных и системных мутациях), которая будучи преадаптированной к новым условиям среды быстро (в течение 3-5 поколений) стабилизируется и становится основателем нового вида.

Нейтральный генетический полиморфизм существует в популяциях в виде «безразличных» или фенотипически сходных с нормой мутаций, выявленные отечественными учёными С.С. Четвериковым и И.И. Шмальгаузенем ещё в тридцатые годы XX в. Особенно много было выявлено в природных популяциях молекулярных нейтральных мутаций). В некоторых генных локусах встречалось до 40–50 аллелей на локус. Подобная феноменальная генетическая гетерогенность популяций была основой для создания концепции молекулярной нейтральной эволюции японским учёным Кимура в 1950-е гг.

Генетический мономорфизм. Современная техника электрофоретического разделения белков, ферментов, РНК и ДНК в геле-

вых системах позволяет улавливать мутационные различия отдельных локусов и успешно используется при таксономическом анализе. Обширные исследования семейства *Drosophilidae* показали, что межвидовые вариации в электрофоретической подвижности многих белков и ферментов характерны для любых видовых групп, в том числе и близкородственных видов-двойников.

Видоспецифичность (инвариантность) по электрофоретической подвижности определенных белков, очевидно, связана с мономорфизмом генных локусов, кодирующих эти белки, что, в свою очередь, обусловлено жизненно важными функциями, не допускающими мутационных замещений в подобных локусах (Алтухов, Рычков, 1970), и отражает уникальные видовые свойства. Тот факт, что около 70% белковых (ферментных) систем у изученных групп организмов мономорфны и зачастую видоспецифичны, демонстрирует большую значимость данного метода в систематике. Положительной особенностью его является отсутствие методических ограничений и возможность использования для любой таксономической группы и любой онтогенетической стадии. Фундаментальная работа Ю.П. Алтухова и Ю.Г. Рычкова (1970), в которой были сформулированы принципы преобразования видов, основанные на реорганизации инвариантной (мономорфной) части видового генома существенно реформировала взгляды на видообразование. Идеология этого подхода базируется на возрождении типологической концепции вида и макромутационистском толковании проблемы видообразования. Убедительный аргумент в пользу этого – геномные мутации (робертсоновские перестройки, полиплоидия). Около 70% видов покрытосеменных растений возникло путем полиплоидии – резкого скачкообразного преобразования видового генома. Кроме растений подобное видообразование отмечено у рыб, амфибий, рептилий и других животных. Хорошо увязываются с сальтационным видообразованием и скачкообразные перестройки гетерохроматиновых компонентов генома.

2. РАЗМЕР ГЕНОМА И СЛОЖНОСТЬ ОРГАНИЗМОВ

2.1. С-парадокс

Положение Т. Моргана о зависимости между числом генов и сложностью организмов было опубликовано в 1932 г. Позднее, после того как следующим поколением исследователей было установлено, что гены состоят из ДНК, стало возможным получить гораздо более ясное представление о природе генов, однако достигнутые успехи еще больше запутали вопрос о зависимости между числом генов и сложностью организма. В целом измерение количества ДНК, содержащегося в гаплоидном геноме (значение *C*) у большого числа самых разнообразных организмов, указывает на повышение содержания ДНК с увеличением сложности, однако величина генома варьирует так сильно, что у многих морфологически примитивных организмов геномы оказались значительно больше, чем у морфологически более продвинутых форм. Это явление, получило название парадокса значений *C*, или *C*-парадокса. Как выше было показано, у прокариот преобладают структурные гены (~95% от геномной ДНК), тогда как у эукариот их часть составляет ~5% от геномной ДНК.

Величина геномной ДНК у прокариот $\sim 0,5 \times 10^7$ пар нуклеотидов (около 4 500 генов); у эукариот от $1,3 \times 10^7$ до $1,3 \times 10^{11}$ пар нуклеотидов. Величина гаплоидного генома (*C*) у эукариот парадоксально не соответствует уровню сложности организмов у амебы ~290 млрд пар нуклеотидов (максимум 670 млрд пар нуклеотидов), у человека – максимум 250 млрд пар нуклеотидов. Уже в 1960-е гг. эта феноменология была вскрыта у эукариот и названа *C-парадоксом*

(величина *C* была значительно выше у примитивных эукариот по сравнению с высокоорганизованными). Наличие огромной «избыточной» ДНК, не связанной со структурными генами у эукариот, показало, что она состоит из многократно (тысячи и миллионы раз) повторенных коротких последовательностей ДНК, ничего не кодирующих. *C*-парадокс связан именно с этой «избыточной» ДНК, количество которой изменялось. У двоякодышащих рыб, возникших около 400 млн лет назад, геном в 10–15 раз был больше, чем у млекопитающих, возникших около 100 млн лет назад. От амфибий к рептилиям геном уменьшился в 6 раз.

Это одна стороны *C*-парадокса, касающаяся прогрессивной эволюции. Вторая – в пределах близких таксонов (родов, семейств) также отличаются существенные вариации в величине геномов. В роде *Vicia* – 6-кратные изменения. В роде дрозофил – 2,5-кратные. У тритона геном в 7 раз больше, чем у шпорцевой лягушки (при этом, число структурных генов у них примерно одинаково).

При распределении организмов по степени сложности, главным критерием служит число клеточных типов, а число генов играло второстепенную роль. Среди групп, связанных родством (например, среди позвоночных), филогенетически более примитивные группы обычно помещали ниже более продвинувшихся групп. Следует принять, что при этом были допущены некоторые вольности. Так, например, двоякодышащие – более древняя группа, чем костистые рыбы, но они связаны более близким родством с амфибиями. Величина генома выражена числом пар нуклеотидов. Приблизительную оценку содержания информации в терминах структурных генов можно получить, допустив, что у обычного структурного гена кодирующая последовательность состоит из 1 500 нуклеотидных пар. Самые маленькие вирусные геномы содержат (даже если допустить, что гены перекрываются, а рамки считывания чередуются) всего несколько генов. Самое низкое

число нуклеотидных пар, $0,7-10^6$, обнаруженное у бактерий, считается минимальной величиной генома, необходимой живой клетке. Аналогичным образом для грибов самое низкое число нуклеотидных пар, эквивалентное 10 000 средних генов, найденное у дрожжей, считается минимальной величиной генома для эукариотической клетки. Геномы простейших многоклеточных животных – губок – имеют примерно такую же величину, как геномы грибов, и близки к минимальным величинам для водорослей и Protozoa. У кишечнорастворимых геномы также невелики, оставаясь в пределах величин, найденных для грибов. Число клеточных типов у кишечнорастворимых гораздо больше, чем у грибов, однако некоторые грибы имеют сложное строение, и значения C у разных видов могут различаться в 10 раз, так что перекрывание нетрудно объяснить. У более сложных организмов значения C различаются в широких пределах.

В отдельных группах обычно наблюдается широкий диапазон значений C – иногда содержание ДНК у разных видов различается на четыре порядка (рис. 2.1).

В некоторых случаях у более примитивных форм величина генома значительно больше, чем у их более продвинутых родичей. У двоякодышащих рыб геном в 10–15 раз больше, чем у млекопитающих, а принятая эволюционная последовательность – от амфибий к рептилиям и птицам – сопровождается уменьшением генома почти в 6 раз.

Аналогичная картина наблюдается у насекомых, где у представителей древних групп геномы больше, чем в группах, возникших недавно. Диапазон различий в величине генома достигает двух порядков. Дело в том, что об относительной примитивности или эволюционной продвинутости членов какой-либо группы мы судим не по сложности их строения, а по их возрасту. Вряд ли, например, двоякодышащая рыба гистологически или морфологически менее сложна, чем костистая рыба или лягушка.

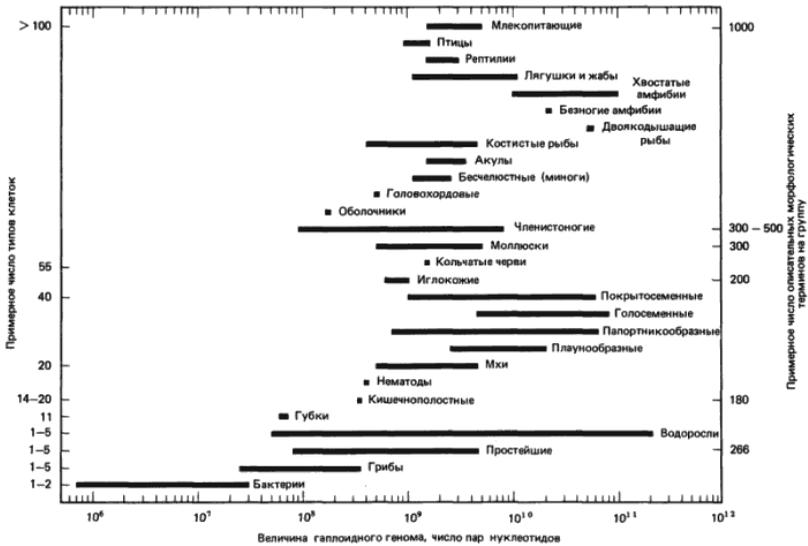


Рис. 2.1. Парадокс значений C – отсутствие соответствия между величиной генома и морфологической сложностью. Черными полосками показаны диапазоны величины гаплоидного генома для крупных групп организмов. Группы расположены в порядке возрастания морфологической сложности – самые простые внизу, а самые сложные вверху. Очевидно, что такое распределение чрезвычайно субъективно. На вертикальных осях для некоторых групп приведены два критерия сложности: примерное число клеточных типов (слева) и число описательных морфологических терминов (справа)

В действительности во многих случаях древние организмы обладают более сложной морфологией, чем их достигшие более высокого развития родичи. В эволюционно продвинутых группах нередко происходит утрата отдельных признаков, например у позвоночных в процессе эволюции уменьшилось число костей в черепе и нижней челюсти. Древние и современные группы различаются по возрасту и по скорости морфологической эволюции. Двоикодышащие рыбы возникли почти 400 млн лет назад, а плацентарные млекопитающие, вероятно, в четыре раза моложе. Высокие

значения C , обнаруженные у примитивных форм, возможно, отражают генные дубликации, а не приобретение новой генетической информации. В пользу этого свидетельствуют также данные о том, что в пределах крупных групп не наблюдается нормального распределения по величине геномов. Возможно, что во всех таксонах происходили процессы, приведшие к увеличению содержания ДНК в их ядрах, но что древние группы менее склонны освобождать свои геномы от избыточной ДНК. У девонских двоякодышащих рыб в период их быстрой морфологической эволюции геномы были гораздо меньше, чем у их морфологически консервативных потомков.

Второй аспект парадокса значений C состоит в том, что в пределах групп родственных животных, очень сходных по морфологической сложности и по уровню эволюционного развития, часто наблюдаются сильные различия в величине геномов. Обнаружено, что у разных видов *Bathylagus* (один из родов костистых рыб) величина генома может различаться вдвое; Выявлены шестикратные различия в величине геномов у видов растений, принадлежащих к роду *Vicia*; наконец, данные о величине генома у нескольких видов дрозофилы показывают, что значения C могут различаться в 2,5 раза.

Чем ниже температура, тем выше содержание ядерной ДНК в диплоидном наборе. Виды флор умеренных и высоких широт имеют более высокие показатели C – величины генома, чем виды тропиков.

Широтный ряд биоморф, как и ряд базирующихся на них биомов, адекватен широтному градиенту температуры. Это результат эволюции. Температура могла быть первым иницирующим фактором увеличения генома.

Корреляция между филогенетическими линиями цветковых растений коррелируют со значениями – C .

Древесные виды (эоцена) тропических флор C не превышали 3 пг. У древовидных шаг ещё ниже (C не более 1 пг). У трав (мио-

цена) и у современной арктической флоры C – в 3–4 раза выше (7–8 и более пг).

Увеличение генома свойственно только C_3 травам высоких широт. C_4 травы низких широт имеют низкие показатели.

Статистически достоверных различий между многолетними, однолетними и эфемерными травами не обнаружено.

Величина генома – C коррелирует со степенью неблагоприятности климата. Повышение содержания ДНК – признак климатического (экологического, почвенного) неблагополучия. Климатические параметры (температура, влажность, концентрация CO_2), важные для сосудистых растений менялись в Кайнозойе в неблагоприятную сторону. От тёплого «оранжерейного» климата к холодному «ледниковому» происходила смена питания гетеротрофной сферы. Четырёхкратный рост генома (C) – цена филогенетического, адаптогенеза сосудистых растений к резкому похолоданию.

На основании цитологического анализа установлено, что различия в значениях C между близкими организмами обычно не являются результатом полиплоидии. Известно, что среди изученных видов *Vicia* было два полиплоида, однако в других случаях полиплоидия не участвует. Различия в содержании ДНК касаются всех хромосом и, очевидно, представляют собой результат ряда локальных дупликаций. Изменения в содержании ДНК, по-видимому, не связаны с политенизацией, т.е. с событием, приводящим к наличию в хромосоме двух или большего числа идентичных нитей ДНК, расположенных бок о бок. Длина самых длинных хромосом из разных видов или кариотипов может различаться в четыре раза. Например, геномы *Drosophila virilis* и *D. americana* очень сходны по величине, но самая длинная хромосома *D. americana* почти вдвое длиннее самой длинной хромосомы *D. virilis*. Такое же соотношение наблюдалось для длины выделенных молекул ДНК этих видов, причем длина отдельных молекул ДНК была достаточно велика, чтобы можно было принять ее за количество ДНК во всей соответствующей хромосоме.

Следует думать, что организмам, сходным по своей морфологии и гистологии, необходима экспрессия сходного числа генов; соответствующие сравнения, проведенные в таких группах, как амфибии и насекомые, по-видимому, подтверждают это. У тритона (*Triturus*) геном примерно в 7 раз больше, чем у шпорцевой лягушки (*Xenopus*). Геном *Xenopus* на 75% состоит из уникальных последовательностей ДНК, геном *Triturus* содержит самые разнообразные повторяющиеся последовательности и очень небольшую долю уникальных последовательностей. Большой геном тритона, по-видимому, образовался в результате многократных дупликаций большинства последовательностей, имевшихся в предковом геноме, в том числе по меньшей мере нескольких функциональных генов, потому что обнаружено, что число рибосомных генов у тритона в 7 раз больше, чем у *Xenopus*. Однако матричные РНК (мРНК) обоих видов – это главным образом транскрипты уникальных последовательностей их геномов. Следует отметить, что существование многочисленных мультигенных семейств не противоречит данным о том, что большинство мРНК – продукты уникальных последовательностей. Это так, потому что большая часть мультигенных семейств содержит только по нескольку членов, которые, хотя они и близки друг другу по своим нуклеотидным последовательностям, обычно достаточно дивергировали, чтобы вести себя как уникальные гены, если для определения числа копий последовательностей используется метод гибридизации.

Несмотря на то что геном тритона в семь раз больше, число генов, экспрессируемых в виде мРНК, в яичниках обоих видов, по-видимому, одинаково. Из этого логически следует, что большая часть повторяющихся последовательностей ДНК, из которых главным образом состоит большой геном тритона, очевидно, некодирующие, во всяком случае в том смысле, что они не дают мРНК.

Аналогичные данные получены при сравнении комара *Aedes* с эволюционно более продвинутым представителем двукрылых –

дрозофилой. В целом геном *Aedes* в шесть раз больше генома дрозофилы, но если сравнивать только уникальные части генома, то эта разница уменьшается до четырехкратной. В клетках обоих видов, выращиваемых в культуре, большая часть мРНК-продукт уникальных последовательностей. Кроме того, эти мРНК имеют примерно одинаковую длину и содержат фактически одинаковое число различных последовательностей мРНК. Таким образом, в этом случае, как и в случае *Xenopus* и *Triturus*, у двух родственных организмов с разными значениями *C* экспрессируется в виде мРНК одинаковое число генов. Кроме того обнаружено, что ядерные РНК у *Aedes* по крайней мере вдвое длиннее, чем у дрозофилы. Это позволило предположить, что отдельные транскрипционные единицы у *Aedes* длиннее, чем у дрозофилы, но при процессинге из транскриптов вырезаются кодирующие участки одинаковой длины. Дальнейшее подтверждение этому дает кинетика превращения ядерных РНК в мРНК у этих двух видов. Дрозофила превращает в мРНК 20% своих транскриптов, а *Aedes* – только 3%; такое шестикратное различие может быть вызвано как транскрипцией некодирующих последовательностей, так и различиями в относительных размерах транскрипционных единиц.

Вопрос о размерах транскрипционных единиц имеет также решающее значение для того, чтобы разобраться в третьем аспекте парадокса *C*. Организмы, даже дрозофила с ее очень маленьким геномом, содержат гораздо больше того количества ДНК, которое можно оценить по числу экспрессирующихся у них генов. Соотношение числа полос в политенных хромосомах *Drosophila melanogaster* и числа экспрессирующихся у нее генов позволяет считать, что этот организм содержит примерно 5 000 генов.

В эволюционном плане гетерохроматин является наиболее изменчивой частью генома и связан как с микроэволюцией, так и с видообразованием. Разработку понятия эволюционного потенциала, учитывающее данные молекулярной генетики и феномен

С-парадокса получило в работах В.А. Бердникова (1991). При различии в величине генома в 10–50 и более раз преобладают виды с относительно небольшим геномом, а виды примитивные неспециализированные имеют, как правило, большие геномы. Специализация, радиация видов сопровождаются сбросом ДНК. Принимается за постулат, что видообразование связано не с изменением в структурных генах или их числе, а с изменением системы их онтогенетической регуляции (Рэфф, Кофмен, 1986). Характер регуляции генов может определяться изменением генного окружения при разного рода взаимодействиях облигатных и факультативных элементов генома.

