ГЕНЕТИКА. 2004. том 40. № 9, с. 1157-1172

ОБЗОРНЫЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 575

ОТ ГЕНЕТИКИ ВНУТРИВИДОВЫХ ОТЛИЧИЙ К ГЕНЕТИКЕ ВНУТРИВИДОВОГО СХОДСТВА

© 2004 г. Б. Ф. Чадов, Е. В. Чадова, С. А. Копыл, Е. В. Артемова, Е. А. Хоцкина, Н. Б. Федорова

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск 630090; e-mail: chadov@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 16.10.2003 г.

Современная генетика, руководствуясь менделевским подходом к изучению наследственности, описывает наследование признаков категории "внутривидовое различие". Другая обширная категория признаков - "внутривидовое сходство" - остается недоступной для исследования. Часть генома, ответственная за внутривидовое сходство, рассмотрена как "инвариантная" и "регуляторная". Сформулирован подход и приведены результаты исследования инвариантной части генома *Drosophila melanogaster* средствами прямой генетики. Мутации генов этой части генома по своему проявлению не похожи на мутации менделевских генов. Сделан вывод о многокопийности генов и их функциональной гаплоидии в диплоидном геноме. Глубокие нарушения развития, появляющиеся у потомков мутантных родителей, позволяют считать мутировавшие гены генами, управляющими онтогенезом. Представлена гипотеза об элементарном событии онтогенеза и приведена общая схема онтогенеза. Сформулировано представление о двух типах генного аллелизма (цис- и транс-аллелизм). Предложенный подход позволяет, скрещивая особей одного вида, изучать генетический материал, ответственный за формирование признаков внутривидового сходства разных таксономических уровней.

Современная генетика, в соответствии с замыслом ее основателя Грегора Иоганна Менделя, является наукой о признаках живых организмов и обусловливающих их факторах. "Наследственные факторы" (по современной терминологии: гены, участки ДНК) - прерогатива генетики, что же касается "признаков" - они предмет и генетики, и биологии в целом. Важно знать, какой смысл вкладывают обе дисциплины, занимающиеся изучением живого, в понятие "признак" и о каком сотрудничестве генетики и биологии на поприще изучения признаков может идти речь.

"Признак - все то, в чем предметы, явления сходны друг с другом или в чем они отличаются друг от друга; показатель, сторона предмета или явления, по которой можно узнать, определить предмет или явление" - так определяет признак формальная логика [1]. Признаки, присущие только данному предмету, называются отличительными, а присущие многим предметам - общими или неотличительными [1]. Применительно к биологическим объектам особи одного вида обладают и общими признаками, и отличительными. Общие признаки составляют "внутривидовое сходство", а отличительные - "внутривидовое отличие (= внутривидовые отличия)".

Слова "сходство" и "отличие" в категориях "внутривидовое сходство" и "внутривидовое отличие" - антонимы. В организме, однако, признаки обеих категорий не исключают, а дополняют друг друга, воссоздавая облик вида целиком. Признаки категории "внутривидовое сходство" не следует путать просто со сходством по признаку. К примеру, два растения гороха с горошинами желтого цвета сходны по признаку окраски горошины, но это сходство - сходство по признаку категории "внутривидовое отличие". В представительной выборке растений вида *Pisum sativum* найдутся растения с горошинами и других цветов. Биологическое различие между двумя категориями признаков велико. Если внутривидовые различия не мешают особям скрещиваться и иметь плодовитое потомство, то различия по признакам внутривидового сходства уже являются для этого непреодолимым барьером.

Признаки внутривидового отличия делятся на наследуемые и ненаследуемые. Структура категории "внутривидовое сходство" более сложная. В нее входят наследуемые признаки всех таксономических рангов, начиная с вида и выше. К примеру, для *Pisum sativum* L., с которым начал экспериментировать Мендель, в категорию "внутривидовое сходство" войдут: 1) признаки, характеризующие все живое (обмен веществ и энергии с косной материей, существование в двух видах - живом и мертвом, способность к размножению и т.д.); 2) признаки растительного царства (например, фотосинтез); 3) признаки семейства бобовых (клубеньки); и, наконец, 4) признаки самого вида - гороха посев-

ного, отличающие его от других видов семейства бобовых.

Для изучения наследственности Мендель предложил следить за наследованием признаков только категории внутривидового различия и только хорошо наследуемых. За пределами менделевского анализа остались ненаследуемые (индивидуальные) признаки из категории внутривидовых отличий и вся категория признаков внутривидового сходства. После вторичного открытия законов Менделя возникла полемика об универсальности его законов. Часть биологов, положительно оценивая метод Менделя, отрицала приложимость его законов к наследственности в ее полном объеме, включающем не только альтернативные признаки внутривидового различия, но и все прочие [2]. К.А. Тимирязев, к примеру, насчитывал 18 типов признаков, из которых по Менделю, как он считал, наследовался только один тип [3]. Ю.А. Филипченко полагал, что макроэволюция не может идти на основе менделирующих признаков, для нее важны биологические признаки, не подчиняющиеся менделевскому наследованию [4, 5]. Количественные признаки, по мнению ДеФриза, находятся вне компетенции менделевского метода (цит. по [6]). В ответ на утверждения об универсальности менделевской модели наследственности совершенно справедливо ставились вопросы о генетической причине существования бесчисленного количества безальтернативных признаков, о причинах своеобразного наследования пола и т.д.

Рациональное зерно этих сомнений современной генетике не удалось сохранить. В генетической литературе стало правилом или избегать биологической трактовки понятия "признак", или односторонне трактовать признак только как отличие, создавая видимость полноты менделевского подхода к исследованию признаков. Развитие генетики изобилует попытками найти решение биологических проблем без учета того, что большая группа биологических признаков еще не попала в генетический анализ и что их генетика может оказаться отличной от традиционной генетики, построенной на признаках внутривидового различия. Подход к проблеме "ген-признак" в общем такой: любой признак - сложный; он образуется в результате действия множества генов; среди них есть гены главного действия (лимитирующие) и гены-модификаторы [7]. В этом подходе не предусматривается качественного различия признаков, причины неменделевского наследования видятся только в числе генов и формах их взаимодействия. При этом имеются в виду гены одного и того же сорта: менделевские, т.е. обладающие свойствами, выявляемыми в менделевском анализе. Считается, что случаи неменделевского наследования получат объяснение по мере углубления знания о способах реализации гена в признак [2]. При этом, опять-таки, существование никаких других генов, кроме менделевских, не предполагается. Если для первых генетиков, разрабатывавших метод слежения за наследованием, было естественным не задаваться проблемой внутривидового сходства, то для генетической теории конца XX в., провозглашающей свою универсальность, обойти эту проблему уже нельзя. Надо сказать, что результаты полного секвенирования геномов прямо ставят генетиков перед вопросом, не связано ли незнание функции подавляющей массы генетического материала генома с тем, что менделевский метод и развившаяся на его основе генетика не смогли сделать доступными для исследования гены некоторых сугубо важных категорий.