2.2. Диминуция хроматина как модель редукции генома эукариот

У эукариот отмечено еще одно феноменальное явление – диминуция хроматина (ДХ) – у некоторых организмов в раннем онтогенезе при формировании соматических клеточных систем исчезает свыше 90% ДНК, которая сохраняется только в линии генеративной клеточной системы, состоит из сателлитов (т.е. простых повторов как и при С-парадоксе). Теодор Бовери обнаружил это явление у аскариды в самом начале XX в. (рис. 2.2).

В результате ДХ геном соматических клеток некоторых животных уменьшается в размерах по сравнению с геномом *germ line*.

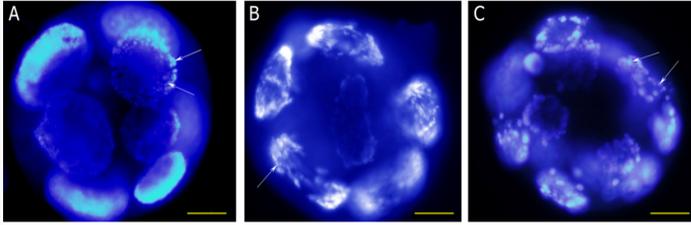
ДХ известна у аскарид, циклопов, галлиц и некоторых других беспозвоночных животных. Сходный процесс описан у гипотрихид, в частности у представителей родов *Stylonichia*, *Oxytricha*, *Euplotes*. У всех этих организмов ДХ протекает по-разному, иногда эти отличия весьма значительные. ДХ на представителях подотряда *Cyclopoida* – веслоногих рачках (*Copepoda: Crustacea*) у *Cyclops*

моделирует редуцированную эволюцию генома эукариот, при этом не происходит распада хромосомных структур.



Рис. 2.2. Диминуции хроматина

Наиболее интересный из обнаруженных фактов – это наличие максимального уровня потери ДНК при ДХ среди многоклеточных животных у *C. kolensis* (94%), сравнимого с таковыми у гипотрихид. В тоже время у *C. insignis* обнаруженного в том же пруду на Воробьевых горах в Москве, ДХ отсутствует. После ДХ продолжительность клеточного цикла уменьшается на 20–30% по сравнению с додиминуционными делениями (рис. 2.3).



Диминуция у вида *C. kolensis* происходит во время 4-го деления дробления (Акифьев, Гришанин, 2002)

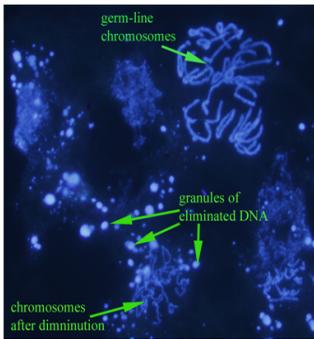


Рис. 2.3. Диминуция хроматина у циклопов

Как и С-парадокс, диминуция хроматина – загадочное явление, не имеющее пока убедительного объяснения с точки зрения эволюционной значимости.

2.3. В-хромосомы

Роль В-хромосом в эволюции. При существующем парадоксе избыточности ДНК А-хромосом, необходимой для кодирования белковых молекул в организме и наличии широкого спектра полиморфизма в А-хромосомах по генетически инертным *гетерохроматическим* участкам является еще более загадочным выявление у многих организмов (1 800 видов животных и растений) дополни-

тельных **В**-хромосом. Эти хромосомы представляют собой нормальные хромосомные образования с центромерой, теломерой и достаточно протяженными гетерохроматическими участками состоящими, в основном из плотно упакованной высокоповторяющейся ДНК.

Известно, что большую роль избыточная ДНК играет в разнообразных процессах регуляции работы кодирующих генов. **В**-хромосомы это частный случай варибельности гетерохроматических участков, но только протекающей вне основного **А**-генома.

В-хромосомы разных видов – это сборная группа, в которую входят хромосомы различного происхождения и состава, по-разному проявляющие себя в геноме и имеющие различное значение для эволюции вида. С. Дарлингтон (1956) высказал предположение, что **В**-хромосомы играют значительную конструктивную микроэволюционную роль обеспечивая вариации, т.е. это один из важных адаптивных факторов. Генетическая основа вариаций – увеличение частоты рекомбинаций, причем **В**-хромосомы изменяют частоту и распределение хиазм в мейозе.

У **В**-хромосом имеются собственные механизмы увеличения численности, такие как нерасхождение, и собственные генетические эффекты, усиливающие рекомбинацию, подавляющие конъюгацию и влияющие на частоту образования хиазм и ведущие к элиминации **В**-хромосом. Добавочные **В**-хромосомы, по-видимому, могут способствовать выживанию особи в необычных и экстремальных для нее условиях.

Известно, что мобильные элементы генома (транспозоны) – перемещаются в основном по генетически не «активным» гетерохроматическим участкам хромосом. Транспозиция – перемещение ДНК является одним из распространенных видов перестроек генома. Благодаря варибельности гетерохроматических районов, **В**-хромосом и прыгающим мобильным генам создается разнообразие генома, ведущее к ускорению его эволюционных преобразований.

Полученные к настоящему времени данные указывают, что вслед за появлением *de novo* сверхчисленных **В**-хромосом происходит интенсивная амплификация различных последовательностей ДНК, приводящая к значительному увеличению размеров **В**-хромосомы.

2.4. Роль дупликации генов и геномов в эволюции

В мега- и макроэволюции, особенно на её первых этапах, огромную роль играла дупликация генов и геномов (автополиплоидия).

В 1970 г. японский учёный С. Оно (1973) выдвинул предположение, что дупликация генов – единственный способ возникновения новых генов.

Типы дупликации ДНК:

1. Внутренние (дупликации одного гена или его части).
2. Дупликация хромосомы или её части.
3. Дупликации генома или полиплоидия.

С точки зрения С. Оно, для эволюции более важна дупликация генома, а не отдельных его частей, так как в последнем случае возможно возникновение регуляторного дисбаланса из-за частичного дисбаланса генов.

Внутренние дупликации. Модель объясняет появление новых генов при появлении мультифункциональных генов. Открыто у белков кристаллина (хрусталик глаза), не образует агрегатов (образование агрегатов приводит к катаракте). Особенность – рекордное время жизни кристаллина (80 лет), а для других – время составляет минуты и часы. Существует стандартный набор кристалинов: А, В, Г, которые встречаются в глазах всех позвоночных. Существуют видоспецифичные кристалины, кодируемые мультифункциональными генами. Такая длинная жизнь кодируется разделением функций. И

фермент, и кристаллин кодируются одним геном. Белок выполняет дополнительные функции без изменения основной функции.

Дублицированные гены сохраняются в тех случаях, когда для нормального развития организма необходимы многие копии генов с одинаковой функцией. Увеличение числа копий коррелирует с увеличением сложности организмов. У растений амплификация генов обеспечивает устойчивость к гербицидам.

3. ГЕТЕРОХРОМАТИН КАК ФЕНОМЕН ЭУКАРИОТИЧЕСКОГО ГЕНОМА

Хроматин в интерфазных ядрах эукариот представлен двумя фракциями: эухроматином и гетерохроматином. Эухроматин представляет собой деконденсированные и участвующие в транскрипции сегменты хромосом. Гетерохроматин представляет собой специфические районы хромосом, сформированные в основном высоко и умеренно повторяющимися последовательностями ДНК. Наиболее характерными свойствами его принято считать компактизированное состояние в течение всего клеточного цикла, позднюю репликацию и исключительную обедненность генами. Однако постоянство компактности укладки гетерохроматиновых районов хромосом относительно:

1. В клеточном цикле не находят сильного окрашивания гетерохроматина аутосом дрозифилы до стадии профазы.

2. Гетерохроматиновых районов не находят в хромосомах эмбрионов на самых ранних этапах дробления.

3. В интерфазных ядрах хромосом число хромоцентров варьирует. Их отсутствие может свидетельствовать о полной декомпактизации гетерохроматина на стадиях интерфазы.

4. В ходе митотического цикла гетерохроматин компактизуется. При измерении длины митотических хромосом дрозифилы, находящихся на разных стадиях компактизации, было показано, что чем больше гетерохроматина в составе хромосом, тем меньше они укорачиваются (Жимулев, 2006).

У большинства эукариот гетерохроматин сконцентрирован в крупные блоки, в основном в прицентромерных и субтеломерных районах хромосом. По присутствию гетерохроматина в разных

периодах клеточного цикла его принято разделять на структурный (конститутивный) и факультативный. Структурный гетерохроматин характеризуется постоянным присутствием в определенных участках гомологичных хромосом, а факультативный хроматин выявляется обычно только у одного гомолога. Расположение и количество факультативного гетерохроматина на митотических хромосомах видоспецифично.

Изучение различных свойств гетерохроматина выявило его чрезвычайную гетерогенность, проявляющуюся на молекулярном, цитогенетическом и функциональном уровнях организации.

По месту локализации выделяют следующие виды гетерохроматина:

1. Прицентромерный гетерохроматин располагается в области центромеры. Прицентромерный гетерохроматин легко выявляется у митотических хромосом с помощью дифференциального окрашивания. Прицентромерный гетерохроматин участвует в сегрегации хромосом в митозе и мейозе, а также в организации их пространственного расположения в интерфазе.

2. Интеркалярный гетерохроматин расположен в области между дистальным и проксимальным концами хромосомы. Интеркалярный гетерохроматин характеризуется сильной компактизацией, поздней репликацией в S-периоде, содержит повторы и большое количество мобильных элементов, а также последовательности сателлитной ДНК. Функциональные гены в интеркалярном гетерохроматине не обнаруживаются.

3. Теломерный гетерохроматин формирует дистальный конец хромосомы. На концах дистальных участков плеч митотических хромосом можно идентифицировать гетерохроматиновые участки. Теломерный гетерохроматин, как и остальной гетерохроматин характеризуется недорепликацией и способностью к эктопической конъюгации с другими гетерохроматиновыми блоками многих районов других хромосом. Как и у прицентромерного гетерохроматина установлены контак-

ты теломерного гетерохроматина с ядерной оболочкой. Функция теломерного гетерохроматина до конца не ясна. Предполагается, что его локализация в дистальных участках хромосом препятствует «склеиванию» хромосом, что обуславливает постоянство кариотипа вида. Кроме того, обусловленное особенностью репликации укорочение одной из двух цепей ДНК на длину праймера компенсируют теломерные повторы, предотвращая удаление структурных генов.

Гетерохроматин занимает значительные части геномов, например, у человека и дрозофилы он составляет не менее 30%. Э. Хайтц считал, что гетерохроматин является генетически инертным. В дальнейшем эта часть генома представлялась как «мусорная» из-за обилия некодирующих повторяющихся последовательностей ДНК и не большого количества структурных генов. Однако в настоящее время значимость гетерохроматина в процессах онто- и филогенеза очевидна:

1. Гетерохроматин присутствует в геномах подавляющего большинства видов, что косвенно может свидетельствовать о его необходимости. Для него характерна поздняя репликация и локальная недорепликация. Как правило, гетерохроматиновые участки реплицируются в последнюю очередь в конце S периода (Жимулев, 2003).

2. Последовательности ДНК, составляющие гетерохроматин, в ходе онтогенеза могут легко теряться из ядер соматических клеток, например: при политенизации хромосом у дрозофилы, диминуции хроматина аскарид или циклопов, созревании макронуклеуса у инфузорий и т.д. Однако в клетках зародышевого пути эти последовательности ДНК всегда присутствуют (Жимулев, 2003).

3. Те немногие гены, которые найдены в гетерохроматине, чаще всего связаны с осуществлением функций в клетках зародышевого пути, например для созревания гамет. Некоторые последовательности ДНК, расположенные в гетерохроматине, необходимы для осуществления функций в ходе мейоза, например для спаривания половых хромосом в профазе (Жимулев, 2003).

4. Прицентромерный гетерохроматин необходим для правильного функционирования центромера, для правильной сегрегации гомологичных хромосом в мейозе и поддержания связи сестринских хроматид в митозе.

5. Гетерохроматин влияет на экспрессию генов: инактивирует перенесенные к нему хромосомными перестройками соседние гены, обуславливая мозаичный эффект положения. Эффект положения фенотипически проявляется как разнокачественность клеток одинаковых по генотипу. Приближение эухроматиновых районов к гетерохроматиновым приводит к переходу приближенных участков в гетерохроматизированное состояние.

6. Гетерохроматин способствует различным хромосомным перестройкам. Точки разрывов инверсий и Робертсоновских слияний хромосом часто картируются в районах прицентромерного и интеркалярного гетерохроматина.

7. Гетерохроматин содержит некоторые жизненно важные гены, например гены рибосомальных РНК и гены фертильности, в частности Y-связанные гены фертильности у дрозофилы (Жимулев, 2003).

8. Связи гетерохроматина с ядерной оболочкой являются основой для пространственного упорядочения отдельных хромосом и интерфазного ядра в целом (Стегний, 1979, 1993).

9. Изменения гетерохроматина в кариотипах связаны с видообразованием. Изменения касаются структуры, состава, количества и распределения гетерохроматина на хромосомах (Корочкин, 1983; Стегний, 1993).

3.1. Гетерохроматин политенных хромосом

Политенные хромосомы формируются в органах или на тех стадиях развития, когда есть необходимость быстрого развития органа при сохранении высокого уровня его функционирования. Органы,

содержащие политенные хромосомы, как правило, вовлечены в процессы интенсивной секреции. Такие политенные хромосомы встречаются в питающих клетках ооцитов, глоточных, шелкоотделительных и слюнных железах, трофобласте, антиподах, гаусториях, суспензорах, эндосперме. Поскольку в стадии интерфазы полностью блокирован весь механизм деления ядра и клетки, процесс редупликации хромосом максимально упрощен и ускорен. В результате за счет политенизации масса органа нарастает значительно быстрее, чем за счет митотических делений диплоидных клеток. Так как в клеточном цикле по типу политении отсутствуют митозы, сохраняется высокая функциональная активность органа. Особенностью является то, что в конце каждого периода репликации дочерние хроматиды не сегрегируют, они остаются спаренными друг с другом. Эухроматин политенных хромосом характеризуется чередованием более и менее плотно упакованных участков хроматина так называемых дисков и междисков, которые формируют уникальный для каждой хромосомы дисковый рисунок. У гетерохроматина дисковая исчерченность проявляется слабо либо отсутствует. Таким образом, эухроматин и гетерохроматин легко различимы морфологически.

Э. Хайтцем в 1934 г. показано, что в слюнных железах и мальпигиевых сосудах, где существует единый хромоцентр и в трофочитах яичников имеется гетерохроматин α - и β -типа.

Гетерохроматин α -типа характеризуется очень яркой окраской и вакуолизацией плотных дисков, тогда как β -гетерохроматин представляет собой рыхлую гранулярную структуру с нарушенной дискоидальностью и относительно слабой окраской.

Межхромосомные связи в общем хромоцентре обеспечивают тяжами гетерохроматина, окрашиваемого слабее, чем α -гетерохроматин, и, очевидно, соответствующего β -гетерохроматину. В местах прикрепления центромер к ядерной оболочке β -гетерохроматин представлен большими участками, непосредственно внедряющимися в мембрану ядра.

3.2. Гетерохроматин и пространственная организация хромосом в ядре

В настоящее время накоплен значительный экспериментальный материал о трехмерной организации ядра эукариот, в основе которой лежит дифференциальное позиционирование различных районов хромосом как относительно друг друга, так и относительно ядерной оболочки, что предположительно оказывает существенное влияние на экспрессию генов (Стегний, 1979, 1993). В архитектуре ядра ключевым моментом является разделение его на территории, соответствующие индивидуальным хромосомам. Изучение пространственного положения хромосом трофоцитов яичников у мухи *Calliphora erythrocephala* выявило, что ядрышкообразующая хромосома занимает локальную территорию, позиция которой изменяется при увеличении транскрипционной активности ядра (Ананьина и др., 2005) (рис. 3.1).

Идея упорядоченности хромосом в ядрах эукариотических организмов высказывалась в конце XIX в. С. Раблем. Позднее, в 1960-х гг. Д. Камингсом были выдвинуты предположения, что основой упорядоченности хромосом в ядре является жесткое прикрепление хроматина к ядерной оболочке.

В качестве подтверждения своих взглядов ученый использовал следующие аргументы: 1) ассоциация ядрышковых организаторов между собой и их периферийная организация в ядре; 2) парная ориентация гомологичных хромосом в соматических и половых хромосомах двукрылых насекомых и других организмов; 3) поляризованное и фиксированное положение хромосом в интерфазе; 4) неслучайное распределение радиационно-индуцированных хромосомных aberrаций; 5) сегрегация хромосом в гибридных клетках.

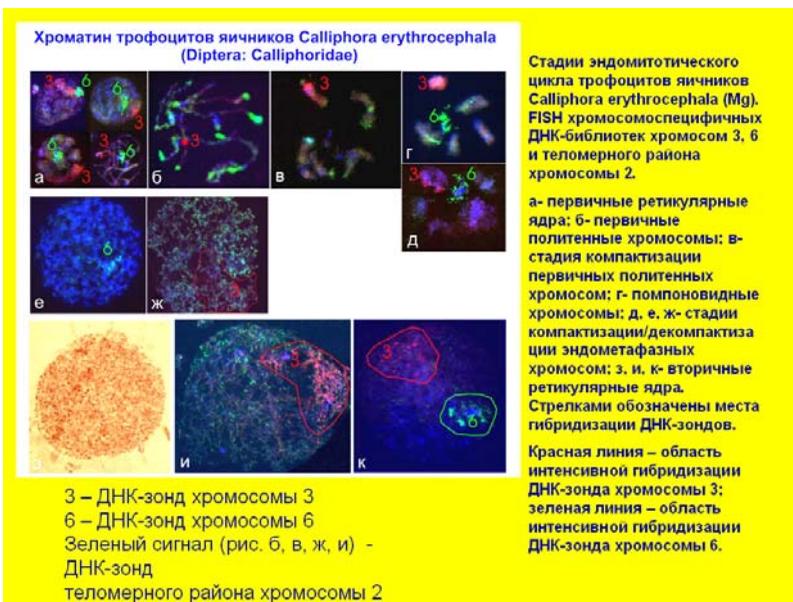


Рис. 3.1. Хромосомные территории у синей мясной мухи

Определенное расположение хромосом в ядерном пространстве обеспечивает оптимальный режим, при котором позиционная информация адресно достигает нужных районов ядерного пространства.