С позиции сегодняшнего генетического знания, включая результаты исследования, которые будут излагаться ниже, можно дать такой ответ на вопрос об универсальности менделевских законов: при использовании признаков внутривидового отличия были вскрыты *общие закономерности наследования признака вместе с частными, присущими только признакам внутривидового отличия.* Задача современной генетики отчасти состоит в том, чтобы четко определить, какие из закономерностей - общие, а какие - частные, и конечно - в том, чтобы найти генетическую основу признаков внутривидового сходства. Следует ясно представлять себе при этом, что старая методология, создававшаяся для работы с внутривидовыми отличиями, здесь не поможет.

Существуют два генетических поля для решения этой задачи. Первое - геномный текст. В нем представлены все гены. Важно выйти на функцию каждого из генов [8]. Второе поле - это признаки особи. Как было показано выше, каждая особь представляет собой набор признаков всех таксономических уровней. В любом скрещивании все признаки передаются потомству. Проблема в том, что для генов, обусловливающих признаки внутривидового отличия, Менделем разработан алгоритм слежения, а для генов, обусловливающих признаки внутривидового сходства, такой алгоритм предстоит создать.

ИНВАРИАНТНАЯ ЧАСТЬ ГЕНОМА И РАЗРАБОТКА МЕТОДА УСЛОВНЫХ ЛЕТАЛЕЙ

Существование двух категорий признаков ставит вопрос о генетической основе этого разделения. На современном этапе развития генетики нет сомнения в том, что признаки и той, и другой категории обусловлены генами, что гены расположены в хромосомах, хромосомы распределяются в мейозе по правилам Менделя, а каждая диплоидная особь получает от родителя по гаплоидному набору хромосом. И в то же время по ка-

ким-то причинам по одним признакам существует разнообразие, а по другим — единообразие. На основании единообразия, или типологического сходства, построена вся биологическая таксономия. Генетическое объяснение разнообразия-существование гена в разных вариантах, аллелях. Самым простым объяснением единообразия было бы предположение об отсутствии аллелей по генам - генетический мономорфизм. Поразительное фенотипическое сходство однояйцовых близнецов, как известно, - результат идентичности их генотипов.

Исследование белкового полиморфизма в природных популяциях выявило существование мономорфизма по ряду белков в весьма представительных выборках [9-11]. Находки сочетались с фактами отсутствия динамики в аллельном составе популяций за большие отрезки времени [12-15]. Обе группы данных привели к отрицанию ведущей роли аллельного полиморфизма в эволюционных преобразованиях [16, 17]. Ю.П. Алтуховым была высказана гипотеза о существовании в геноме инвариантной части и первостепенной ее роли в определении межвидовых различий. На основании результатов многолетних исследований в области сравнительной генетики популяций автор еще в 1970-х годах пришел к выводу, что "одно из важнейших свойств эукариотического генома - двойственность его структурно-функциональной организации, находящая прямое отражение в существовании двух реальных явлений: полиморфизма и мономорфизма" [16, 17]. Хотя идея о двойственности структурно-функциональной организации генов или признаков организма, по свидетельству самого автора, высказывалась и ранее, например ДеФризом, Гольдшмидтом, Ушаковым (цит. по [16]), только обнаружение многочисленных случаев белкового мономорфизма позволило впервые серьезно поставить вопрос о существовании в геноме инвариантной части. Явление генетического мономорфизма вида и двойственность структурной организации эукариотического генома удается обнаружить в настоящее время и непосредственно на уровне ДНК [18]. Следует отметить, однако, что для широкой генетической аудитории полиморфизм остается и по сию пору свойством каждого гена.

Тезис о существовании инвариантной части видового генома, с генетической точки зрения, означает следующее. У особей, составляющих вид, гены инвариантной части должны находиться только в гомозиготном состоянии. Если в результате мутации возникнет вариант, он должен погибнуть сразу же по возникновении, т.е. в гетерозиготе. Каждая мутация по генам инвариантной части генома должна представлять собой доминантную леталь.

Гибель мутации искомого класса еще в гетерозиготе означает, что путь к изменению гена закрыт. С общебиологических позиций допущение неизменяемости этой части генома равносильно запрету на эволюцию. Поэтому была сделана попытка "изобрести" форму, в которой гибель в гетерозиготе сочеталась бы с возможностью изменения гена. Было предположено, что мутация в генах такого сорта появляется на свет сразу в гомозиготе. Гомозиготное состояние "спасительно" для мутации, гетерозиготное - гибельно. Мутация должна вести себя как условная доминантная леталь: быть леталью в гетерозиготе и не быть леталью в гомозиготе. Предполагаемые мутации с парадоксальными свойствами назвали *факультативными доминантными леталями* [19].

Следовало сначала получить мутантных особей, гомозиготных по мутации (поэтому жизнеспособных), а потом испытать мутации на летальность в гетерозиготе. В случае успеха можно было бы получить коллекцию доминантных летальных мутаций для последующего изучения, как это делается в генетике для всех прочих мутаций. Дрозофила с ее гетерогаметным определением пола "позволяла" осуществить указанную процедуру в отношении мутаций в Х-хромосоме. Условные летальные мутации известны у дрозофилы и некоторых других организмов, однако "условиями" являются внешние факторы [20]. В нашем случае речь шла об условиях генетического плана, генетической среде. В 1999 г. был разработан способ получения условных летальных мутаций в Х-хромосоме дрозофилы **[21,** 22], затем - в аутосоме 2 [23]. В самое последнее время добавился еще один способ (Чадов, Хоцкина, неопубликованные данные). Поскольку все они объединены общим принципом, их можно обобщенно назвать "методом условных леталей".

ТРИ ПРОТОКОЛА ПОЛУЧЕНИЯ УСЛОВНЫХ ЛЕТАЛЕЙ У *D. melanogaster*. ОТЛИЧИЕ МЕТОДА УСЛОВНЫХ ЛЕТАЛЕЙ ОТ КЛАССИЧЕСКОГО ПОИСКА МУТАЦИЙ

Протокол 1. Самцов дрозофилы облучают лучами и скрещивают с самками, содержащими сцепленные Х-хромосомы *(attached-X)* (рис. 1). Сыновья из этого скрещивания содержат облученную Х-хромосому и гаплоидный набор облученных аутосом. Каждого из сыновей индивидуально скрещивают с самками линии *yellow*. Содержащим мутацию в Х-хромосоме считается самец, не давший в потомстве дочерей. Для сохранения мутации самца скрещивают с самками, содержащими или сцепленные, или инвертированные Х-хромосомы [21, 22].