Существует предположение (А.А. Прокофьева-Бельговская) о важной роли связей центромерных и теломерных гетерохроматических участков хромосом с оболочкой ядра и между собой в обеспечении поддержания архитектуры ядра.

Так же известны факты, что метка ДНК предпочтительно локализуется на ядерной мембране только в конце S-периода, когда реплицируется конденсированный гетерохроматин. Имеются микроскопические и субмикроскопические наблюдения, устанавливающие, что гетерохроматические районы могут быть участками прикрепления хромосом к ядерной мембране.

Результаты молекулярного анализа позволили сделать вывод о большом значении высокоповторяющихся фракций ДНК в упорядоченной организации интерфазных ядер. Локализацию мест прикрепления некоторые авторы связывают с функциональной активностью тех или иных участков генома. Предполагается, что сателлитная ДНК прикрепленных гетерохроматических блоков центромерных и теломерных участков должна выполнять роль регулятора генной активности.

И.Ф. Жимулёв (1993), исходя из расположения гетерохроматина и хромоцентров в политенных хромосомах на внутренней мембране оболочки ядра, предположил, что белки, участвующие в компактизации последовательностей ДНК, слагающих гетерохроматин, имеют сродство к компонентам мембран.

На электронных микрофотографиях срезов ядер слюнных желёз дрозофил видно много коротких тонких фибрилл, соединяющих β -гетерохроматин с ламиной.

По-видимому, формирование гетерохроматина обусловлено специфическими ДНК-белковыми взаимодействиями. Сателлитная ДНК, вероятно, является основным типом последовательностей локализованных в центромере дрозофилы. Несмотря на разнообразие нуклеотидных последовательностей сателлитных ДНК и свойственных им высоких уровней внутри- и межвидовой изменчивости, сатДНК имеют общие структурные характеристики, которые обуславливают распознавание сатДНК белками.

Ядерный матрикс или скэффолд содержит белки, специфически связывающие гетерогенные нуклеотидные последовательности в составе эухроматина – на границах доменов генов и в интронах, так называемые MAR- или SAR-элементы. Полагают, что эти участки ДНК, ассоциированные с ядерным матриксом, локализованы в основании петельных доменов митотических и интерфазных хромосом. Характерные особенности MAR/SAR-элементов также свойственны сатДНК. Ассоциация сатДНК с ядерным матриксом была показана в

ряде работ, однако лишь немного известно о характере и конкретном механизме этого взаимодействия. Между тем блоки сатДНК длиной до нескольких сотен тысяч или миллионов пар нуклеотидов гомогенны, что может обуславливать значительно меньший по сравнению с эухроматином размер петельных доменов и как следствие особый характер высших уровней организации гетерохроматина.

MAR/SAR-элементы не имеют какой-либо «консенсусной» последовательности нуклеотидов, которая могла бы служить их отличительной чертой. Но способность MAR/SAR-элементов различных таксономических весьма далеких видов специфически связываться с одними и теми же препаратами ядерного матрикса указывает на эволюционную консервативность механизма связывания. Повидимому, структурные свойства MAR/SAR-элементов определяют их специфическое взаимодействие с ядерным матриксом.

Анализ ДНК, ассоциированной со скэффолдом, так же как и нескольких клонированных SAR-элементов *D. melanogaster*, показал, что все эти фрагменты ДНК имеют изогнутую конфигурацию. Однако было показано, что изгиб молекулы не является необходимым и достаточным условием, для того чтобы последовательность ДНК специфически связывалась с ядерным матриксом. Вероятно, изгиб молекулы ДНК лишь увеличивает ее родство к белкам ядерного матрикса/скэффолда. Эти особенности структуры MAR/SAR-элементов также свойственны сателлитной ДНК.

Таким образом, сатДНК способны специфически взаимодействовать с белками в составе ядерного матрикса и в этом отношении обнаруживают сходство с MAR/SAR-элементами. Повидимому, гетерохроматин представляет собой район хроматина, в котором концентрируются MAR/SAR-связывающие белки, участвующие в формировании его структуры. Способность MAR/SAR-связывающих белков агрегировать может обуславливать как конденсированное состояние гетерохроматина, так и ассоциацию различных блоков гетерохроматина с образованием хромоцентров.

Таким образом, гетерохроматин обеспечивает «заякоривание» интерфазных хромосом на ядерной оболочке. Контакты хромосом с ядерной мембраной являются специфичными для каждого вида, а реорганизация хромосомно-мембранных контактов, по-видимому, происходит при видообразовании.

В настоящее время становится очевидным, что позиционные отношения хромосом между собой и с ядерной оболочкой имеют большое значение в процессах онто- и филогенеза. Важнейшим эпигенетическим фактором видообразования является архитектура хромосом в интерфазных ядрах.

Впервые в 1979 г. у малярийных комаров *Anopheles* комплекса «*maculipennis*», а затем на дрозофиле (Стегний, 1979, 1993) были выявлены следующие закономерности: 1) видоспецифичные различия в трёхмерной организации хромосом в трофоцитах яичников; 2) резкие тканеспецифичные различия архитектуры хромосом между герминативной и соматическими тканями; 3) локуспецифичность прикрепления латеральных (боковых) участков хромосом к ядерной оболочке.

Anopheles. В лаборатории эволюционной цитогенетики НИИББ Томского университета В.Н. Стегний показал, что пространственная организация хромосом в соматических и герминативных тканях имеет отличия, связанные с тканевыми особенностями функционирования этих клеток, изменением организации хроматина и изменениями в количестве ДНК. Изучение пространственного положения хромосом трофоцитов яичников, выявило принципиально новые закономерности организации генетического материала в ядре.

У малярийных комаров политенные хромосомы трофоцитов прикрепляются к оболочке ядра (Стегний, 1979, 1993). Характерной особенностью организации политенных хромосом соматических клеток (слюнные железы, мальпигиевы сосуды) является то, что центромерные участки хромосом всегда объединены в едином центромерном узле, так называемом хромоцентре. Эта структура

образуется в результате эктопической конъюгации прицентромерного гетерохроматина негомологичных хромосом (рис. 3.2).

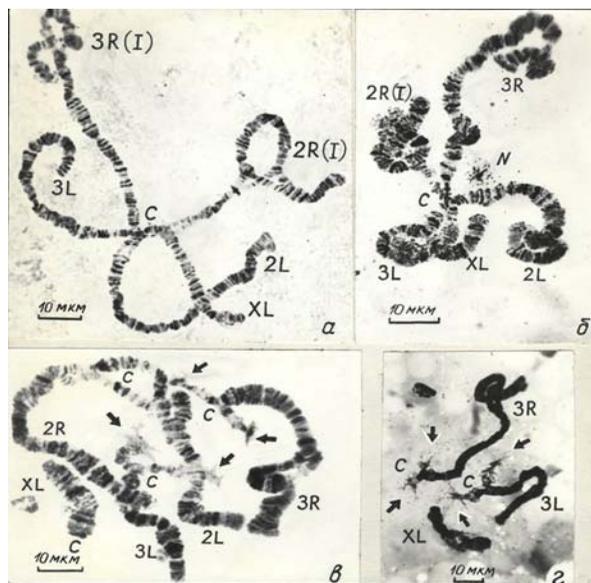


Рис. 3.2. Пространственная организация хромосом в клетках слюнных желез (а), мальпигиевых сосудов (б) и трофоцитов яичников (в, г) у малярийного комара *Anopheles messeae* (из: Стегний, 1993)

В хромоцентре отчётливо выделяются два типа гетерохроматина-компактный α - и разрыхлённый β -гетерохроматин.

Выделяют наиболее важные принципы организации хромоцентра у *Anopheles messeae*:

1. Прицентромерный гетерохроматин каждой хромосомы содержит один плотный яркоокрашивающийся блок α -гетерохроматина, сформированный высокоповторяющимися последовательностями ДНК.

2. α -гетерохроматин окружён рыхлым β -гетерохроматином.

3. Формирование хромоцентра связано с прикреплением прицентромерного β -гетерохроматина всех хромосом к ядерной оболочке в непосредственной близости друг от друга.

4. α - и β -гетерохроматин различных хромосом произвольно конъюгируют между собой, образуя хромосомный узел (Стегний, Шарахова, 1991).

Также следует отметить взаимоотношение хромоцентра с ядерной оболочкой. Хромоцентр не просто распластан вблизи ядерной оболочки, а каждая хромосома образует с ядерной оболочкой независимые контакты (рис. 3.3).

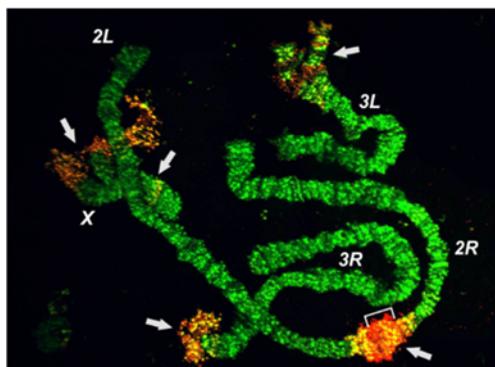


Рис. 3.3. Fish-окраска прицентромерного гетерохроматина у *Anopheles messeae*

Тяжи, с помощью которых осуществляется прикрепление, формирует β -гетерохроматин. В трофоцитах яичников политенные хромосомы разобщены и часто прикрепляются к ядерной оболочке, что является видоспецифичным признаком (Стегний, 1979, 1993).

Локусоспецифичность прикрепления хромосом. Анализ взаимоотношений хромосом с ядерной оболочкой показывает, что существенным моментом в формировании хромоцентра является крепление прицентромерных районов хромосом к ядерной оболочке на достаточно близком расстоянии друг от друга. Следует подчеркнуть,

что прикрепление хромосом инвариантно для данного типа ткани, а эктопические контакты существенно варьируют от ядра к ядру.

Одним из кардинальных и до настоящей работы не решенных вопросов организации хромосомно-мембранных связей является наличие (или отсутствие) специфических локусов в интеркалярных участках хромосом в местах контакта с ядерной оболочкой (Comings, 1968). Прикрепление центромерных (или теломерных) участков хромосом к ядерной оболочке, что многократно описывалось в литературе, можно легко объяснить в терминах генетической детерминации связей концевых (терминальных) локусов. Что касается локуспецифичности прикрепления интеркалярных участков хромосом, то, по-видимому, до сих пор не находили подходящей модели для подобного анализа.

У одного из исследуемых нами видов – *A. messeae* в питающих клетках яичников половая XL-хромосома жестко прикреплена к ядерной оболочке интеркалярным участком 2в/с. В связи с тем что у этого вида в природных популяциях распространены две инверсии XL-плеча, перемещающие локус 2в/с в разные позиции на хромосоме, появилась возможность выяснить локуспецифичность жесткого прикрепления хромосомы XL к ядерной оболочке.

Проведенный анализ обширного материала из разных областей ареала *A. messeae*, где существует инверсионный полиморфизм по XL-хромосоме, выявил следующее. На хромосомной гомозиготе XL11 локус 2в/с занимает положение приблизительно в середине XL-плеча (рис. 3.4, а). На базе этой гомозиготы существуют две инверсионные перестройки: In (XL2) – переворачивающая локус 2в/с без существенного изменения его позиции в средней части плеча, In (XL1) – переворачивающая локус 2в/с со значительным перемещением его в центромерную часть (рис. 3.4, б). В общей сложности в природных популяциях распространены два типа гетерозигот (XL01 и XL12) и три типа гомозигот (XL00, XL11, XL22).

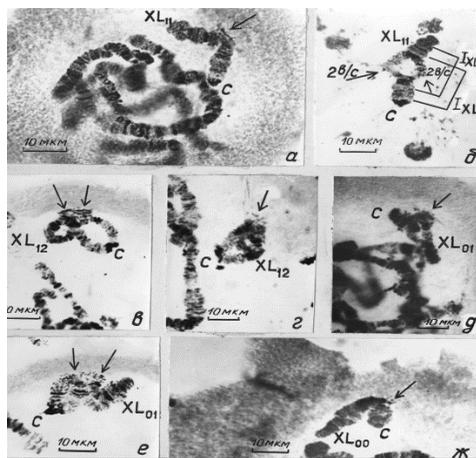


Рис. 3.4. Локусоспецифичность прикрепления интеркалярной части XL-хромосомы *A. messeae* к ядерной оболочке (трофоциты):
a, б, ж – гомозиготные; *в, з, д, е* – гетерозиготные варианты.
 Стрелками показаны места прикрепления локуса 2в/с к ядерной мембране
 (из: Стегний, 1993)

Тщательное исследование популяций показало, что во всех без исключения случаях прикрепление XL-хромосомы осуществляется локусом 2в/с независимо от его расположения на хромосоме (*в, з, е, ж*). Это позволяет заключить, что имеется строгая генетическая детерминация локального прикрепления XL-хромосомы *A. messeae* к ядерной мембране (Стегний, 1993).

Таким образом, на вопрос, поставленный Д. Камингсом: «Локализованы ли области прикрепления к ядерной мембране в специфических участках хромосом?» – можно ответить утвердительно. Этот вывод, по нашему мнению, немаловажен для развития представлений о механизмах упорядоченности пространственной организации хромосом в интерфазных ядрах.

Видоспецифичность прикрепления хромосом. Видоспецифичные различия трёхмерной организации хромосом в герминативной клеточной системе (трофоцитах яичников) у малярий-

ных комаров являются очень чёткими и резкими и позволяют идентифицировать близкие виды (в том числе и гомосеквентные) по следующим показателям: 1) наличие – отсутствие связей хромосом с ядерной оболочкой и локализация мест контактов на хромосомах; 2) морфология хромосомных участков прикрепления к ядерной оболочке; 3) разобщённость локусов прикрепления гомеологичных хромосом у близких видов на ядерной оболочке, выявляемая у межвидовых гибридов; 4) наличие – отсутствие локального или диффузного хромоцентра. Другими словами, было показано, что как на хромосомах, так и на оболочке ядра существуют локальные, генетически детерминированные зоны, которыми обеспечивается связь хромосом с ядерной оболочкой. Хромосомы могут прикрепляться к оболочке как центромерными районами, так и локусами латеральных областей (рис. 3.5).

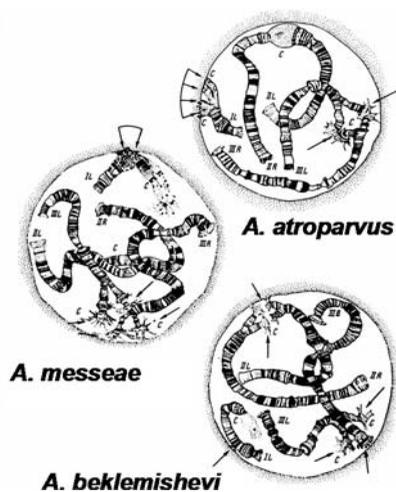


Рис. 3.5. Межвидовые различия в организации политенных хромосом трофоцитов яичников у малярийных комаров (из: Стегний, 1979)

К настоящему времени видоспецифичная пространственная организация политенных хромосом в питающих клетках яичников выявлена у 9 видов комплекса *Anopheles maculipennis* в Палеарктике (*atroparvus*, *labbranchiae*, *sacharovi*, *martinius*, *melanoon (subalpinus)*, *maculipennis*, *artemievi*, *messeae*, *beklemishevi*) и у одного вида – в Неарктике (*freeborni*) (Стегний, 2019).

Взаимоотношения хромосом с ядерной оболочкой облигатно инвариантны в пределах каждого вида и демонстрируют резкий межвидовой разрыв (*hiatus*). У межвидовых гибридов проявляются видоспецифичные особенности родительских видов, причём значительная пространственная разобщённость зон прикрепления каждой из гомеологичных хромосом в гибридных ядрах свидетельствует о видоспецифичности координат мест прикрепления на ядерной оболочке (рис. 3.6).

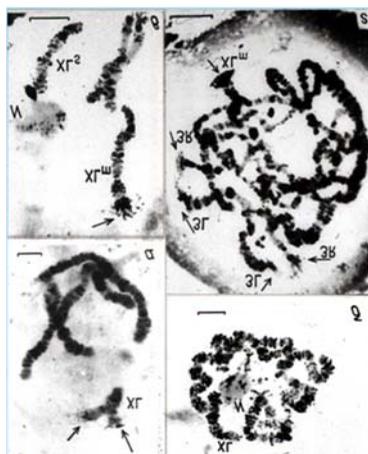


Рис. 3.6. Организация ядер питающих клеток яичников у *A. maculipennis* (а); *A. melanoon (subalpinus)* (б) и гибрида между ними (в, г)

У малярийных комаров локусы прикрепления представлены в основном мобильными элементами, последовательностями

S/MAR, последовательностями, взаимодействующими с белками ядерного матрикса, ядерной ламинаы, синаптонемального комплекса и в меньшей степени различными tandemными повторами, сателлитами и функциональными генами. Наряду с отрядо- и родоспецифичными последовательностями ДНК выявлены и видоспецифичные последовательности ДНК из локусов прикрепления. ДНК районов прикрепления хромосом находится в основном в β -гетерохроматине и реже в α -гетерохроматине.

Drosophila. Пространственная организация политенных хромосом в трофоцитах разных видов дрозофил коррелирует с количеством прицентромерного гетерохроматина, участвующего в формировании хромоцентра (Усов и др., 2010). Методом микродиссекции хромоцентра *D. orena* (рис. 3.7) с последующим секвенированием и анализом библиотеки клонов ДНК было выяснено следующее (рис. 3.8).