Наличие мутации в Х-хромосоме самцового генома не приводит к гибели, но мутация стано-

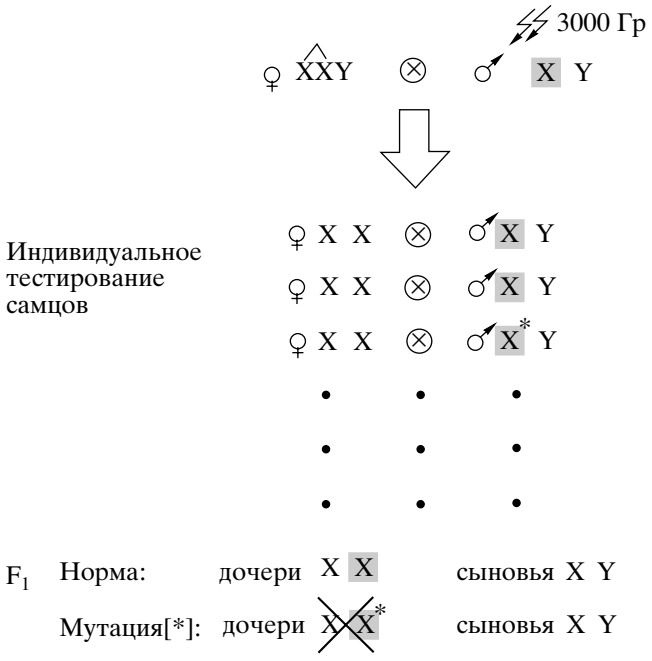

Рис. 1. Обнаружение условных доминантных леталей в Х-хромосоме *D. melanogaster*. Облученных γ-лучами самцов дрозофилы скрестили с самками, содержащими сцепленные Х-хромосомы. Сыновей из потомства индивидуально скрестили с самками *yellow*. Сыновья, получившие Х-хромосому с доминантной леталью, не давали дочерей в своем потомстве. Облученные Х-хромосомы представлены в заштрихованной рамке. Звездочкой обозначена Х-хромосома, содержащая вновь образованную леталь.

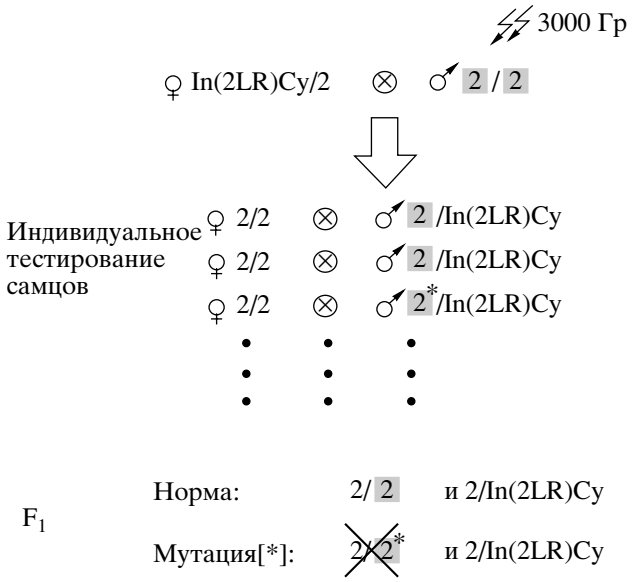

Рис. 2. Обнаружение условных доминантных леталей в аутосоме 2 *D. melanogaster*. Облученных γ-лучами самцов дрозофилы скрестили с самками, содержащими комплексную инверсию и доминантный маркер *Curly* в одной из аутосом 2. Сыновей, содержащих эту аутосому вместе с облученной аутосомой 2 (в заштрихованной рамке), индивидуально скрестили с самками *yellow*. Сыновья, получившие аутосому 2 с доминантной леталью, давали только потомков *Curly*. Звездочкой обозначена хромосома 2, содержащая вновь образованную леталь.

вится леталью с доминантным проявлением, если она оказывается в геноме самки.

Протокол 2. Самцов дрозофилы облучают γ-лучами и скрещивают с самками, содержащими инверсию *Curly* в аутосоме 2 (рис. 2). Сыновей из этого скрещивания, содержащих облученную аутосому 2 и аутосому *Curly*, индивидуально скрещивают с самками линии *yellow*. Самец, не давший в скрещивании дочерей и сыновей нормального фенотипа (без *Curly*), содержит мутацию в аутосоме 2 [23].

Мутация в аутосоме 2 самца ведет себя двояко: в скрещивании самца с самками *yellow* это – доминантная леталь, а в скрещивании с самками *Curly* – не леталь.

Протокол 3. Классическим методом Меллер-5 получают у дрозофилы рецессивные летальные мутации в Х-хромосоме. Летали поддерживаются скрещиванием самок *In(1)Muller-5/леталь* с самцами *In(1)Muller-5*. При скрещивании самок с самцами другой линии оказывается, что часть леталей перестает быть леталями. Возникают нормальные самцы. Возможно образование гомозиготных самок с прежней "летальной" Х-хромосомой (Чадов, Хоцкина, неопубликованные данные).

Мутация проявляет себя как леталь только в том случае, когда гетерозигота по летали скрещивается с самцом с инверсией *In(1)Muller-5*. В скрещивании с самцом без инверсии ее летальное действие исчезает.

Общий принцип выделения мутаций такой: летальное действие в одном генотипе, отсутствие летального действия – в другом. По протоколу 1 летальное действие мутации снимается нахождением мутации в геноме самца. В геноме самки оно проявляется. По протоколу 2 фактором, спасающим от летального действия мутации в аутосоме 2, является наличие одноименной инвертированной аутосомы *Curly*. Без такой аутосомы погибают и мутантные дочери, и мутантные сыновья. По протоколу 3 картина обратная: летальное действие мутации в Х-хромосоме потомка обусловлено наличием инвертированной Х-хромосомы в геноме отца.

Классический метод выделения мутаций базируется на ином принципе: мутация должна проявляться стабильно у любой особи данного вида. Ни одна классическая процедура выделения мутаций не предусматривает проверки их экспрессии. Именно стабильная экспрессия делает целесообразным создание коллекции мутаций для последующего их использования в скрещиваниях с раз-

Таблица 1. Влияние Y-хромосомы на летальное действие мутации, полученной сыном от отца [22]

Номер культуры самца	Скрещ. самка *C(1)ywf/Yx самец* +		Скрещ. самка *C(1)y/0* x самец +	
	Всего потомков	Доля самцов XY в потомстве	Всего потомков	Доля самцов X0 в потомстве
1	51	0.35	131	0.02
2	42	0.60	118	0.05
3	33	0.39	90	0.05
4	85	0.38	137	0.00
5	8	0.25	97	0.12
6	133	0.50	37	0.03
7	37	0.57	142	0.12
8	19	0.47	123	0.16
9	199	0.55	123	0.05
10	30	0.40	107	0.14
11	152	0.51	95	0.13
13	61	0.49	54	0.09
15	82	0.50	70	0.20

ными представителями данного вида. Мутации генов инвариантной части генома, уже по методике их выделения, должны выглядеть необычно: их экспрессия принимает крайние значения 0 и 1 в разных генотипических условиях.