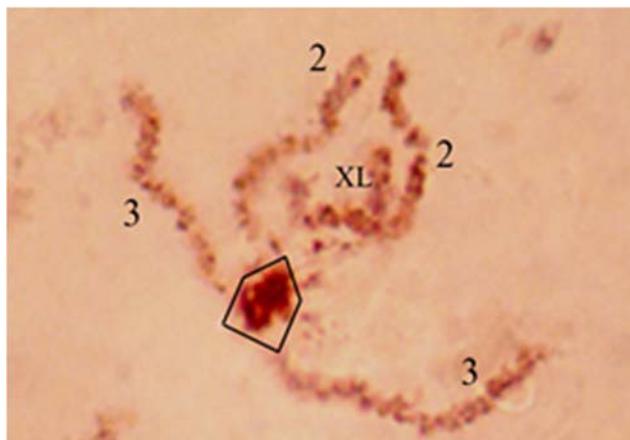


Рис. 3.7. Политенные хромосомы трофоцитов яичников *D. orena*. Рамкой выделен микродиссектированный хромоцентр; XL, 2, 3 – политенные хромосомы

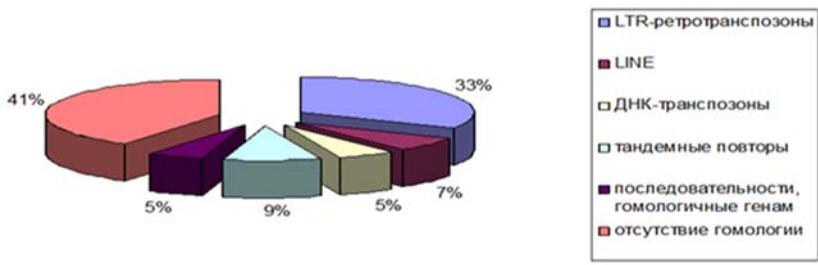


Рис. 3.8. Состав ДНК хромосомы первичных политенных хромосом трофоцитов *D. oreana*

Молекулярный состав ДНК из хромосомы представлен повторными последовательностями (представителями LTR-ретротранспозонов, LINE-элементов, DNA-транспозонов и сателлитной ДНК), а также включает в себя гены. Имеются последовательности, общие для гетерохроматина хромосомы трофоцитов яичников *D. oreana* и прицентромерных районов хромосом X, 2 и 3 трофоцитов яичников всех видов подгруппы *melanogaster* и субтеломерного района хромосомы 3 *D. erecta* и выяснено, что этими консервативными последовательностями являются преимущественно различные повторенные последовательности ДНК, а также гены.

Несмотря на межвидовые различия во взаимном расположении первичных политенных хромосом трофоцитов у видов подгруппы *melanogaster*, распределение районспецифичной ДНК-пробы консервативно в плане ее локализации преимущественно в прицептромерных районах хромосом. Районы прицентромерного гетерохроматина хромосом трофоцитов у видов подгруппы *melanogaster* различались по количеству гомологичных районспецифичной ДНК-пробе последовательностей. У *D. oreana* в ядрах трофоцитов с ретикулярной структурой районспецифичная ДНК-проба распределялась преимущественно в пределах локальной территории в пространстве ядра, в то время как у всех других изученных видов

подгруппы *melanogaster* проба распределялась диффузно по всему ядру, и это свидетельствует о том, что хромоцентр трофоцитов *D. oreana* не деконденсируется в ядрах с ретикулярной структурой (рис. 3.9).

Анализ различий архитектуры ядер с политенными хромосомами из четырех тканей *Drosophila*, проведенный М. Хохштрассером и Е. Седатом в 1987 г. показал, что архитектура хромосом довольно стабильна в клетках одной ткани и реорганизуется при изменении транскрипционного паттерна. Эти данные согласуются с концепцией хромосомных территорий. Однако, тонких механизмов формирования пространственной организации политенных хромосом выявлено не было, так как эти работы были выполнены с использованием рутинной световой и электронной микроскопии и без применения современных молекулярно-цитогенетических подходов.

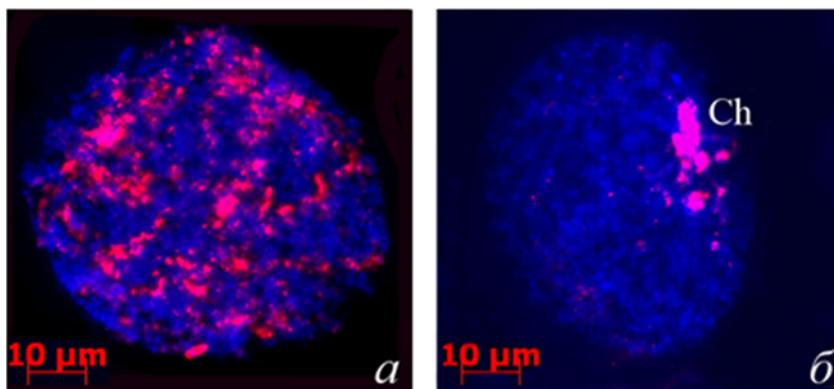


Рис. 3.9. FISH ДНК-пробы из хромоцентра *D. oreana* на хроматин ядер трофоцитов с ретикулярной структурой у видов *D. mauritiana* (а) и *D. oreana* (б). Ch – хромоцентр

Вопрос о пространственном положении генетического материала в интерфазном ядре эукариотической клетки в последнее

время приобретает особое значение и актуальность, так как рассматривается в свете эпигенетического контроля экспрессии генов (Стегний, 2006). Результаты многочисленных экспериментов указывают на то, что существует непосредственное взаимодействие между отдаленными друг от друга участками одной хромосомы либо между частями разных хромосом, что предполагает наличие дополнительного уровня сложности в пространственной организации ядра. Важно не просто положение хромосом в ядре, но и их конформация. Гены, которые имеют одну систему регуляции и расположены в разных частях одной или нескольких хромосом, собираются в одном компартменте ядра, а гены с другими требованиями собираются в другом. Таким образом, имеет место функциональная компартиментализация ядра. Ярким примером такого разделения служит ядрышко – компартмент ядра, где собраны гены, необходимые для синтеза РНК. В зависимости от функционального статуса, хромосомные территории могут изменять положение – обычно такие флуктуации составляют до 0,4 мкм, но могут достигать и 1,5 мкм. Такие изменения в локализации хромосомных территорий не могут происходить без частичного перекрывания соседних территорий. В области перекрывания хромосомных территорий можно обнаружить большое количество факторов транскрипции, а ингибирование транскрипции вызывает изменение конформации этих перекрывающихся участков. Следовательно, сам транскрипционный механизм способен определять пространственную организацию хромосом, что объясняет различия в распределении хромосом в пространстве ядра в разных тканях.

Изучение пространственной организации интерфазных диплоидных клеток является активно развивающимся направлением клеточной биологии и имеет большое значение для понимания роли ядерной архитектуры в эпигенетическом контроле экспрессии генов.

4. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ЭВОЛЮЦИИ ЭУКАРИОТ

Термин «эпигенетика» был определен для обозначения наследуемых изменений функции гена, которые не могут быть объяснены изменениями в последовательности генов. Появление эпигенетической (надгенетической) парадигмы наследования сложных признаков несколько изменило господствующие редуccionистские взгляды на наследственность. Ранее ученые утверждали, что большинство заболеваний имеет наследственную природу. Но несколько десятилетий назад они сообщили, что заблуждались и что на самом деле решающим фактором в развитии заболеваний является окружающая среда, под воздействием которой идет активация и дезактивация определенных генов. Сегодня мы знаем, что менее 5% всех заболеваний связано с генетической патологией (например, болезнь Тея–Сакса и синдром Хантингтона), тогда как остальные 95% болезней являются следствием образа жизни, хронического стресса и вредоносных воздействий окружающей среды.

Активность генов зависит не только от факторов транскрипции, специфичных для данного гена, но также от целого комплекса факторов, способных прямо или косвенно влиять на структуру хроматина. Поэтому у эукариот важные элементы развития находятся также и под эпигенетическим контролем. Эпигенетика изучает стабильные, передаваемые в длинном ряду клеточных делений и даже в ряду поколений изменения уровня экспрессии генов, не связанные с изменениями последовательности нуклеотидов в ДНК. Впервые же термин «эпигенетика» был введен выдающимся английским эмбриологом и генетиком К. Уоддингтоном в 1957 г.

для описания наблюдающихся в ходе развития изменений экспрессии генов. Один из наиболее известных эпигенетических феноменов, описанный на кукурузе еще в середине прошлого века Б. Мак-Клинтон, – это циклическая активность транспозонов. Он состоит в том, что в ряду поколений происходит периодическое освобождение транспозонов от гетерохроматинового подавления их активности.

В последние годы эпигенетика была более узко определена для обозначения митотически и (или) мейотически наследуемых изменений функции гена, которые не могут быть объяснены изменениями в последовательности генов. Эпигенетические модификации основаны главным образом на метилировании ДНК, модификации гистонов и регуляции микроРНК. Метилирование ДНК, которое обычно включает добавление метильной группы к цитозину внутри CpG-динуклеотидов у животных, является, пожалуй, наиболее широко охарактеризованным эпигенетическим механизмом у эукариот. Хотя метилирование ДНК было обнаружено во многих кладах, его структура и геномическое распределение широко варьируются, что свидетельствует о том, что оно может иметь различные функции и различные способы ориентации конкретных элементов ДНК в разных таксонах. Как гистоновая посттрансляционная модификация (ПТМ), так и регуляция микроРНК могут влиять на экспрессию генов, но происходят через различные механизмы. Известно, что специфические конфигурации гистонов регулируют экспрессию гена, изменяя доступность подстилающих последовательностей ДНК к факторам транскрипции, тогда как микроРНК могут быть частично или полностью комплементарны мРНК, что приводит к репрессии или деградации целевых последовательностей.

Регуляция работы генетического аппарата в онто- и филогенезе может осуществляться на нескольких уровнях. Первый уровень регуляции собственно генетический – это изменение нуклеотидной последовательности ДНК.

Хромосомные и геномные мутации, а также посттрансляционные модификации гистонов и ремоделинг хроматина регуляторно изменяющие функционирование генома относятся ко второму – эпигенетическому уровню и не зависят от нуклеотидной последовательности ДНК.

Эпигенетический уровень основан главным образом на метилировании ДНК, модификации гистонов и регуляции микроРНК. Метилирование ДНК, которое обычно включает добавление метильной группы к цитозину внутри CpG-динуклеотидов у животных, является, известным эпигенетическим механизмом у эукариот. Метилирование ДНК широко представлено у позвоночных, причем метилируется 70–80% цитозинов. Напротив, растения более похожи на большинство беспозвоночных, поскольку они обычно имеют мозаичные ДНК, характеризующиеся доменами сильно метилированной ДНК, чередующимися с доменами, которые являются свободными от метилирования. Наследуемость метилирования ДНК между животными и растениями различна. У млекопитающих деметилирование ДНК происходит как в зародышевой линии, так и зиготе сразу после оплодотворения. У растений большая часть метилирования ДНК является стабильной во время мейоза и эмбриогенеза. Модификация гистонов: ковалентное посттрансляционное изменение на остаток гистонов, включая ацетилирование лизина, метилирование и убиквитилирование, фосфорилирование серина, метилирование аргинина. Эпигенетические уровни регуляции в большей или меньшей степени функционируют опосредовано – через последовательности ДНК, связанные с гетерохроматином.

В эволюционном плане гетерохроматин является наиболее изменчивой частью генома и связан как с микроэволюцией, так и с видообразованием. Характер регуляции генов может определяться изменением генного окружения при взаимодействиях облигатных и факультативных элементов генотипа (Голубовский, 1985). Сюда

можно отнести и давно установленный эффект положения генов. Процесс наращивания величины генома, появления избыточных неинформативных блоков повторов, образующих гетерохроматин – имманентное свойство молекулярной генетической системы. Прицентромерные блоки повторов могут быть разнесены по геному при транспозициях мобильных элементов. Гетерохроматином обогащены центромеры и теломеры хромосом, а также микрохромосомы, половые хромосомы и В-хромосомы. Гетерохроматин образует области репрессирующие транскрипцию и состоит, как правило, из повторенных последовательностей ДНК и специфического набора посттрансляционных модификаций гистонов и характерных белков.

Ещё одним уровнем регуляции генетической экспрессии является трехмерная организация хромосом в пространстве интерфазного ядра, который также следует отнести к эпигенетическому. Регуляция работы генетического аппарата может осуществляться посредством изменения структуры хроматина в трёхмерном пространстве интерфазного ядра. Генетический материал, пространственно перемещенный к гетерохроматину, становится неактивным, что свидетельствует о важной роли гетерохроматиновых районов в формировании архитектуры ядра. Подобные процессы ведут к эффекту положения и к изменению в системах генной регуляции.

В последние 40 лет благодаря комбинации метода флуоресцентной гибридизации (FISH) с конфокальной микроскопией, получены доказательства наличия упорядоченной пространственной организации хромосом в интерфазных ядрах различных видов животных и растений. Стало очевидным, что каждая хромосома в ядре занимает свою территорию.

Изучение пространственной организации хромосом в интерфазных ядрах растений показало, что у одних видов центромерные и теломерные районы хромосом располагаются на противоположных полюсах ядра, у других – центромеры рассредоточены по пе-

риферии ядра, причем обнаружена зависимость между пространственной организацией хромосом в ядре, их размером и плоидностью. Однако для большинства животных более характерно радиальное позиционирование хромосом с преимущественным расположением одних хромосомных территорий по периферии ядер, а других – ближе к центру.

В клетках большинства тканей с ядрами сферической формы бедные генами области хромосомных территорий, центромерные участки хромосом и интеркалярный гетерохроматин имеют тенденцию располагаться на периферии интерфазных ядер вблизи ядерной ламины. Хромосомы с высоким содержанием генов, а также их обогащенные генами участки и активно транскрибируемые области чаще располагаются ближе к центральной части ядра. Также было показано, что ДНК, реплицирующаяся в ранней S-фазе клеточного цикла, локализуется преимущественно внутри ядер, тогда как поздно реплицирующиеся участки ДНК ассоциированы с периферией ядер и ядрышком.

Во многих органах и тканях животных и растений встречаются клетки с ядрами, количество ДНК в которых кратно больше $2n$. Появление подобных клеток происходит в результате отсутствия или незавершенности отдельных этапов митоза. Клетки с большим, чем $2n$ количеством ДНК (полиплоидные), встречаются у беспозвоночных и позвоночных животных, у растений. Соматическая полиплоидизация характерна для специализированных, дифференцированных клеток. Главным результатом соматической полиплоидии является увеличение размера клеток и, тем самым, увеличение их продуктивности. У двукрылых насекомых в функционально активных клетках, таких как клетки слюнных желез, трихогенные клетки, трофоциты яичников, в результате многократной редупликации ДНК формируются политенные хромосомы.

4.1. Эпигенетические аспекты микроэволюции

В ряде исследований показаны эпигенетические механизмы, лежащие в основе экологически индуцированных фенотипов в лабораторных условиях. Резкие изменения в рационе питания могут приводить к существенной реорганизации морфологических и репродуктивных показателей вида, наследуемых в ряду поколений. Это было показано Г.А. Самохваловой в 1951 г. для тлей *Neomysis circumflexus* и для *Dysaphis anthraci maikopica* Г.Х. Шапошниковым в 1965 г. он пересадил партеногенетическое потомство самки с одного растения-хозяина, где обитали представители морфологически определенной расы тлей, на листья другого растения – хозяина, на котором в норме обитали представители другой морфологически отличной расы, чье партеногенетическое потомство, в свою очередь, было пересажено на листья первого растения-хозяина. В первых поколениях в обеих экспериментальных сериях наблюдалась высокая смертность (выживали не более 5–10% особей), но к концу сезона смертность резко снизилась и уже не отличалась от таковой в контрольных группах тлей. Это указывало на то, что тли-переселенцы полностью адаптировались к новым условиям. Однако параллельно с этой явно адаптивной перестройкой в обеих экспериментальных сериях произошло резкое изменение фенотипа переселенцев: они приобрели морфологический облик аборигенных рас тлей, исходно обитавших на данном растении-хозяине. Другими словами, те и другие пришельцы почти направленно «поменялись» своими фенотипами. Более того, возникли элементы репродуктивной изоляции между морфологически измененными и исходными формами тлей. В дальнейшем эти изменения устойчиво сохранялись и после фазы скрещиваний в чреде 15–17 поколений.

Эпигенетические механизмы морфогенеза растений. Интересные результаты были получены А. Durrant в 1962 г. в экспериментах со льном (*Linum usitatissimum*). В исходных поколениях разные растения льна выращивали, внося в почву различные дозы N, P и K; растения реагировали на разные условия обычным образом, т.е. мощным ростом и высоким урожаем. Эта стандартная фенотипическая реакция не должна была сохраняться в последующих поколениях, выращиваемых в обычных условиях. Однако в данном случае потомки индуцированных крупных растений сохраняли крупные размеры, несмотря на снижение содержания в почве питательных веществ, а потомки индуцированных мелких растений оставались мелкими даже при повышении уровня питательных веществ. Индуцированные различия размеров сохранялись на протяжении 10 поколений.

Скрещивания между полученными таким образом крупными и мелкими растениями давали в F₁ гибриды промежуточных размеров. Эти наследственные различия размеров, по-видимому, не связаны с цитоплазмой. В более поздних исследованиях между крупными и мелкими линиями были обнаружены различия в содержании ДНК в ядрах; у потомков индуцированных крупных растений оно было выше.

Типичными случаями эпигенетической вариации, обусловленной окружающей средой, являются фенотипическая пластичность, обусловленная эпигенетикой, в изменяющихся средах, приводящая к фенотипам, специфичным для окружающей среды.