ОСОБЕННОСТИ УСТРОЙСТВА И ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕНОВ ИНВАРИАНТНОЙ ЧАСТИ ГЕНОМА

По всем трем протоколам у *D. melanogaster* получено около сотни мутаций. Наиболее полно изучены мутации в Х-хромосоме, полученные по протоколу 1. Мутации отличались от обычных мутаций комплексом свойств: 1) резким изменением пенетрантности у гибридов от скрещивания с разными линиями; 2) неопределенностью отношения мутантного аллеля к нормальному; 3) несовпадающими формами проявления в соматической и генеративной тканях; 4) зависимостью проявления от пола родителя - донора мутации; 5) массовым образованием морфозов; 6) частыми реверсиями мутаций к норме [24, 25]. Ниже будут рассмотрены те особенности, которые наиболее ясно указывают на специфику устройства и функции самих генов, подвергнувшихся мутационному изменению.

1. *В гаплоидном геноме содержится несколько копий гена (цис-аллели), из которых у конкретной особи в активном состоянии находится одна копия.* Мутации в Х-хромосоме, полученные по протоколу 1, сохраняются двумя способами. По первому - мутантные самцы дикого фенотипа скрещиваются с самками *C(1)DX, y w f/ Y,* содержащими сцепленные Х-хромосомы. При этом способе поддержания мутации сыновья получают мутантную Х-хромосому от отца. По второму способу - мутантная Х-хромосома содержится у самки в гетерозиготе с инвертированной хромосомой *Muller-5.* Самку скрещивают с самцами, содержащими либо мутантную Х-хромосому, либо инвертированную. При этом способе поддержания мутации сыновья получают мутантную Х-хромосому от матери.

Мутация проявляет себя по-разному, в зависимости от того, получена она от отца или от матери. Если сын получил мутантную Х-хромосому от отца, он жизнеспособен при наличии Y-хромосомы и нежизнеспособен при ее отсутствии (табл. 1). Если сын получил ту же мутацию (мутантную Х-хромосому) от матери, он жизнеспособен и при наличии, и при отсутствии Y-хромосомы (табл. 2).

Разную зависимость от Y-хромосомы можно объяснить тем, что в геноме наряду с мутировавшим геном существуют его копии (или аллели), способные выполнять ту же функцию. Из всех аллелей работает один. В конкретной ситуации один из аллелей мутантный, остальные нормальные. У самца, получившего мутацию от матери, работает не мутантный, а нормальный аллель, поэтому для него безразлично, есть или нет в его геноме Y-хромосома. Как известно, самец с нормальным генотипом жизнеспособен и в отсутствие Y-хромосомы [26]. На рис. 3, иллюстрирующим особенности строения регуляторного гена по сравнению со структурным, регуляторный ген изображен состоящим из трех цис-аллелей. Активен в конкретном геноме только один из них.

Методика отбора мутаций основана на том. что повреждение гена является критическим да-

Таблица 2. Влияние Y-хромосомы на летальное действие мутации, полученной сыном от матери* [22]

Номер культуры самца	Скрещивание In*(1)Muller-5, w^a B/+ x y*		Скрещивание *In(1)Muller-5,* w^a B/+ x *C(XY),yB/0*	
	Всего потомков	Доля самцов XY, + в потомстве	Всего потомков	Доля самцов X0, + в потомстве
2	317	0.10	103	0.13
3	122	0.19	15	0.13
5	242	0.22	122	0.26
6	501	0.15	156	0.19
7	377	0.18	117	0.33
8	363	0.25	192	0.30
9	250	0.12	139	0.10
10	194	0.23	182	0.25
11	291	0.22	170	0.29
29	285	0.21	307	0.11
30	378	0.15	165	0.19
31	460	0.17	121	0.21
32	226	0.19	89	0.21
33	162	0.14	205	0.22
34	264	0.10	193	0.01
35	444	0.08	184	0.10
36	481	0.21	221	0.28
38	504	0.24	138	0.24
41	359	0.23	227	0.39

* Мутация содержится в хромосоме "+".

же в гетерозиготном состоянии. Спасающим фактором является то, что в тех генотипах, в которых аллель оказывается в процессе выделения, ему "положено быть" неактивным. Работает его цис-аллель. Мутация сохраняется только потому, что она произошла в неработающем аллеле. Разработанный метод можно назвать получением мутаций в "спящих" генах, т.е. в аллелях, не работающих в онтогенезе конкретной особи. По данным опыта, генетическими факторами, ответственными за включение одного цис-аллеля и выключение другого, кроме уже рассмотренной зависимости от происхождения (матро- и патроклинность) мутации, являются: 1) пол особи, 2) наличие хромосомнойперестройки(инверсии,транслокации), 3) генотип партнера в скрещивании [19]. Наличие факторов, осуществляющих включение-выключение мутантных генов, позволяет отнести гены к категории регуляторных [27]. В подразделе 4, посвященном описанию морфозов, будет показано, как сами гены, вызывая изменение хода онтогенеза, выполняют регуляторную функцию.

2. *Гомологичные гены, находящиеся в разных гомологах (транс-положение), работают "в одиночку", по принципу аллельного исключения.* Правилом работы аллелей структурного гена является "работа вдвоем". Активность обоих аллелей структурного гена особенно показательна на электрофореграммах его белковых продуктов. На рис. 3 оба аллеля структурного гена изображены активными. Однако из двух регуляторных генов активным изображен регуляторный ген только в одном из гомологов. При наличии структурной диплоидии по структурному и регуляторному генам последний находится в состоянии функциональной гаплоидии.

Вывод об аллельном исключении регуляторного гена в оппозитном гомологе [23] следовал из фактов исключительно доминантного проявления мутаций в гетерозиготе. В скрещивании мутантных самцов, содержащих мутацию в Х-хромосоме, с самками *yellow* погибали дочери (доминантное действие). В тех случаях, в которых жизнеспособность самок с мутацией удавалось сохранить, у гетерозигот происходило нарушение мейоза (потеря хромосом). Это нарушение также носило доминантный характер, поскольку имело место у гетерозиготы. В потомстве гетерозигот по мутации возникали уродства (морфозы) (подраздел 4). И это проявление мутаций имело доминантный характер.

В некоторых случаях полученные мутации в гетерозиготе не проявляются. Это состояние, однако, назвать непроявлением по рецессивному типу нельзя. К примеру, мутации в Х-хромосоме, выделенные по протоколу 3, в классической генетике называются рецессивными леталями: они проявляются как летали у самца с одной Х-хромосомой и не проявляются у самки, содержащей кроме мутантной и немутантную Х-хромосому. Для выделенных мутаций, однако, оказалось, что непроявление мутации в гетерозиготе обусловлено не подавлением летального действия нормальным аллелем, а тем, что полученные мутации не являются леталями у самки. Самки, гомозиготные по этим мутациям, жизнеспособны. Можно заключить поэтому, что мутации на самом деле являются доминантными леталями с проявлением только у особей мужского пола.

Мутации в аутосоме 2, выделенные по протоколу 3, проявляют себя как доминантные летали, если мутантного самца скрещивать с самкой *yellow*. В обратном скрещивании (мутантная самка х х самец *yellow)* они уже не проявляют себя как летали. Как видим, наличие летальности (доминантное проявление мутации) и отсутствие летальности ("рецессивное" проявление) зависят не от оппозитной гомологичной хромосомы 2 из линии *yellow*. Получается, что анализируемые гены не взаимодействуют с геном в другой гомологичной хромосоме. Экспрессия этих генов организована по принципу исключения: активность гена в одном гомологе означает отсутствие активности в другом. В результате проявление любого из гомологичных генов выглядит не иначе как доминантное.