В зависимости от стабильности такой эпигенетической вариации индуцированные фенотипы могут передаваться потомству, если эпигенетические метки могут сопротивляться перезагрузке между поколениями, но могут не сохраняться в организмах после того, как экологический сигнал, который первоначально вызвал вариацию, исчезает. Пример – яровизация Т.Д. Лысенко (1935).

Яровизация – физиологическая реакция растений на охлаждение, вызванная адаптацией к сезонным изменениям умеренного климата.

Для цветения и образования семян эти растения должны быть на ранних этапах эмбриогенеза подвергнуты воздействию низких положительных температур (2–10°C, в зависимости от вида и сорта растений). Яровизация присуща некоторым двулетним и многолетним растениям, в частности, злакам (рожь, пшеница и другим), корнеплодам (свёкла, морковь), а также плодовым деревьям (например, яблоням). Сам термин «яровизация» был введен Т.Д. Лысенко в 1929 г. Аналог термина «яровизация», принятый в зарубежной литературе «вернилизация».

Преобразование озимых форм пшеницы в яровые и яровых – в озимые показало, что озимые и яровые культуры – лишь разные формы одного биологического вида.

Т.Д. Лысенко доказал, что эти формы отличаются друг от друга лишь по одному основному признаку – длительности воздействия холодом на прорастающее зерно, необходимой для нормального развития растения. Этот практический прием заключается в том, что перед посевом семена замачиваются, отчего они трогаются в рост, а затем выдерживаются определенное время при пониженной температуре. Каждая культура, форма (яровая или озимая) и даже сорт требуют своей температуры и длительности яровизации. Яровизация обеспечивает более быстрое развитие и более раннее цветение растений и нередко повышенную урожайность. Сейчас известно, что яровизация семян может изменить уровень метилирования ДНК, а значит – активность соответствующих генов, что и ведёт к изменению темпов развития и роста растения.

Ярким примером эпигенетической регуляции индивидуального развития растений является также репрессия у арабидопсиса гена, который кодирует ингибирующий цветение фактор транскрипции FLC (flowering locus C). Репрессия этого гена происходит в процессе вернализации, или яровизации, которая необходима многим растениям умеренных широт для индукции цветения. Вернализация достигается воздействием на растения в течение нескольких

дней, недель или месяцев низкой положительной температуры на той или иной стадии их вегетативного развития. Например, цветение арабидопсиса значительно ускоряется, если замоченные семена в течение двух-трех дней выдерживать при 2°C. Происходящая в этих условиях репрессия ингибирующего цветение гена FLC сохраняется на всю жизнь растения независимо от того, при какой температуре оно в дальнейшем выращивается.

Многие исследования показали, что яровизированное состояние может быть стабильным, т.е. после прекращения воздействия холода способность к цветению у некоторых видов может сохраняться в течение многих месяцев и на протяжении многих клеточных делений в апикальной меристеме побега. Таким образом, растения могут проявлять «память о зиме», и яровизация может привести к эпигенетическому переключению в классическом смысле этого слова: изменению, которое стабильно в отсутствие индуцирующего сигнала.

Уровни эпигенетической изменчивости в природных популяциях животных связаны с генетической изменчивостью во время адаптации. Между растениями и животными могут существовать различия в эпигенетических механизмах и динамике пластичности: сидячие растения, в отличие от обычно более подвижных животных, не могут передвигаться в благоприятные условия, а пластические реакции на биотические и абиотические стрессы более распространены у растений, чем у животных. Таким образом, механизмы, с помощью которых эпигенетика вносит вклад в фенотипическую пластичность и адаптацию растений, могут отличаться для животных.

4.2. Эпигенетика видообразования

Хромосомные и геномные мутации, а также посттрансляционные модификации гистонов и ремоделинг хроматина и пространственная

реорганизация хромосом в пространстве интерфазного ядра, регуляторно изменяющие функционирование генома, имеют основополагающее значение в процессах видообразования и макроэволюции.

Меняется характер протекания процессов морфогенеза, параметры аллометрического роста, что в конечном счете ведет к видообразовательным событиям. Разные варианты подобного сценария с учетом закономерностей онтогенеза рассмотрены Л.И. Корочкиным (2002). Им показано, что эффект положения, связанный с перераспределением гетерохроматина, приводит у близких видов к изменению систем пространственно-временной регуляции генов по типу гетерохроний.

Открытие в 1960-х гг. гомосеквентных (идентичных) по политенным хромосомам видов на первый взгляд опровергало абсолютное значение участия хромосомных перестроек в видообразовании. Действительно, стали известны многочисленные примеры видов, которые образуются без изменений в морфологии политенных хромосом. Наиболее очевидным примером являются виды Гавайских дрозофил, среди которых встречаются группы видов, не имеющие отличий в структуре политенных хромосом (Carson et al., 1992). Было установлено, что у гомосеквентных видов гавайских дрозофил существуют межвидовые различия в локализации и количестве гетерохроматина (такие виды называли анизогомосеквентными). К настоящему времени появились данные относительно серьезных модификаций гетерохроматиновых блоков хромосом, по-видимому, непосредственно связанных с видообразовательными событиями, как и с формированием инверсионного полиморфизма. Скачкообразные перестройки гетерохроматиновых компонентов генома хорошо увязываются с сальтационным видообразованием. Существуют данные о взаимосвязи инверсионных перестроек и гетерохроматина. Параллельный анализ политенных и митотических хромосом у нескольких видов гавайских дрозофил

показал, что существует жесткая корреляция между полиморфизмом по инверсиям и перестройками гетерохроматиновых районов.

В эволюционном плане гетерохроматин является наиболее изменчивой частью генома и связан как с микроэволюцией, так и с видообразованием.

Модификации гетерохроматина и репродуктивная изоляция видов. Учитывая критическую функцию гетерохроматиновых последовательностей в мейозе и митозе и их изменения в эволюции, различия в гетерохроматине вероятно играют роль в репродуктивной изоляции видов. Межвидовая гибридная несовместимость может быть связана с аномальными митозами (мосты, слипания, кольцевые хромосомы) в раннем эмбриогенезе, обусловленными несовместимостью повторов ДНК гетерохроматина у близких видов. В этом плане убедительно доказано, что резкие различия в гетерохроматине играют важную роль в поддержании репродуктивной изоляции *Drosophila melanogaster* от сестринского вида *D. simulans* (Ferre et al., 2009). Гибриды F1 от скрещивания самок *D. simulans* с самцами *D. melanogaster* необычны тем, что самцы F1 являются жизнеспособными, а самки гибнут на ранних стадиях эмбриогенеза во время десятого – тринадцатого митотических делений (обычно в случаях гибридной несовместимости гетерогаметный пол стерилен или летален по правилу Д. Холдейна). Использование меток флуоресцентной гибридизации показало, что отстающий хроматин в основном состоит из гетерохроматина и часто повторяющихся последовательностей 359 п.н. на X-хромосоме от родительского самца *D. melanogaster*. Скрещивание самцов *D. melanogaster* с самками *D. melanogaster* приводит к нормальной сегрегации хромосом в анафазе 10–13-го митотических делений эмбрионов самок. В скрещивании самцов *D. melanogaster* с самками *D. simulans* в гибридных эмбрионах наблюдали в этот период нарушения в митозах. Во время движения материнских X-хромосом к противоположным полюсам веретена, не происходит разделения центромер с

X-хромосомами полученными от родительского самца и они связанным «мостом» хроматина. Этот мост имеет гетерохроматиновую природу и состоит из области богатой повторами 359 п.н. Он вызывает неправильное разделение сестринских хроматид в X-хромосоме, которое в конечном счете приводит к аномальным митотическим делениям и в конечном счете к гибели самок гибридных эмбрионов. Отставания или мосты в 359 п.н. регионе, вероятно, появляются из-за отсутствия этих повторов в яйце *D. simulans*. Запаздывающий хроматин наследуется только от отцовской (*D. melanogaster*) X-хроматиды, и состоит в основном из ДНК и 359 п.н. сателлитного блока. Именно этот 359 п.н. сателлитный блок ингибирует разделение хроматид. У гибридов F1 сателлитный блок 359 п.н. сильно растянут и аномально обогащен топоизомеразой II на протяжении митоза. Было обнаружено, что топоизомераза II (фермент, необходимый для прохождения митоза), показала аномальную локализацию в отстающей ДНК в гибридных эмбрионах. Таким образом, гибридные самки погибают из-за обычных митотических дефектов, вызванных отставанием хроматина во время раннего эмбриогенеза, когда гетерохроматин начинает свое формирование (Feghee et al., 2009). Эти данные свидетельствуют о том, что различие (дивергенция) некодирующих повторяющихся последовательностей между видами могут непосредственно привести к репродуктивной изоляции за счет изменения сегрегации хромосом.

4.3. Прионная наследственность

Проблема связи полимерных молекул ДНК и РНК с наследованием сложных признаков стала еще более загадочной после открытия белковой наследственности, когда было показано, что носителями наследственных свойств могут быть молекулы не только нуклеиновых кислот, но и белков. Это вывод основан на открытии ин-

фекционных свойств особых белковых молекул – **прионов**, открытых в 1982 г. В отличие от всех других патологических агентов (вирусов, бактерий, грибов), эффект прионов не связан с генетической информацией молекул ДНК или РНК. Прионы (англ. prion от protein – «белок» и infection – «инфекция», слово предложено в 1982 г. С. Прузинером) – тип белков с аномальной третичной структурой. Прионы представляют собой класс инфекционных агентов, принципиально отличающийся от мира простейших, бактерий, грибов и вирусов. Термин «прион» аналогичен термину «прионовый белок», который может существовать в двух формах – нормальной и патогенной. Ген, кодирующий прионовый белок – PRPN имеется у многих млекопитающих, птиц и у низших эукариот.

В основе патологического механизма прионов лежит автокатализ, т.е. инфекционные (прионные) белки заставляют нормальные белки неправильно сворачиваться (изменять конформацию), превращая их в свои копии или в свое подобие. Таким путем прионы «размножаются». Прузинер установил, что прион представляет собой структурно-измененную форму белка, в норме присутствующего в клетках организма-хозяина. Прионные белки, вероятно, достаточно распространены в природе, например, они встречаются у растений.

«Прионные болезни» – особый класс смертельных нейродегенеративных заболеваний человека и животных, возбудителем которых является **прион** – низкомолекулярный белок, устойчивый к инактивирующим воздействиям: высоким температурам, ионизирующей радиации, ультрафиолету и др. Прионные болезни – это часть группы болезней, обозначенной как «конформационные болезни» или «болезни нарушенного фолдинга», при которых аномалии в формировании пространственной структуры белка приводят к образованию **амилоидов** – агрегатов фибриллярной структуры, состоящих из растворимых в норме клеточных белков. Особую «популярность» эти заболевания приобрели в связи с данными об инфекционности

коровьего бешенства для человека. Это имеет не только эпидемиологический аспект, а также акцентирует *возможность межвидового переноса прионной инфекции*.

Способность прионов передаваться между особями разных видов была использована для доказательства трансмиссивности прионных болезней и создания эффективных экспериментальных моделей прионных заболеваний, основанных на лабораторных животных, таких как мыши и хомяки. При этом выяснилось, что наиболее эффективно губчатые энцефалопатии передаются особям того же вида или близкородственных видов. Например, болезнь Крейтцфельда–Якоба передаётся от человека человеку, и от человека шимпанзе; скрейпи же передаётся между овцами и козами, но не передаётся шимпанзе и человеку. Прионные заболевания крупного рогатого скота могут передаваться человеку с пищей, хотя и маловероятно. ***Таким образом, несмотря на то, что межвидовая передача прионов возможна, она часто ограничена межвидовыми барьерами.*** По данным современных исследований, основной путь приобретения прионных заболеваний – поедание заражённой пищи. Считается, что прионы могут оставаться в окружающей среде в останках мёртвых животных, а также присутствуют в моче, слюне и других жидкостях и тканях тела. Они также могут долго сохраняться в почве за счёт связывания с глиной и другими почвенными минералами. Прионная инфекция может развиваться из прионов, содержащихся в навозе, который присутствует вокруг многих водоёмов и на пастбищах, это даёт возможность для широкого распространения прионных болезней. В 2011 г. в ходе эксперимента на заражённых скрейпи мышах стало известно о прионах, передающихся по воздуху в частицах аэрозоля (т.е. воздушно-капельным путём).

В клетке наряду с классическими матрицами последовательности ДНК и РНК, кодирующими чередование аминокислотных остатков в белках, могут существовать и конформационные, или

пространственные матрицы, определяющие пространственную укладку полипептидов и тем самым ответственные за явления эпигенетического наследования и эпигенетической изменчивости.

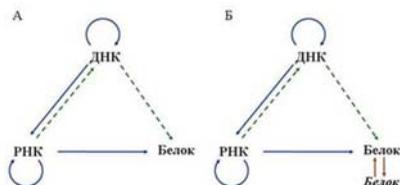


Рис. 4.1. Пути переноса генетической информации: центральная догма молекулярной биологии (А); белковая наследственность (Б)
(из: Инге-Вечтомова, 2010)

Белковая наследственность внешне противоречит центральной догме молекулярной биологии, согласно которой нуклеиновые кислоты служат единственным способом передачи наследственной информации (рис. 4.1), однако в настоящее время считается, что хотя прионы и способны к переносу информации без участия нуклеиновых кислот, но они неспособны передавать информацию на нуклеиновые кислоты.

5. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИДООБРАЗОВАНИЯ У УКАРИОТ

Видообразование различают по двум основным принципам: 1) градуальное (постепенное) обособление разновидностей (по Ч. Дарвину), рас, экотипов, подвидов, популяционных генофондов; в тех случаях, когда один вид превращается в другой (а первый исчезает) во времени называется филетическим видообразованием; 2) сальтационное (скачкообразное) преобразование видо-вых геномов за счет хромосомных, геномных и (или) системных мутаций.

Исторически концепции градуального и сальтационного видообразования были сформулированы практически одновременно (в 1859 г. Ч. Дарвиным и в 1864 г. А. Кёлликером). С позиций сальтационной концепции эволюции видообразование следует рассматривать как отдельный этап эволюционного процесса. С точки зрения градуальной концепции эволюции видообразование целиком относится к микроэволюции. Иногда видообразование рассматривают как процесс, промежуточный между макроэволюцией и микроэволюцией (Старобогатов, 1985).

К сальтационному видообразованию относится и *гибридогенное видообразование*, когда в результате гибридизации из двух видов возникает один. Гибридогенное возникновение видов хорошо известно у растений, но не редко встречается и у животных. Парте-ногенетические и размножающиеся только вегетативно формы планарий рода *Dugesia* – аллополиплоиды (Benazzi, 1974). Хорошо изучено И.С. Даревским (1974) гибридогенное возникновение парте-ногенетических видов у скальных ящериц группы *Lacerta saxicola*. В этом случае на основе гибридизации амфимиктических видов этой группы образовались четыре парте-ногенетических ал-

лодиплоидных вида, заселивших опустошенные оледенением горные районы Малого Кавказа. Видообразование по отсутствию или наличию ветвления делят на филетическое и дивергентное. *Филетическое видообразование* – процесс превращения одного вида в другой, трансформация вида – предка в вид – потомок в течение больших отрезков времени без формирования дочерних видов. В палеонтологии этот тип видообразования различают по наличию или отсутствию прогрессивных изменений и в зависимости от скорости превращения одного вида в другой и делят на стасигенез и анагенез. Стасигенез – длительное существование вида без изменений. Такой тип видообразования характерен для персистентных форм – «живых ископаемых». Анагенез – это процесс преобразования вида, не сопровождающийся распадением его на дочерние виды. *Дивергентное видообразование* – при котором исходный вид дает два или несколько дочерних видов. Адаптивная радиация, идиоадаптация, иррадиация, кладогенез, экологическая дифференцировка – все это дивергентная форма видообразования. Дивергентное видообразование по наличию или отсутствию пространственного обособления (изоляции) делится на симпатрическое и аллопатрическое. *Симпатрическое видообразование* – это возникновение нового вида в пределах ареала родительского вида. *Аллопатрическое видообразование* – это географическое видообразование, образование новых видов из популяций территориальной периферии видового ареала. Видообразование может также произойти вне видового ареала (за его пределами) в случае, когда при случайном (или неслучайном) переносе на новую территорию одной оплодотворённой особи (самки) возникает новый вид (принцип «основателя» Э. Майра). Такое видообразование иногда называют интродукционным.

Наиболее распространённое видообразование – дивергентное. В результате дихотомии происходит разделение вида на два или большее число. При этом типе видообразования количество видов увеличивается, при филетическом – количество видов остается

прежним, при гибридогенном – может уменьшаться при условии вымирания исходных (родительских) видов.

5.1. Проблемы градуального видообразования

Большинство современных неодарвинистов – сторонников СТЭ, оценивающих пространственно-временные частотные флуктуации полиморфных вариантов генов и хромосомных инверсий как проявление постепенной видовой дивергенции или филетической эволюции, обычно используют следующие аргументы.

1) в пространстве видového ареала происходят постепенные замещения альтернативных аллельных и инверсионных вариантов (клины), что, по их мнению, в конечном счете может привести к полной дизрупции; подобные процессы могут характеризовать и темпоральные частотные сдвиги;

2) реальные частоты аллельных и инверсионных генотипов не соответствуют распределению Харди-Вайнберга (наблюдается значительный дефицит гетерозигот);

3) обнаруживаются ассоциативные взаимодействия между разными инверсиями и аллелями (linkage disequilibrium).

Необходимо отметить, что подобная «эволюционная» интерпретация обычно является следствием редуccionного подхода, когда отдельные аллели или инверсии, обнаруживающие подобные тенденции, сознательно вырываются из контекста оценки всего кариофонда или аллелофонда. Градуальное видообразование связывают с постепенной перестройкой уже сформированного генофонда вида и возникновением популяции нового вида на географической периферии видového ареала при условии ее территориальной изоляции (аллопатрическое видообразование) или без нее – происходящее в любой области ареала, кроме его географической периферии (симпатрическое видообразование).

Аллопатрическое видообразование. Концепция аллопатрического (географического) видообразования была разработана К. Джорданом, Б. Реншем, Ф. Добжанским, Э. Майром. Как предполагает Э. Майр (1968), новый вид развивается в том случае, когда популяция, географически изолированная от других популяций предкового вида, приобретает в течение периода изоляции признаки, которые способствуют репродуктивной изоляции или обеспечивают репродуктивную изоляцию после разрушения внешних преград. Э. Майр отмечает отсутствие фактов аллопатрического видообразования (это очень медленный процесс) и в то же время пытается косвенными методами его воссоздать. Какие же это свидетельства: наличие пространственной дифференциации видового генофонда; снижение уровня генетического полиморфизма в направлениях территориальной периферии видового ареала; нарушение панмиксии при скрещивании особей отдаленных популяций; особенности видообразования на архипелагах (принцип основателя); кольцевые перекрытия.

Все вышеперечисленные аргументы в пользу наличия аллопатрического видообразования не представляются значимыми, поскольку полностью игнорируют основное свойство любого вида – наличие дифференциации и интеграции видового генофонда как проявление популяционного (а точнее) видового генетического гомеостаза, препятствующего любому «расслоению» вида. В связи с этим, Э. Майр модифицировал концепцию аллопатрического видообразования в гипотезе «генетической революции» (Майр, 1968), по идеологии сходной с «квантовой эволюцией» Дж. Симпсона. Разрабатывая эту идею, Э. Майр обратил главное внимание на генетические различия больших и малых популяций. В больших и непрерывных популяциях широко распространенных видов между особями происходит постоянный обмен генами. Гомеостатическое состояние обширной популяции автоматически поддерживается отбором генотипических аллельных вариантов, обеспечивающих в гетерозиготном состоянии высокую жизнеспособ-

ность предпочтительно большую, чем у обеих гомозигот. Изменчивость в них часто носит клинальный характер. Небольшие периферические изолированные популяции, лучшей моделью которых могут служить островные колонии животных или население архипелагов, основываются маленькой группой эмигрантов (иногда представленной всего несколькими парами особей) из панмиктической популяции на периферии ареала вида. Их генофонд содержит лишь небольшую случайную выборку из генофонда родительской популяции (принцип основателя). Эволюционная судьба малой популяции-основательницы будет зависеть еще от одного условия – ее полной изоляции от родительской. К подобному результату приводит простая изоляция от потока генов нескольких особей-основателей из исходной популяции. Эта изоляция и порождает внезапное изменение генетической среды большинства или даже всех локусов. Э. Майр (1968) называет такую реконструкцию генома наиболее резким генетическим изменением, которое только может произойти в естественной популяции, и что оно может иметь характер настоящей генетической революции, говоря об эволюционной роли изоляции, Он имел в виду исключительно пространственную географическую изоляцию и связывал образование новых форм путем генетической революции с принятой им аллопатрической моделью видообразования.

Симпатрическое видообразование предполагает отсутствие территориальной изоляции генофонда популяции как предварительного условия видообразования. Симпатрическое видообразование основано на двух предположениях: формирование новых популяций одного вида в разных экологических субнишах в пределах области миграции особей родительской популяции; репродуктивная изоляция основателей этой новой популяции от особей родительской популяции. Предполагаемое разделение генофонда родительской популяции полностью основано на экологических предпочтениях. Допущения в концепции симпатрического видообразования: гомогамия (избирательность при скрещивании); вы-

бор более подходящей экологической субниши генотипически разными особями; дизруптивный отбор.

Все вышеперечисленные аргументы существования градуального видообразования не представляются значимыми, поскольку полностью игнорируют основное свойство любого вида – наличие дифференциации и интеграции видового генофонда как проявление популяционного (а точнее) видового генетического гомеостаза, препятствующего любому «расслоению» вида.

Достаточно сказать, что один из апологетов современной популяционно-генетической теории Р. Левонтин (1978) пришел к выводу, что описание видообразовательных событий с позиции сравнительного анализа генетического полиморфизма приводит к логическому тупику. Так, кроме оценки степени расхождения видов по ряду ферментных и белковых мутаций, он не нашел способа объяснения механизмов этих различий. Э. Майр (1968) в своей концепции «генетической революции» описывает признаки «расшатывания» популяционного генофонда. Он считает, что резкое обеднение генофонда популяции за счет уменьшения ее численности и ограничения миграции аллелей из соседних популяций (что характерно для периферии ареала вида) приводит к резкому изменению генотипической среды. Генотипическая среда такой популяции, гомозиготной по многим локусам, по его мнению, в определенных случаях может быть преадаптирована к «краевым» экологическим условиям, которые являются экстремальными для исходного вида. «Генетическая революция» в удачной дочерней популяции приведет к существенному преобразованию фенотипа и к формированию нового вида. Эта модель Э. Майра не выдерживает критики, поскольку, во-первых, она касается только аллопатрического (географического) принципа видообразования и непригодна для симпатрических принципов по отпадным условиям (высокий уровень миграции и др.) и, во вторых, она основана на гипотезе видообразования от исходного вида с адаптивным генетическим полиморфизмом. Маловероятность принципа «от полиморфизма к

видообразованию» будет мной далее детально обсуждаться. Вообще же его идея «генетической революции», на мой взгляд, аналогична предложенной ранее Дж. Симпсоном (1948) теории квантовой эволюции.

Квантовая эволюция, по Дж. Симпсону, распадается на три фазы: инадаптивную, во время которой группа утрачивает равновесие; преадаптивную, в течение которой группа под сильным давлением отбора сдвигается в сторону нового состояния равновесия; адаптивную, когда достигается новое равновесие. Первая (инадаптивная) фаза квантовой эволюции начинается с нарушения адаптивного равновесия у очень маленькой изолированной популяции. Оно может быть следствием случайного закрепления неадаптивных мутаций или изменения условий среды. Утратив равновесие со средой и, выйдя из-под контроля центростремительного (стабилизирующего) отбора, группа подпадает под сильное действие линейного (движущего) отбора и вынуждена быстрыми темпами продвигаться через долину в сторону нового равновесия. Наступает вторая (преадаптивная) фаза, характеризующаяся появлением у группы определенной преадаптации к новой адаптивной зоне. Группа оказывается у подножия новой адаптивной вершины, достижение которой означает захват новой адаптивной зоны. Это самая критическая фаза. Важнейшим условием выживания в этой фазе, когда прежнее равновесие утрачено, является быстрота ее прохождения. Подавляющее большинство популяций вымирает и лишь какая-то одна, обладающая решающими элементами преадаптации к новой зоне, преодолев долину и поднявшись по склону новой вершины, завоевывает ее. Наступает третья (адаптивная, или «постадаптивная») фаза квантовой эволюции, во время которой отбор, переводя преадаптацию в адаптацию, вновь начинает действовать в центростремительном направлении. Выживая, популяция обретает новое состояние равновесия. В качестве примера квантовой эволюции он использовал развитие гипсодонтности при переходе ранних предков лошади, питавшихся листьями

(*Anchitherium*), к более поздним предкам, питавшимся травой (*Merychippus*). В своей гипотезе Дж. Симпсон воспользовался моделью так называемого адаптивного ландшафта, предложенной в 1931 г. S. Wright. В этой модели вершины холмов, соответствующие оптимальному состоянию приспособленности («адаптивным вершинам»), были разделены долинами, представлявшими собой «ничейные» адаптивные зоны. Поскольку переходные формы между высшими таксонами отсутствуют, а квантовая эволюция есть главный способ возникновения именно таких таксонов, оба эти факта можно объяснить только спецификой протекания самой квантовой эволюции. Еще одно неперемное условие квантовой эволюции связано, по Дж. Симпсону, с требованиями преадаптации. Группа может осуществить такую эволюцию только в том случае, если она обладает преадаптацией к действительно возможному новому способу существования. Для нее должна существовать подходящая и доступная ей адаптивная зона. Он особо подчеркивает, что пригодность этой зоны зависит не только от ее физического наличия; не менее важно, чтобы она была свободной или заселена настолько слабо, чтобы «занятие ее не было связано с интенсивной борьбой за существование». Он утверждает, что предшествующая группа вымирает и освобождает зону раньше, чем другая группа станет многочисленной и займет ее место (разве что за исключением краевых участков зоны), и в этом вопросе предвосхищает принцип пунктуализма С. Стенли. Дж. Симпсон допускал развитие по типу квантовой эволюции одновременно для нескольких групп, следствием чего могла быть так называемая взрывная эволюция. Необходимым условием в этом случае является наличие нескольких свободных адаптивных зон, к которым соответствующие группы должны быть преадаптированы. В гипотезе квантовой эволюции Дж. Симпсон, будучи дарвинистом по убеждению, ввёл противоречащий неodarвинизму феномен преадаптации и в этом плане развил концепцию Л.Кэно о роли преадаптации в эволюции. Дж. Симпсон ввел правило чередования

темпов эволюции; по скорости эволюционных преобразований он различал три типа эволюции: брадителлическую (медленные темпы), горотеллическую (средние темпы) и тахителлическую (быстрые темпы).

По мнению С. Гулда и Н. Элдриджа (Gould, Eldredge 1977), внутривидовые дифференцировки, описываемые классической популяционной генетикой, имеют к видообразованию и макроэволюции очень малое отношение. При этом объём и скорость морфологических преобразований авторы главным образом связывают с изменениями регуляторных систем генома. В этой связи С. Гулд (Gould, 1980) считает, что традиционные понятия алло – и симпатрического видообразования утратили свое значение. Если демы оказываются разобщенными, новые виды могут возникать в любой точке ареала предкового вида.

С. Стэнли (Stanley, 1975) ошибочно полагает, что внутривидовой генетический полиморфизм может служить первым шагом к видообразованию. Это противоречит данным по структуре видо-вых генофондов и кариофондов, которые показывают наличие у видов исключительной стационарности адаптивного полиморфизма, отражающей высокую степень популяционно-генетического или, точнее, видового гомеостаза (Стегний, 1991). Видообразование не может рассматриваться как длительный процесс градуальной перестройки генофонда предкового вида. Само понятие «генофонд» целиком относится к полиморфной части генома, а видообразовательные события затрагивают прежде всего мономорфную (инвариантную) часть генома. Как показывают многочисленные исследования по ферментным (белковым) полиморфным системам, близкие виды (и не очень близкие) часто имеют сходные аллельные варианты, причем в хорошо сопоставимых частотных отношениях (Алтухов, Рычков, 1970). При этом выявляются видо-вые популяционные системы (Алтухов, 2003), обладающие мощным интегрирующим эффектом на фоне дифференциальной частотной динамики по отдельным аллелям или инверсиям.

5.2. Хромосомные механизмы генетической адаптации и видообразования

Хромосомные механизмы видообразования и генетической адаптации видовых популяций представляют одну из актуальных проблем эволюционно-генетической теории. Всегда ли видообразование сопряжено с перестройкой хромосомного аппарата? Хотя М. Уайт (White, 1954) ответил на этот вопрос утвердительно, хотя до сих пор существуют противоречивые мнения. М. Уайт – наиболее яркий приверженец принципов хромосомного видообразования у животных организмов, причем его концепция стасипатрического видообразования выделяется среди других – своей оригинальностью (White, 1968). Многие вопросы хромосомной реорганизации видов решены благодаря анализу многочисленных групп двукрылых насекомых, среди которых особо выделяются род *Drosophila* и род *Anopheles*.

Вместе с тем, у современных эволюционистов роль хромосомного видообразования не особенно популярна. Тезис Ф. Добжанского «достаточно гомозиготизации по двум генам, чтобы возник новый вид» широко распространился среди биологов. В лучшем случае принимается, что внутривидовой хромосомный полиморфизм может являться основой хромосомного видообразования. Как принято считать, хромосомные перестройки (чаще всего инверсии), вначале возникают в видовых популяциях в виде гетерозиготных вариантов. Такие перестройки в случае адаптивного эффекта распространяются в гетеро- и гомозиготном состоянии по ареалу вида и в периферических (в географическом плане) популяциях доминируют в виде гомозиготных вариантов. При территориальной изоляции периферических популяций это приводит к их фиксации и возникновению нового вида. Этот принцип градуального аллопатрического видообразования сейчас наиболее популярен среди биологов. Компромис-

сная позиция у Н.Н. Воронцова (1988), который выдвинул предположение о существовании двух путей видообразования: «обычного», связанного с постепенным накоплением межпопуляционных различий и завершающегося возникновением репродуктивной изоляции и «генетического», начинающегося с возникновения репродуктивной изоляции за счет хромосомных перестроек до появления генных и экологических различий.

Наибольшую роль в процессах генетической адаптации видов и в видообразовании играют хромосомные инверсии. Характерной чертой двукрылых насекомых является исключительная роль хромосомных инверсий в эволюции видовых кариотипов. Трудно переоценить значение инверсионного полиморфизма в генетической адаптации многих представителей *Diptera*. По сути, на закономерностях его пространственно – временной динамике, впервые вскрытой Ф. Добжанским, зиждется фактическая основа популяционной генетики как науки. Помимо этого, филогенетические хромосомные связи близкородственных видов зачастую определяются фиксированными инверсионными перестройками. Как правило, во всех случаях преобладают парацентрические инверсии. Существуют дискуссионные положения, связанные с сущностью хромосомных инверсий, эволюционной ролью инверсионного полиморфизма и фиксированными инверсионными реорганизациями при видообразовании.

На основе дарвиновских представлений о становлении новых видов из разновидностей, возникающих в пределах исходного вида, сформировалась и прочно закрепилась точка зрения об исключительной роли генетического полиморфизма в видообразовании. Популярная в настоящее время концепция квантового видообразования предполагает, что полиморфные виды являются генераторами дочерних мономорфных видов, образующихся на основе периферических популяций анцестрального вида (Симпсон, 1948; Грант, 1991). В качестве моделей подобного процесса чаще всего используют видовые комплексы двукрылых насекомых, у которых хорошо

известна роль хромосомных мутаций (прежде всего инверсий) как в генетической адаптации (внутривидовой инверсионный полиморфизм), так и в видовой дивергенции (межвидовые инверсионные различия). На базе широко распространенного явления у видов с адаптивным инверсионным полиморфизмом – редукции его в периферических популяциях видového ареала – сторонниками СТЭ предполагается, что подобная гомозиготизация по отдельным инверсиям создает принципиальную возможность возникновения локальных хромосомных рас, дивергирующих до видového уровня.

С моей точки зрения, устойчивый инверсионный полиморфизм не имеет отношения к хромосомному видообразованию, а лишь связан с адаптационным потенциалом вида в разнообразных средовых условиях и можно постулировать, что адаптивный генетический полиморфизм – основа устойчивого функционирования вида, но не видообразования. В этом плане наиболее изученной является система инверсионного полиморфизма у малярийных комаров комплекса «*Anopheles maculipennis*». Это исследование осуществляется в Томском госуниверситете с 1960-х гг. и по настоящее время.

Малярийный комар *Anopheles messeae* среди других восьми видов-двойников имеет самый большой ареал, охватывающий почти всю Бореальную подобласть Палеоарктики и наибольший хромосомный (инверсионный) полиморфизм, распространенный на протяжении всего ареала. Исследования, начатые с 1970-х гг. (Кабанова и др., 1972; Стегний и др., 1976) показали, что инверсионный полиморфизм *A. messeae* представляет классический пример адаптивного хромосомного полиморфизма с клинальными закономерностями частотного распределения инверсий по ареалу вида, обусловленными изменениями экологических и климатических факторов среды обитания. Эти исследования продолжаются уже более 40 лет в разных частях ареала *A. messeae* и накоплен значительный материал, позволяющий охарактеризовать преобразования инверсионного полиморфизма в целом по видовому ареалу в связи с глобальным потеплением климата (Стегний и др., 2016).

Природные популяции малярийного комара *Anopheles messeae* имеют инверсионный полиморфизм адаптивного ранга (рис. 5.1).

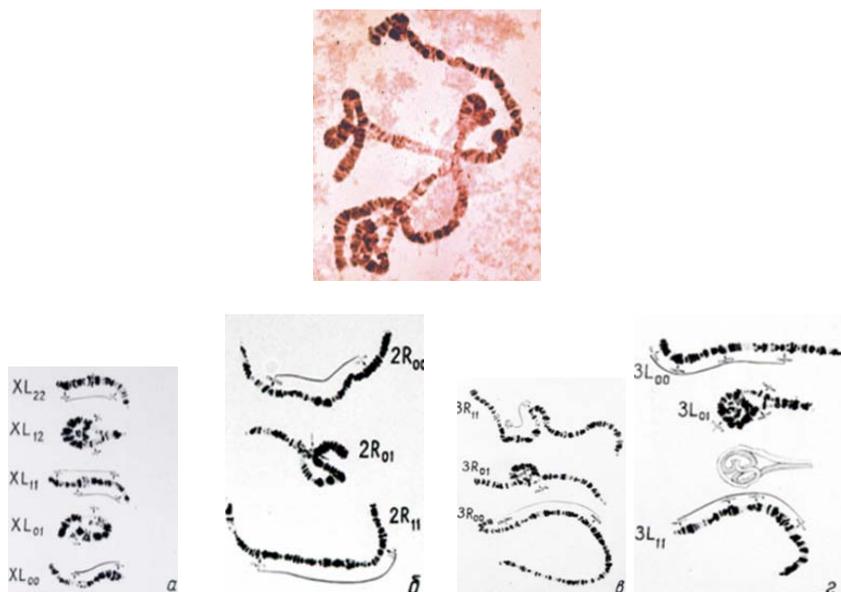


Рис. 5.1. Хромосомные инверсии *Anopheles messeae*. XL, 2R, 3R, 3L – хромосомные плечи; 00, 11, 22 – гомозиготы; 01, 12, – гетерозиготы

В популяциях центральной части видового ареала в период 1974–1979 гг. отмечена высокая гетерозиготность по 5 инверсиям, распространенных в гомо- и гетерозиготном состоянии.