Летальные мутации в аутосоме 2, выделенные по протоколу 2, находятся у гетерозигот (самок и самцов), содержащих мутантную аутосому 2 и инвертированную аутосому *In(2LR), CyO*. Носители мутации жизнеспособны не потому, что мутация является рецессивной, а потому, что в генотипе с инверсией *In(2LR), CyO* гену, в котором произошла мутация, "предписано" быть неактивным. Взаимоисключающая активность двух регуляторных генов, расположенных напротив друг друга в паре гомологичных хромосом, дает гетерозиготе по регуляторному гену теоретическую возможность иметь два разных фенотипических проявления.

Работа по принципу аллельного исключения для регуляторного гена, выполняющего сигнальную функцию, имеет сакые серьезные последствия. Мутантное повреждение гена, оказывающегося в состоянии функциональной гаплоидии, означает гибель особи. Мутация не может сохраниться в гетерозиготе, как это случается с мутациями структурных генов. В результате в популяции возникает мономорфизм по регуляторным генам. Так мы приходим к тезису, с которого начали работу по поиску мутаций.

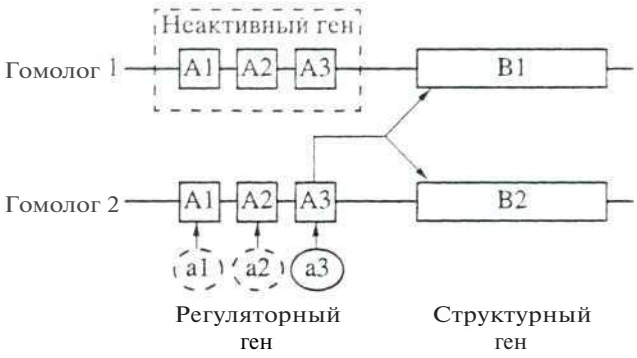

Рис. 3. Особенности устройства структурного и регуляторного генов. В диплоидном геноме структурный ген представлен двумя аллелями - B1 и B2, расположенными в гомологичных хромосомах (гомолога 1 и 2) (транс-аллели). При активировании структурного гена в активное состояние приходят оба аллеля. Регуляторный ген представлен кассетой из трех аллелей - A1, A2 и A3 (цис-аллели). Каждый из аллелей активируется своим транскрипционным фактором: соответственно a1, a2 и a3. Активация любого из трех аллелей приводит к одному и тому же результату - активации структурного гена B. Особенностью регуляторного гена является его активность только в одном из гомологов. В гомологе 1 регуляторный ген выключен: не работает ни один аллель. В гомологе 2 под действием транскрипционного фактора a3 активируется аллель A3, который в свою очередь активирует оба аллеля структурного гена (B1 и B2).

Чего мы не могли предполагать в начале работы, но обнаружили в процессе исследования - это то, что мономорфизм гена на диплоидном уровне сочетается с его полиморфизмом на гаплоидном уровне. Существование кассет цис-аллелей в гаплоидном наборе - это и есть полиморфизм на гаплоидном уровне. Существование цис-аллелей и неактивное состояние большинства из них в течение всего онтогенеза особи позволяют получать и сохранять мутации в этих генах. Большая группа генов становится доступной для исследования гибридологическим путем.

3. *Мутация регуляторного гена в процессе индивидуального развития дает несколько фенотипических проявлений.* Два аллеля структурного гена работают, как правило, в паре: либо они оба активны, либо оба неактивны. В случае активности имеют место три формы совместного проявления: рецессивное, доминантное или полудоминантное. Каким бы оно не оказалось, важно, что для пары аллелей структурного гена существует только одна конкретная (одна из трех) форма проявления. Для мутаций, обнаруженных в опыте, существует другое правило: они имеют несколько проявлений. Потомство одной брачной пары (самка - гетерозигота по мутации в Х-хромосоме, скрещенная с самцом) состоит из: 1) жиз-

неспособных дочерей и сыновей; 2) летальных зигот, гибнущих на эмбриональной стадии (белые и коричневые яйца) и 3) потомков с уродствами (морфозами). В каждый из классов попадают потомки любых генотипов данного скрещивания. Соотношения между тремя классами потомков - разные для разных мутаций. Доля морфозов небольшая: от нескольких процентов до нескольких десятков процентов. Все остальное - летальные и благополучные исходы.

Можно полагать, что мы имеем дело с индивидуальной изменчивостью, присущей всем организмам. Однако наличие мутации в регуляторном гене делает эту изменчивость ярковыраженной: резко возрастает доля зигот, гибнущих на ранних стадиях развития. Число уродств достигает такой величины, что их нельзя не заметить даже в небольшом по численности потомстве. То, что в генетической работе с обычными мутациями проявляется как фон (несколько процентов доминантных леталей, отдельные случаи уродств в потомстве), в работе с мутациями регуляторных генов проявляется в яркой форме.

4. *Ген работает в одной клетке, а его продукт - в другой клетке (материнский и отцовский эффекты образования морфозов).* Характерным свойством мутаций, о котором было уже упомянуто, является образование морфозов. Они представляют собой разной степени выраженности нарушения развития, часто не мешающие мухам вылупиться из куколки, спариться и в отдельных случаях даже дать потомство. Появление нарушений развития в потомстве описано у особей, подвергшихся экстремальным воздействиям внешней среды [28-32]. В отличие от этих (экзогенных) морфозов полученные морфозы назвали *эндогенными* [25], поскольку их появление вызвано внутренними факторами, конкретно повреждением гена.

Наша коллекция цветных видеоизображений морфозов - более двух сотен. На рис. 4 приведены некоторые из них. Морфологические нарушения касались всех частей тела мухи и достигали нередко высоких степеней: отсутствие половины головы, половины груди, одной, двух, трех, четырех ног, одного крыла, наружных половых органов. Имели место новообразования типа гомеозисных: удвоение аристы, появление седьмой ноги, выростов на глазах, груди и т.д., а также меланомоподобные образования разной локализации.

В отличие от видимых мутаций полученные морфозы: 1) появляются у части потомства, частота составляет от нескольких процентов до нескольких десятков процентов; 2) не наследуются; 3) являются односторонними; 4) изменение облика часто ставит особь на грань выживания, однако даже глубокие изменения внешнего облика могут сочетаться с нормальной жизнеспособностью и плодовитостью.

При поддержании мутаций в Х-хромосоме (рис. 5) возникают два типа потомков: одни содержат мутантную Х-хромосому. другие не содержат. В образовании морфоза примечательно существование матро- и патроклинии. Морфоз мог образоваться не только у потомка, получившего мутантную хромосому родителя, но и у потомка, не получившего ее. Разумеется, присутствие мутации у родителя - необходимое условие для возникновения морфозов в его потомстве.

Материнский эффект. Проявлялся в потомстве самок, содержащих мутантную Х-хромосому (+) и инвертированную хромосому *Muller-5, B wa.* В культурах эти самки скрещивались с самцами, содержащими мутантную или инвертированную Х-хромосому. Потомство, получившее мутантную хромосому от матери, состояло из дочерей *+/B wa* и сыновей дикого типа (+). Потомство, не получившее мутантной хромосомы от матери, состояло из дочерей *B wa/B wa* и сыновей *B wa.* В группе из семи мутаций в Х-хромосоме, полученных в отдельном опыте (протокол 1), все мутации давали морфозы в потомстве. У пяти мутаций был отмечен материнский эффект в образовании морфозов. 26 потомков этих мутаций (дочери *B wa/Bwa* и сыновья *B wa)* имели уродства, несмотря на то что они не получили мутантной Х-хромосомы от матери.

В группе из 24 мутаций, полученных по протоколу 3, в потомстве у всех мутантных самок Muller-5, *Bwa/+* были отмечены морфозы. Из 157 потомков с морфозами 73 (46%) не получили от матери мутантной Х-хромосомы. Из них 30 были дочерями и 43 - сыновьями. Можно видеть, что образование морфоза у потомка и наличие у него мутантной хромосомы - независимые события. Образование морфозов без получения мутантной хромосомы от матери было отмечено также в специальных скрещиваниях мутантных самок *+/Muller-5. B.*

Отцовский эффект. Был обнаружен в культурах, содержащих самок со сцепленными Х-хромосомами (самки *C(1)DX, y w f/Y)* и мутантных самцов дикого типа (+). В этих культурах сыновья получают мутантную Х-хромосому от отца, а дочери -сцепленные Х-хромосомы, не содержащие мутации, от матери. Отцовский эффект состоял в появлении дочерей с морфозами. В группе из семи мутаций, о которой было сказано выше, отцовский эффект имел место у четырех мутаций (22 морфоза). Отцовский эффект наблюдался также в скрещиваниях мутантных самцов с другими самками, содержащими сцепленные Х-хромосомы. Это были дочери с морфозами, не получившие ни одной мутантной Х-хромосомы. У двух

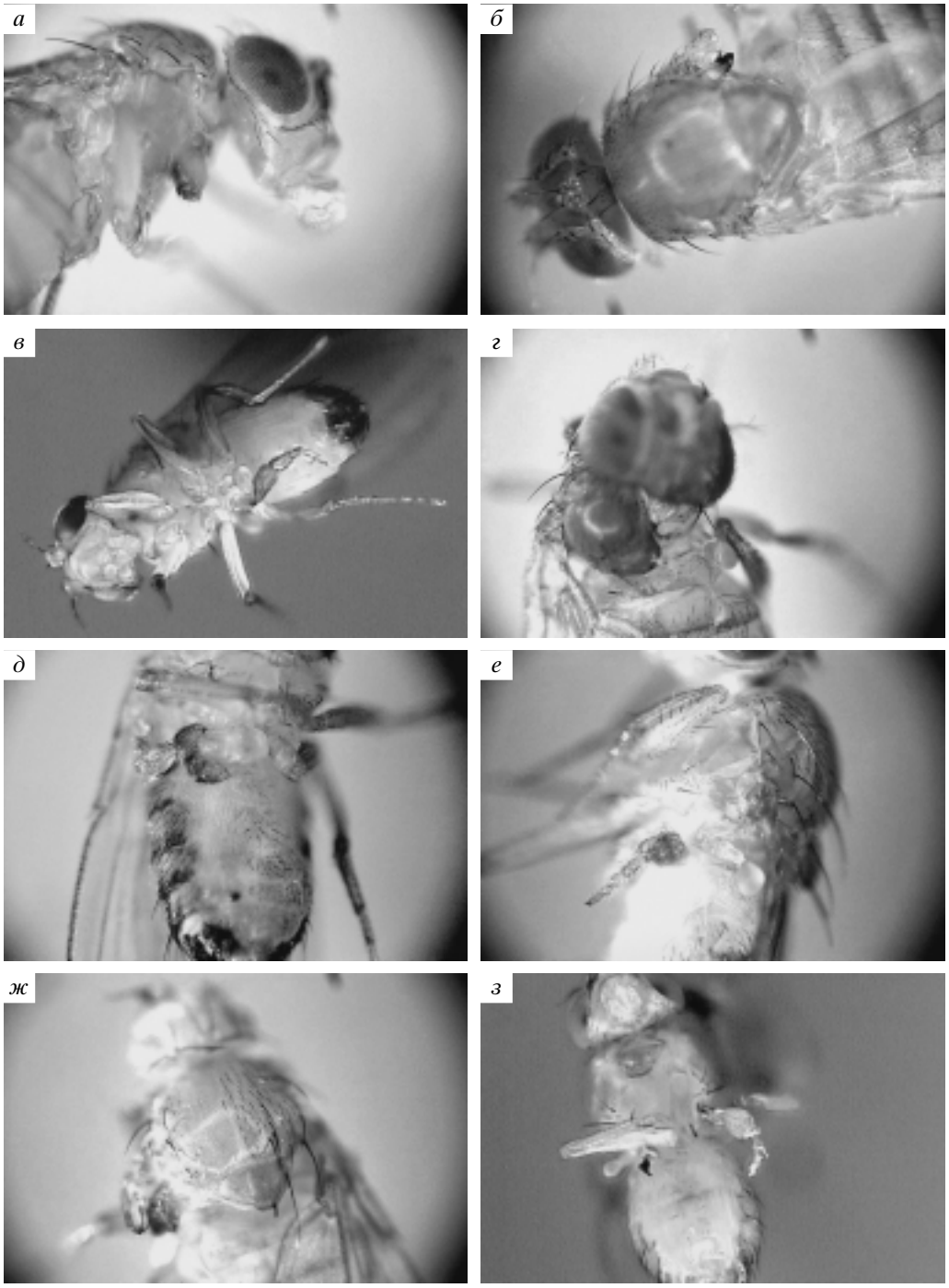

Рис. 4. Эндогенные морфозы у *D. melanogaster*. а – мешкообразный вырост на нижней стороне груди по средней линии; б – отсутствие правого крыла с очагом некроза в основании крыла; в – дополнительная третья метаторакальная нога; г – отсутствие правой половины груди; д – культя правой метаторакальной ноги; е – отсутствие бедра и голени метаторакальной ноги слева; ж – отсутствие щетинок и волосков на левой половине груди, отсутствие левого крыла;з – отсутствуют четыре ноги, одна нога и крыло деформированы.

мутаций из семи был отмечен и материнский, и отцовский эффект.

В группе из 29 мутаций, полученных по протоколу 1 и дающих морфозы в потомстве, у 26 мутаций однократный просмотр потомства выявил морфозы у дочерей. Дочери, как сказано выше, не получали мутантной Х-хромосомы от отца. Экспериментальные данные позволяют с уверенностью говорить о том, что для исследованных мутаций получение потомком патологического фенотипа (морфоза) без наследования мутантного гена – не исключение, а правило.