Частотная динамика инверсий в популяциях этого вида в 1974–1975 гг. имела географические градиенты клинального типа (рис. 5.2).

В течение 1974–1979 гг. клинальные закономерности распределения инверсий по ареалу четко воспроизводились и носили стационарный характер (рис. 5.3).

Наблюдения за популяциями в течение 30–50 поколений показало высокую временную устойчивость клин, что объяснялось отно-

сительной стабильностью климата во времени (с 1974 по 1979 г.) при его высокой изменчивости в пространстве видового ареала.

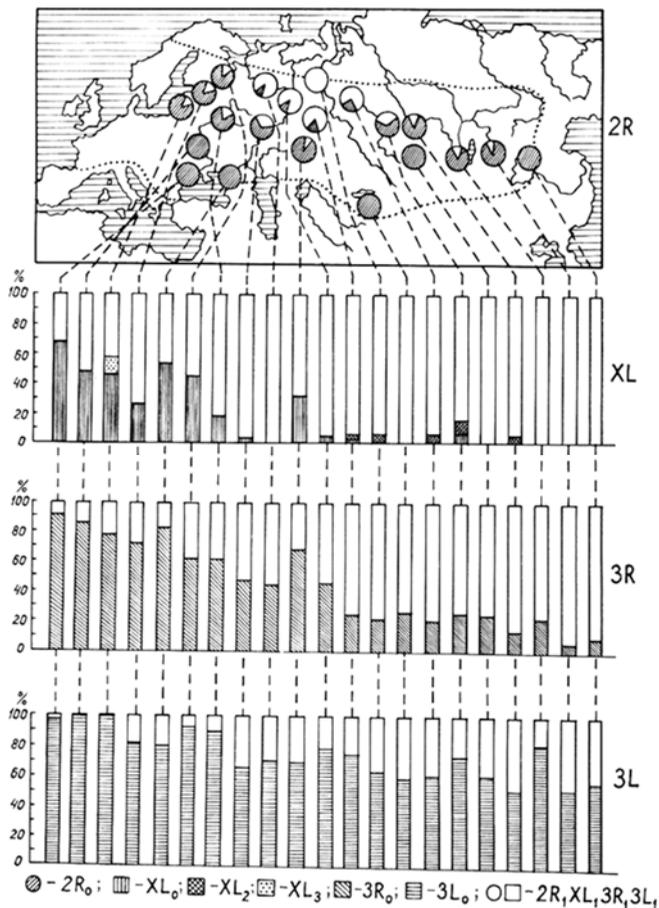


Рис. 5.2. Частотное распределение хромосомных инверсий в популяциях малярийного комара *Anopheles messeae* в 1974–1975 гг.

Пунктиром обозначены границы видового ареала

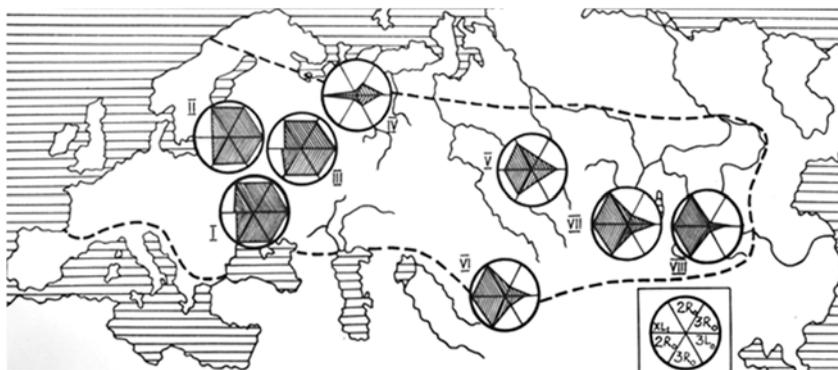


Рис. 5.3. Пространственно-временная динамика частот четырех инверсионных последовательностей в популяциях *A. messeae*:

I – Киев; II – Рига; III – Москва; IV – Сыктывкар; V – Томск; VI – Алма-Ата; VII – Иркутск; VIII – Чита. Верхняя половина круга – данные за 1973–1974 гг.; нижняя – за 1979 г. По радиусам отложены частоты инверсий: ноль – в центре круга. 100% – на окружности

Сравнение частотно-генотипических данных показало, что структура кариофонда *A. messeae* в течение изученного периода времени оставалась чрезвычайно стабильной, о чем свидетельствует практически полная симметрия верхней и нижней половин круговых диаграмм. В то же время показано, что, например, в популяции Томска наблюдаются циклические сезонные колебания концентраций инверсий, хорошо коррелирующие в разные годы наблюдений (1975–1979 гг.) и носящие в целом стационарный характер.

Стационарность инверсионного полиморфизма, несомненно, связанная с влиянием естественного отбора, отражает адаптивную саморегуляцию качественного состава кариофонда, известную как популяционно-генетический гомеостаз. Анализ адаптивного значения отдельных инверсий показал, что они связаны с различной скоростью онтогенеза и различной плодовитостью в разных температурных режимах. Экспериментальный анализ

развития личинок при разных температурах воды показал, что выживаемость гомозигот XL00 и 3R00 выше при оптимальных температурах развития (+ 23), чем при крайне низких и высоких. Частоты гетерозигот XL01 и 3R01 наоборот в оптимальных условиях развития сильно падают (Стегний, 1991). Очевидно, температура является главным лимитирующим фактором частотного распределения отдельных инверсий по видовому ареалу, и, по-видимому, температурные режимы зимовки взрослых самок и развития личиночных стадий *A. messeae* являются определяющими факторами частотных флуктуаций отдельных хромосомных инверсий. Как показал детальный анализ Томской популяции, первые изменения произошли в 1981–1982 гг., когда необычно теплая зима привела к частотному скачку группы «юго-западных» вариантов (рис. 5.4). Во второй половине 1980-х гг. началась устойчивая перестройка хромосомной структуры в Томской популяции в направлении доминирования этих «юго-западных» хромосом (XL0, 2R0, 3R0, 3L0). В период с 1992 г. и до настоящего времени, произошедшая частотная перестройка инверсионного полиморфизма *A. messeae* устойчиво воспроизводилась. Повышение температуры (особенно в зимний период) привело к резкому снижению гетерозиготности Томской популяции, что свидетельствует о направленной гомозиготизации в пользу хромосомных вариантов, доминирующих на юге (юго-западе).

Долговременный анализ инверсионного полиморфизма *Anopheles messeae* показал (Стегний и др., 2016), что в целом по всему ареалу вида за 39 лет генетического мониторинга в первое десятилетие (1974–1985 гг.) наблюдается устойчивое (стационарное) клинальное распределение инверсий, затем в течение 5 лет (1986–1990 гг.) происходило сильное частотное преобразование в пользу «юго-западных» хромосомных вариантов (особенно сильно это проявилось в Томской популяции) (Новиков, 1997), и затем с 1992 г. по настоящее время эта тенденция устойчиво воспроизводится на большей части ареала.

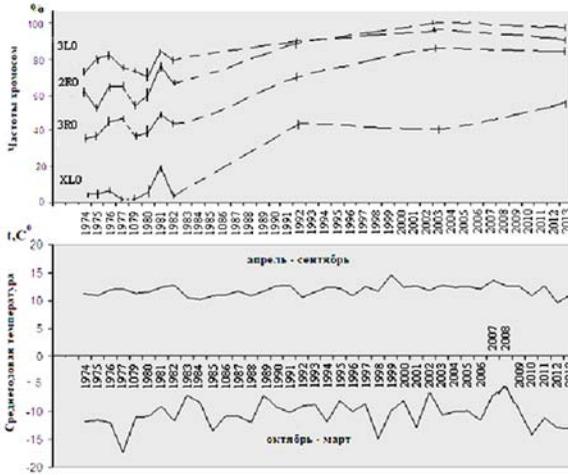


Рис. 5.4. Изменение частот инверсий у *A. messeae* в Томской популяции за 39 лет

Временная устойчивость кариофонда *A. messeae*, существовавшая на фоне сильнейших пространственных градиентов частот отдельных инверсий в 1970-х гг. очевидно, связана с относительной стабильностью климата во времени в этот период при его высокой изменчивости в Евразии в пространстве обширного видового ареала. Вместе с тем нет оснований считать, что эта устойчивость носит статический характер. С 1980-х гг. и к настоящему времени структура видового кариофонда существенно и направленно изменилась в сторону доминирования на большей части ареала инверсионных вариантов, ранее преобладавших в южной и юго-западной частях ареала. Это можно объяснить направленным климатическим сдвигом в сторону потепления Земли в целом, характеризующим последние 25–30 лет. В принципе временные флуктуации частот хромосомных инверсий, могущие наблюдаться в эволюционно значимое время (при направленном изменении климата) в форме временных клин, не будут отличаться от тех, которые мы обнаруживаем в пространстве ареала. Существующие ограничения ареала вида в пространстве, связанные с пороговыми

экстремумами эко-климатических условий, равноценны временному ограничению существования определенных популяций или вида в целом, связанному с аналогичной временной трансформацией климата. Вместе с тем, отличия разных кариотипов носят только физиологический характер и инверсии не имеют внешнего морфологического проявления.

Поскольку отдельные инверсии *A. messeae* представлены в хромосомных наборах различными сочетаниями гомо – и гетерозигот, можно также оценить роль межинверсионных взаимодействий в поддержании гомеостаза. Анализ популяции Томска (центр ареала) в 1975–1981 гг. показал наличие устойчивых во времени двух ассоциативных групп инверсионных генотипов, взаимодействующих по типу притяжения. Между собой эти группы взаимодействуют по типу отталкивания (Новиков, Кабанова, 1979; Стегний, 1983) (рис. 5.5).

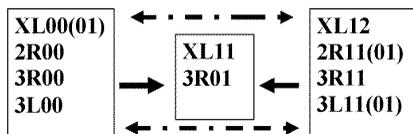


Рис. 5.5. Дифференциация и интеграция взаимодействующих инверсий в кариофонде *A. messeae*

В левой и правой колонках показаны инверсионные генотипы дифференцирующие кариофонд и проявляющие тенденции к его дизрупции. В средней колонке показаны генотипы (XL11 и 3R01) интегрирующие кариофонд и проявляющие тенденции к его объединению. Эти три группы генотипов условно проявляют свойства гомозигот (крайние) и гетерозиготы (средняя) с эффектом сверхдоминирования гетерозигот при стабилизирующем отборе. Важным обстоятельством является то, что генотипы в левой колонке являются эволюционно исходными для вида, а генотипы из правой колонки являются производными, возникшими в результате инверсий.

В средней колонке интегрирующая группа инверсионных генотипов (XL11 и 3R01) является наиболее распространенной по ареалу вида (практически везде), тогда как генотипы из крайних групп имеют более локальное распространение. Эти группы отражают историческую систему формирования инверсионного полиморфизма *A. messeae*, выявленную на основе географического анализа кариофонда. Первичными гомозиготами для вида являются хромосомы, доминирующие на западе ареала и входящие в первую ассоциативную группу. Интересно, что в популяциях, тяготеющих к периферийным зонам ареала (Сыктывкар, Иркутск, Чита, Киев), ассоциативные связи либо исчезают, либо изменяются (Стегний, 1983). Этот феномен был изучен в разных областях ареала *A. messeae* и назван **ассоциативным инверсионным полиморфизмом** (Стегний, 1991). Очевидно, ассоциативные связи между отдельными генотипами представляют собой гибкую систему реагирования на изменение как внутренней генотипической среды, что подтверждается данными по 3- и 4-факторным взаимодействиям, так и внешних условий.

Одним из возможных механизмов ассоциаций является ассортативность скрещивания (Новиков, Кабанова, 1979). Недавно в пользу этой гипотезы в нашей лаборатории показано, что поведенческие реакции комаров *A. messeae* при роении для спаривания (частоты крыловых ударов) имеют различия, ассоциированные с инверсионными вариантами хромосомы 2R (Перевозкин и др., 2012). Не исключается при этом частотно-зависимая селекция (Стегний, 1983).

Возникает вопрос: можно ли связать эффект ассоциаций с событиями, обеспечивающими видовую дивергенцию? По-видимому, нет. Дело в том, что гетерозиготы 3R01 и, в меньшей степени, 3L01, свободно комбинируются с членами каждой ассоциативной группы, полностью нивелируют межгрупповой антагонизм. Гетерозиготы 3R01 отмечены с равновесными частотами почти во всех исследованных популяциях *A. messeae* и являются своеобразными интеграторами видового кариофонда.

В целом генетическая система *A. messeae* представляется высоко стационарной в пространственно-временном аспекте благодаря популяционно-генетическому, а точнее, видовому гомеостазу. Последний – может реализоваться у видов с адаптивным инверсионным полиморфизмом через частотную динамичность инверсий или динамичность ассоциативных связей отдельных инверсий в генокомплексах.

Таким образом, есть серьезные основания считать, что виды с адаптивным инверсионным полиморфизмом консервативны в видообразовательном аспекте. Данные по хромосомным инверсиям, полученные к настоящему времени на разных видах насекомых, показывают, что адаптивный инверсионный полиморфизм имеет важное значение в дифференциации и интеграции видовых кариофондов. Обычно такие виды отличаются широкой эко-климатической пластичностью по сравнению с близкими видами, не имеющими хромосомных инверсий. Пространственно-временная стационарность (динамическая устойчивость) адаптированного инверсионного полиморфизма – свидетельство высокого популяционно-генетического (а точнее видового) гомеостаза и отсутствия тенденций к видообразованию. В заключение следует отметить, что естественный отбор, являясь основой контроля микроэволюционных процессов в условиях относительной стабильности эко-климатических факторов среды, проявляет себя в основном в стабилизирующей или балансирующей форме воздействия на фенотипы. При этом отбор онтогенезов осуществляется на основе механизмов саморегуляции генетического состава видовых популяций.

5.3. Соотношение эволюционных потенций у инверсионно мономорфных и полиморфных видов

В настоящем разделе развивается точка зрения, основные положения которой следующие:

1) в филогенетически близких, адаптивно радирующих видовых комплексах хромосомно мономорфные виды обычно являются начальными, а полиморфные – конечными звеньями;

2) виды с инверсионным полиморфизмом адаптивного ранга (т.е. обеспечивающим широкую эколого-климатическую адаптацию) обладают значительно меньшими потенциями к видообразованию, чем мономорфные узкоадаптированные виды.

Практически в любой близкородственной группе континентальных видов двукрылых насекомых цитогенетики обнаруживают как хромосомно мономорфные, так и полиморфные по инверсиям виды, причем при анализе полиморфизма обычно выявляется его ярко выраженная адаптивная природа. Очевидно, также и правило, что виды с адаптивным инверсионным полиморфизмом превосходят близкородственные мономорфные виды по величине ареалов и эколого-климатической пластичности, занимая обычно территории с контрастными условиями существования.

Комплексе видов-сублингов малярийного комара «*Anopheles maculipennis*». Хромосомный анализ позволил установить филогенетические связи видов, различающихся фиксированными инверсиями. По линейной структуре политенных хромосом *A. artemievi* является гомосеквентным видом с видами *maculipennis* и *melanoon (subalpinus)*. *A. freeborni* по линейной организации политенных хромосом наиболее близок к гомосеквентным видам *A. atroparvus* и *A. labranchiae*. От этих видов *A. freeborni* отличается сложной инверсией по X хромосоме и инверсией в плече 3R хромосомы 3. По хромосоме 2 *A. freeborni* полностью идентичен типу *atroparvus – labranchiae*.

Выявлено две группы гомосеквентных видов (имеющих идентичную структуру дисков политенных хромосом): это *labranchiae – atroparvus* и *melanoon (subalpinus) – maculipennis – artemievi*. Филогенетически исходным в палеарктическом комплексе *maculipennis* является один из видов группы *labranchiae – atroparvus* (Стегний, 1981), возникший от неоарктического вида

A. freeborni с которым по данным межвидовой гибридизации и анализа структуры политенных хромосом наиболее близкое родство. Именно *A. freeborni* представляет собой связующее звено между палеарктической группой *maculipennis* и неарктической (см. рис. 1.5). При этом палеарктический вид *A. beklemishevi* имеет независимое от других палеарктических видов происхождение непосредственно от неарктического вида *A. earlei*, который в свою очередь произошел от другого неарктического вида *A. freeborni*.

Монофилетическое происхождение всей фауны *maculipennis* не вызывает сомнений, и более древней исходной для всего голактического комплекса в соответствии с данными американских учёных (Kitzmilller et al., 1967) является неарктическая группа видов.

Видообразование в Палеарктике осуществлялось по двум филетическим линиям, причем его направление хорошо согласуется с характером современного распространения видов (см. рис. 1.3, 1.5), которое, очевидно, отражает историю проникновения фауны *maculipennis* с запада на восток Палеарктики. *An. messeae*, занимая терминальное положение в филогении палеарктической группы *maculipennis*, обладает наибольшим инверсионным полиморфизмом и эко-климатической пластичностью. Стволовой вид *A. freeborni* (для всей Голарктической фауны) и стволовая группа видов Палеарктики *A. atroparvus* и *A. labranchiae* практически хромосомно мономорфны (*A. atroparvus* имеет незначительный полиморфизм по хромосоме 3L).