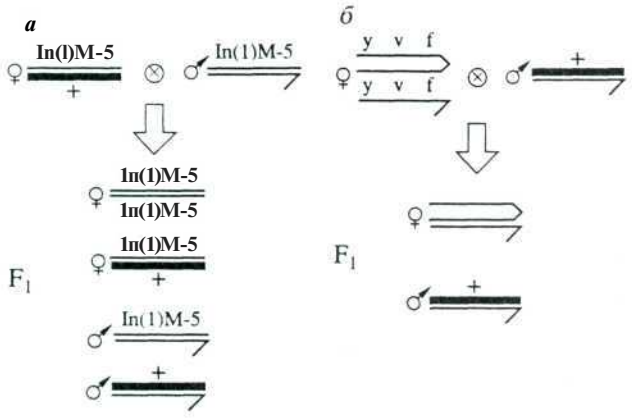

Рис. 5. Два способа поддержания мутаций в Х-хромосоме: *а* - в гетерозиготе у самок, содержащих инвертированную **хромосому *Muller-5 (In(1)M-5)* и мутантную** Х-хромосому (+, жирная линия); *б - в* культуре со сцепленными Х-хромосомами *(y v f/y v f)*. В первом случае *(а)* мутантную Х-хромосому получают дочери ***In(1)M-5/+* и сыновья "+". Дочери *In(1)M-5/In(1)M-5* и** сыновья *In(1)M-5* мутантной Х-хромосомы не получают. Во втором случае *(б)* мутантную Х-хромосому получают сыновья и не получают дочери.

Мутантные гены, как видим, демонстрируют и материнский, и отцовский эффект. Феноменологически, если не учитывать пол мутантного родителя, эффекты неотличимы. Материнский эффект объясняют цитоплазматическим наследованием генных продуктов. Однако в случае отцовского эффекта цитоплазматическая передача генных продуктов исключена. Регуляторные продукты, вырабатываемые геном в Х-хромосоме спермия, могут попасть в зиготу только будучи фиксированными на аутосомах спермия. Ясно поэтому, что причину обоих эффектов следует искать за рамками цитоплазматического наследования. Мы полагаем, что она заключается в разграничении во времени и пространстве двух процессов: производства регуляторного продукта и реализации регуляторного продукта. Разграничение в пространстве состоит в том, что регуляторный продукт производится в одной клетке, а реализуется уже в другой - клетке следующей генерации. Разграничение во времени состоит в том, что производство продукта не сопровождается его реализацией, реализация начинается после того, как производство окончено.

Из полученных данных можно заключить, что мутантные гены производят продукты, первоначально неактивные. Продукты материнских генов возникают в ооците, продукты отцовских - в сперматоцитах, однако и те и другие начинают работать только в зиготе. Получается, что регуляторный продукт, вырабатываемый исследуемыми генами, предназначается "на экспорт", для работы в других клетках. В случае классического гена там, где активен ген, активен и его продукт. Присутствие мутантного фенотипа означает присутствие мутантного гена. Классическая генетика просто не состоялась бы, если бы место действия гена по образованию продукта было одним, а место реализации этого продукта - другим.

В общем с помощью классической гибридологической процедуры мы вышли на обширную часть генома, состоящую из регуляторных генов. Гены кардинально отличаются от обычных генов и по устройству, и по функционированию. По-видимому, и роль их в организме - особая.

В ИНВАРИАНТНОЙ ЧАСТИ ГЕНОМА РАЗМЕЩАЕТСЯ ПРОГРАММА ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ОСОБИ

1. *Генетическая основа существования у представителей вида единой программы индивидуального развития.* Глубокие нарушения морфогенеза у потомков мутантов свидетельствуют о том, что обнаруженные регуляторные гены управляют процессом онтогенеза. Особенности мутаций позволяют увидеть принципы, по которым осуществляется это управление. Первый из них - безальтернативный характер программы индивидуального развития. Функциональная гаплоидия по генам этой программы обеспечивает удаление мутантных вариантов. Они удаляются как доминантные летали. Пребывание мутаций в организме возможно, но только до того случая, когда мутантный аллель станет активным. Ввиду существования регуляторного гена онтогенеза в виде кассеты, состоящей из цис-аллелей, в ходе онтогенеза возможны варианты. Но число их меньше по сравнению с числом комбинаций транс-аллелей структурных генов в процессе популяционной гибридизации.

2. *Клеточный механизм квантования информации в онтогенезе.* Для построения схемы генетического контроля онтогенеза есть все основания предполагать, что в его основе - цепь последовательных активаций одних регуляторных генов другими [33]. Трудность в том, что в каждой клетке находится весь геном и, не предположив механизма ограничения активации, можно прийти к абсурдному результату: активности в зиготе всего генома. Найденная особенность генов, управляющих онтогенезом, позволяет предложить механизм квантованной активации генома (рис. 6). Особенность механизма состоит в том, что переключение активности одного гена онтогенеза на другой осуществляется с подключением в качестве обязательного элемента акта деления клетки.

Выработка геном онтогенеза регуляторного продукта, который будет функционировать только после деления клетки, ограничивает активность клеточного генома на данный момент времени одним геном онтогенеза. Переход активнос-

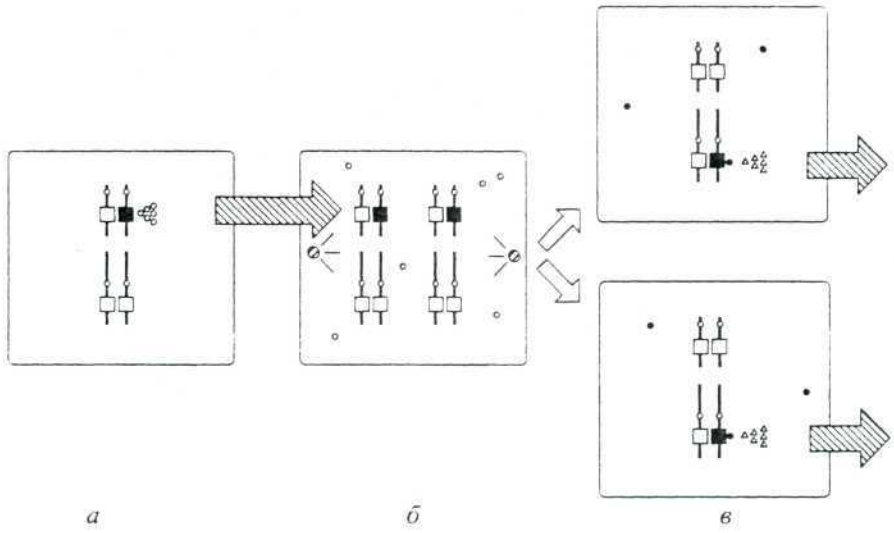

Рис. 6. Переход активности регуляторного гена в материнской клетке к активности другого регуляторного гена в дочерней клетке (элементарное событие онтогенеза), *а* - исходная клетка с двумя парами хромосом. Активный регуляторный ген - черный квадратик, неактивный - светлый. Активный регуляторный ген и неактивный продукт создают импульс к делению клетки (заштрихованная стрелка); *б* - митотическое деление клетки. Неактивные продукты распределены по цитоплазме. Кружки с лучами - полюса веретена деления; *в* - две дочерние клетки. Акт деления выключил прежний регуляторный ген (светлый квадратик) и, активировав регуляторный продукт, полученный из материнской клетки (черные кружки), включил другой регуляторный ген. Светлые треугольники - не действующие в дочерней клетке регуляторные продукты другого регуляторного гена (нижняя пара хромосом, черный квадратик). В дочерних клетках созданы условия для следующего сигнала к делению (заштрихованные стрелки).