Популяционно-цитогенетический анализ позволил выделить: узкоадаптированные виды с малыми ареалами, приуроченные к незначительным территориям – *A. melanoon (subalpinus)* и *A. labranchiae*, виды с большими ареалами, но занимающими какую-либо одну климатическую зону – *A. atroparvus*, *A. maculipennis*, *A. artemievi*, *A. sacharvi*, *A. beklemishevi*, и, наконец, *A. messeae* – вид с гигантским ареалом, охватывающим разнообразные климатические районы Палеарктики, и симпатричный с рядом других видов. Наибольшим инверсионным полиморфизмом отличается *A. messeae*, значительно

слабее полиморфизм у *A. beklemishevi* и *A. atroparvus*, остальные виды практически мономорфны (Стегний, 1976). У недавно обнаруженного нового вида в комплексе «*maculipennis*» *A. artemievi* Gordeev et al., распространенного в предгорьях Тянь-Шаня, не обнаружено инверсионного полиморфизма (рис. 5.6).

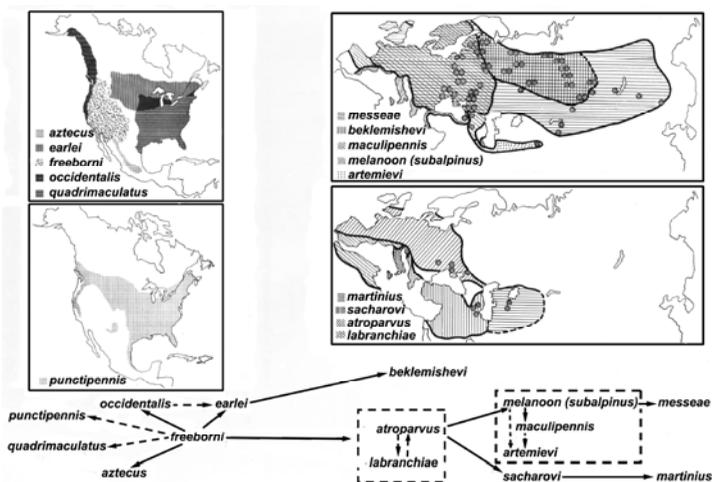


Рис. 5.6. Распространение и филогенетические связи видов комплекса «*Anopheles maculipennis*»

Комплекс малярийных комаров «*Anopheles gambiae*». Этот афро-тропический комплекс включает три широко распространенных и симпатрических вида: *Anopheles gambiae*, *Anopheles coluzzii* и *Anopheles arabiensis*, наиболее важные переносчики малярии человека и два вида с малыми ареалами: *Anopheles merus* и *Anopheles melas*.

Они обитают в солоноватых прибрежных водоёмах восточной и западной Африки. Ещё один вид *Anopheles quadriannulatus* обитает в западной Африке и облигатно зоофилен (рис. 5.7, А). Виды внутри комплекса можно определить на основании десяти фиксированных инверсий.

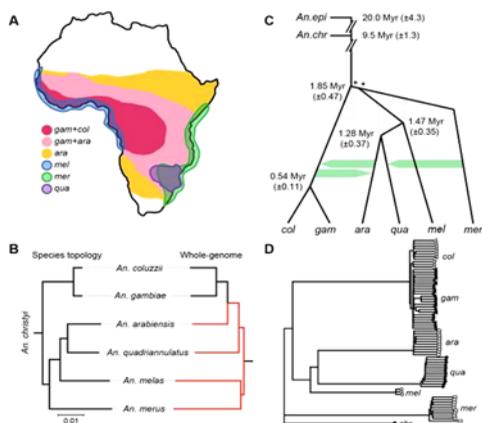


Рис. 5.7. Распределение и филогенетические отношения членов комплекса *An. gambiae* (из: Fontaine et al., 2015). *A* – схематическое географическое распределение *An. gambiae* (gam), ранее *An. gambiae* S form, *An. coluzzii* (col), ранее *An. gambiae* M form, *An. arabiensis* (ara), *An. quadriannulatus* (qua), *An. merus* (mer) и *An. melas* (mel); *B* – топология видов, оцененная по филогенезу максимального правдоподобия X-хромосомы по сравнению с филогенезом ML, оцененной из выравнивания последовательности целых геномов; *C* – схема топологии видов, внедрения *An. christyi* (*An. chr*) и *An. epiroticus* (*An. epi*), показывающая основные события интрогрессии (зеленые стрелки) и приблизительные расхождения и времена интрогрессии; *D* – соседнее дерево объединения, отображающее евклидово расстояние между индивидуумами из популяционных выборок каждого вида, рассчитанное с использованием данных последовательности из X-хромосомы

Филогения комплекса «*Anopheles gambiae*» противоречива. Ещё в 1991 г. в противовес филогенетической схеме М. Колуцци, я предполагал, что видообразование африканских малярийных комаров происходило по сценарию видообразования в палеарктическом комплексе «*Anopheles maculipennis*» (Стегний, 1991) без участия инверсионного полиморфизма, причем филогенетически исходными для комплекса *gambiae* должны быть хромосомно мономорфные *An. merus* или *An. melas*. Это впоследствии было блестяще подтверждено в работе И. Шарахова (2017).

М. Колуцци ошибочно предполагал, что полиморфный широко распространенный вид *An. arabiensis* является филогенетически исходным для всей группы (рис. 5.8).

При этом в его представлении полиморфные инверсии (гомозиготы) и являлись основой появления нового вида *Anopheles quadriannulatus* с фиксацией гомозиготы по X-хромосоме.

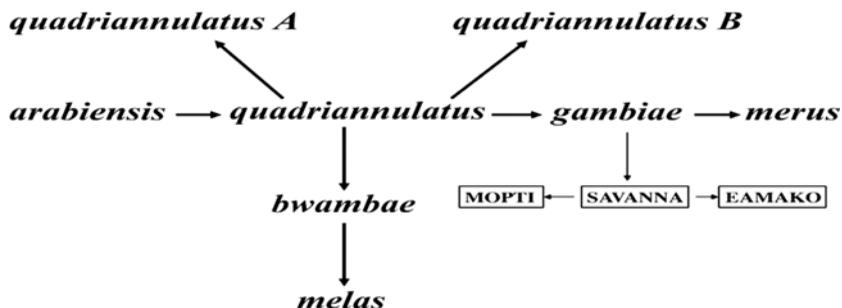


Рис. 5.8. Филогения комплекса «*gambiae*» по М. Колуцци (из: Шарахова, 2017)

Микросателлитный полногеномный анализ (рис. 5.7, B, C, D) выявил мозаичную геномную архитектуру в комплексе, что предполагает интрогрессию различных геномных районов между видами. Проведенное исследование хромосомной (инверсионной) филогении на основе инверсий опровергло основную массу аутосомных топологий и поддержало филогению, основанную на сопоставлении последовательностей X-хромосом. Данные инверсионной филогении о том, что *An. merus* и *An. gambiae* являются видами, эволюционно наиболее близкими к предковому, согласовываются с данными по полногеномному анализу X-сцепленных последовательностей у шести видов. Итоговая схема инверсионной филогении комплекса (Шарахов, 2017) представлена на рис. 5.9 и она противоречит схеме М. Колуцци, существовавшей до сих пор. Оказалось, что *An. merus* (слабый переносчик малярии) наиболее близок к предковому виду комплекса. *An. merus* и *An. gambiae* являются сестринскими таксонами и согласно новой хромосомной филогении, эти два вида обладают наиболее

примитивными кариотипами в исследуемом комплексе. Основной переносчик малярии в Африке *An. gambiae* близок к предковым видам, тогда как кариотипы видов *An. quadriannulatus* А и В, не являющихся переносчиками малярии, произошли от кариотипа *An. gambiae*. *An. quadriannulatus* не включен в цепь передачи малярии, поскольку питается исключительно на животных.

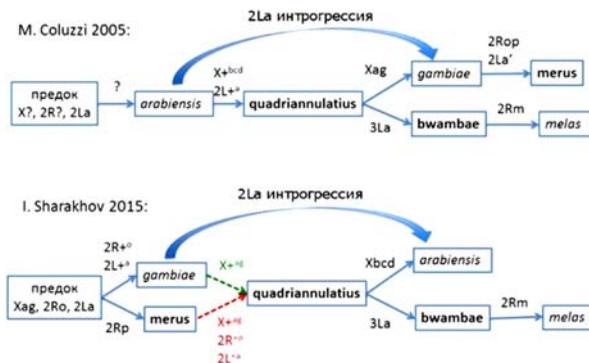


Рис. 5.9. Инверсионная филогения видов комплекса *An. gambiae* (из: Шарахов, 2017)

Таким образом, на основании инверсионного анализа создана принципиально новая филогенетическая схема видов, входящих в комплекс *An. gambiae*. Я считаю, что топология видов, оцененная по филогенезу максимального правдоподобия X-хромосомы (рис. 5.9) демонстрирует, что именно *An. merus* является стволовым видом для комплекса «*gambiae*». Это подтверждает мою точку зрения, что хромосомно полиморфные виды являются инертными в плане видообразования, а хромосомно мономорфные виды, имеющие узкие ареалы (мало специализированные) – «генераторы» образования близкородственной группы видов, в том числе и видов с адаптивным инверсионным полиморфизмом.

Подобную ситуацию мы можем видеть и у ряда хорошо изученных групп *Drosophila*.

Подгруппа «Drosophila melanogaster» включает девять видов *Drosophila*: *D. orena*, *D. erecta*, *D. teissieri*, *D. yakuba*, *D. santomea*, *D. melanogaster*, *D. simulans*, *D. sechellia*, *D. mauritiana*. В свою очередь эти девять видов подгруппы *melanogaster* были сгруппированы в два комплекса: комплекс «*melanogaster*» включающий *D. melanogaster*, *D. simulans*, *D. sechellia*, *D. mauritiana* и комплекс «*yakuba*» включающий *D. orena*, *D. erecta*, *D. teissieri*, *D. yakuba*, *D. santomea*.

В подгруппе *Drosophila melanogaster* стволное положение занимают *D. erecta* – хромосомно мономорфный вид. Производный от него вид *D. orena* также хромосомно мономорфный (эндемик – в горах Камеруна), а производные от *D. erecta* виды *D. teissieri* и особенно *D. yakuba* – хромосомно полиморфные виды.

По второй филетической линии производные от *D. erecta* три вида являются гомосеквентными и хромосомно мономорфными (*D. simulans*, *D. seishelia*, *D. mauritiana*) и только *D. melanogaster* имеет хромосомный полиморфизм, причем этот вид занимает терминальное положение согласно первой схеме (рис. 5.10) хромосомных связей в 1976 г. (Lemeunier, Ashburner), однако в дальнейшем (в 1984 г.) эти авторы ошибочно изменили позицию *D. melanogaster* на стволную. Они (как и М. Колуцци для *An. gambiae*), будучи неodarвинистами, посчитали, что произошла фиксация гомозиготы полиморфной инверсии 3Ra. Эта ошибка в дальнейшем привела к серии противоречивых реконструкций филогенеза данной филетической линии и особенно это проявилось при изучении ретротранспозона *МДГ4*, когда новый «активный» вариант был выявлен только у *D. melanogaster* тогда как древний «неактивный» – был найден у всех членов этой филетической линии.

Проведенное нами изучение взаиморасположения первично политенных хромосом в трофоцитах яичников у видов подгруппы *melanogaster* подтвердило именно терминальное положение вида *D. melanogaster* (Стегний, 2019).

Стволовым видом для этой филетической линии была *D. simulans*, что подтверждается её наибольшим генетическим сходством

с *D. erecta*, которая является стволовым видом для всей подгруппы «*melanogaster*» (рис. 5.11).

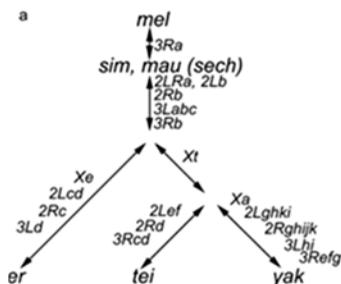


Рис. 5.10. Схема филогенетических отношений видов подгруппы *melanogaster* на основании фиксированных хромосомных инверсий

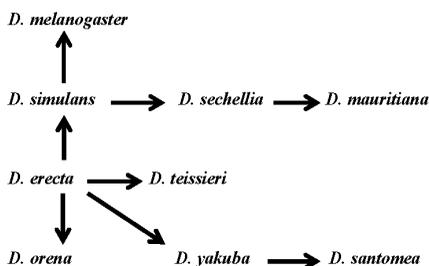


Рис. 5.11. Схема филогенетических связей видов подгруппы *melanogaster* на основе комплексных данных (из: Стегний, 2019)

Группа «*Drosophila virilis*». В подгруппе *virilis* филогенетически исходные виды *D. virilis*, *D. konekoi*, *D. novamexicana* и *D. ezoana* хромосомно мономорфны, в то время как более молодые виды *D. americana americana*, *D. a. texana*, *D. laticola* и особенно *D. montana* отличаются инверсионным полиморфизмом.

В обширной подгруппе *repleta* хромосомно мономорфными также являются стволовые виды: *D. peninsularis* (подгруппа *mercatorum*); *D. mulleri*, *D. aldrichi*, *D. wheeleri* (подгруппа *mulleri*); *D. fasciola*, *D. coroica* (подгруппа *fasciola*). Производные от этих видов – соответственно *D. paranaensis*, *D. mercatorum*, *D. pachuca*, *D. desertorum*,

D. pictilis, *D. maju* – имеют в своих кариофондах полиморфные инверсии. Аналогичные закономерности характерны и для гавайских дрозофил (Carson, 1992). Несколько близкородственных групп выделено среди них на основании хромосомного анализа политенных хромосом. Это группы «grimshawi», «glabriapex», «adiastola». И во всех изученных группах стволовые позиции занимают хромосомно мономорфные (чаще гомосеквентные) виды, а виды, имеющие инверсионный полиморфизм являются производными от них и обычно занимают терминальные позиции (рис. 5.12).

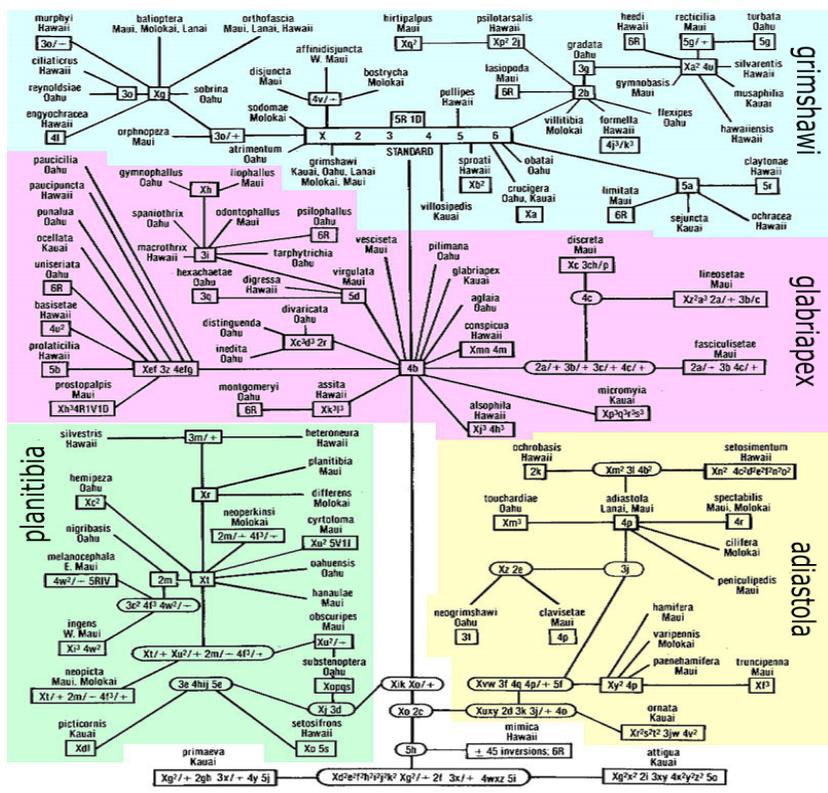


Рис. 5.12. Инверсионные отношения гавайских дрозофил

Таким образом, исследование некоторых видовых комплексов двукрылых показывает, что в центральной (стволовой) части филогенетических древ находятся хромосомно мономорфные (часто гомосеквентные) виды, и это является серьезным аргументом против участия полиморфных инверсий в видообразовательных событиях. Детальный анализ точек инверсионных разрывов демонстрирует, что в подавляющем большинстве случаев локализация фиксированных (межвидовых) и флуктуирующих (внутривидовых) инверсий не совпадает.

В палеарктическом комплексе *Anopheles maculipennis* отмечено 9 фиксированных и около 30 флуктуирующих инверсий, причем все они уникальны по локализации, хотя отдельные точки хромосомных разрывов в ряде случаев исключительно близки (Стегний, 1976). В *virilis* – группе рода *Drosophila* среди 43 фиксированных и 49 флуктуирующих только одна инверсия (2f), отмеченная в гетерозиготе у *D. ezoana*, зафиксирована у *D. montana*.

В группе *repleta* рода *Drosophila* (99 фиксированных и 45 флуктуирующих инверсий) имеются лишь 3 полиморфные инверсии, зафиксированные у производных видов. Эти данные свидетельствуют против закономерной фиксации полиморфных инверсий предкового вида у производных видов.

Учебное издание

Владимир Николаевич СТЕГНИЙ

ЭВОЛЮЦИОННАЯ ГЕНЕТИКА

Учебно-методическое пособие

Часть 1

Издание подготовлено в авторской редакции

Оригинал-макет А.А. Цыганковой

Дизайн обложки Л.Д. Кривцовой

Подписано к печати 31.05.2022 г. Формат 60×84¹/₁₆.

Бумага для офисной техники. Гарнитура Times.

Печ. л. 7,3. Усл. печ. л. 6,8.

Тираж 500 экз. Заказ № 5059.

Отпечатано на оборудовании

Издательства Томского государственного университета

634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

Тел. 8+(382-2)–52-98-49

Сайт: <http://publish.tsu.ru>

E-mail: rio.tsu@mail.ru