ти от одного гена к другому произойдет только после деления клетки. Для работы схемы ген, управляющий онтогенезом, должен быть наделен особой функцией: он должен запускать деление клетки. Эта функция на схеме изображена заштрихованной стрелкой.

Элементарным событием онтогенеза мы назвали *переход активности от одного гена, управляющего онтогенезом, к другому через событие клеточного деления* [34]. Событие, многократно повторяясь, координирует три онтогенетических процесса: активизацию геномной информации, увеличение клеточной массы и распределение в ней активизированной информации.

3. *Генетическая модель онтогенеза.* Онтогенез, с генетической точки зрения, объединяет в себе три параллельно протекающих процесса: 1) увеличение числа работающих генетических программ соответственно увеличению числа клеток; 2) расширение ансамбля работающих структурных генов и 3) эстафету активности регуляторных генов онтогенеза, последовательно запускающих группы структурных генов. Мутантные гены, обнаруженные в опыте, принадлежат к сообществу этих регуляторных генов онтогенеза. Учитывая особенности строения и функции этих генов, а также особую роль в осуществлении онтогенеза, целесообразно их выделить под особым названием: "онтогены".

На рис. 7 представлена генетическая модель онтогенеза, призванная показать место и роль онтогенов в онтогенезе, а также объяснить особенности проявления мутаций этих генов. Геном особи представлен состоящим из структурных генов и онтогенов (регуляторных генов разных рангов). Онтоген активируется специальным продуктом и вырабатывает сам продукт для активации другого гена (онтогена или структурного). Хотя процесс онтогенеза морфологически выглядит как непрерывное превращение одних структур в другие, развитие процесса обеспечивают онтогены, но не структурные гены и не сами структуры.

Смена активности одного регуляторного гена на другой происходит не иначе, как в акте деления клетки, так что за каждой сменой активности стоит новая популяция клеток (не менее двух, в крайнем случае), обладающая иными потенциями и структурно-функциональными свойствами по сравнению с исходной - той, в которой был активен предыдущий регуляторный ген.

Согласно модели, регуляторные гены играют ключевую роль в онтогенезе. Мутирование, скорее всего, приведет к летальному исходу из-за блокады целых направлений развития, однако неразвитие некоторых частей организма (ног, крыльев, гальтер и т.д.) совместимо с жизнью, что и наблюдали у потомков с морфозами. Мутация может остаться незамеченной, если она произойдет в неактивном цис-аллеле, но при его активизации она проявит себя как леталь или как мор-

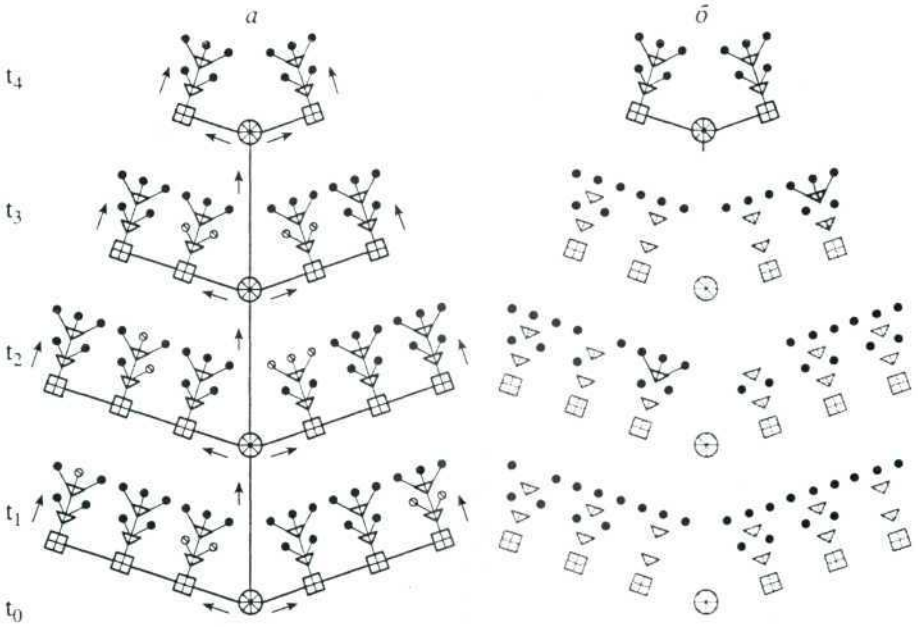

Рис. 7. Генетическая модель онтогенеза: гены и сигнальные пути. Геном особи состоит из структурных генов (кружки) и регуляторных генов разных рангов (круги, квадраты и треугольники). Регуляторный ген онтогенеза представлен набором цис-аллелей (разделение значков на сектора). t0-4 - стадии онтогенеза. Активация генома идет по регламентированной системе сигнальных путей (линии между генами, стрелки). Сигнальные пути завершаются включением структурных генов. Онтогенез представляет собой процесс последовательного включения регуляторных генов разного ранга по принципу эстафеты. При переходе от предыдущей стадии онтогенеза к последующей отключаются регуляторные гены, работавшие на предыдущей стадии, а также структурные гены, обеспечивавшие появление презумптивных структур (заштрихованные кружки); *б* - онтогенез на одной из последних стадий (t4). Пунктиром показаны отключенные гены. Остается включенной большая часть структурных генов и некоторые регуляторные гены, близкие к ним по времени включения (регуляторные гены стволовых клеток).

фоз. Модель предполагает, что структурные гены, располагающиеся по концам регуляторных путей, могут иметь аллельные варианты (транс-аллели). Регуляторные гены имеют только цис-аллели: аллели в пределах гаплоидного генома. Несмотря на структурную диплоидность, регуляторная часть генома функционально гаплоидна.

ЦИС- И ТРАНС-АЛЛЕЛИЗМ - ДВА ГЕНЕТИЧЕСКИХ СПОСОБА СОЗДАНИЯ ВНУТРИВИДОВОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ

Тезис о существовании в видовом геноме инвариантной части оказался весьма продуктивным для поиска мутаций с необыкновенными свойствами. Успех поиска можно расценивать как еще один аргумент в пользу идеи о существовании в геноме инвариантной части [16, 17]. Результаты анализа мутаций заставляют считать, что инвариантная часть диплоидного генома устроена особым образом: она состоит из генов, каждый из которых имеет, как минимум, несколько копий. Копии не однозначные и их можно назвать аллелями. Ситуация весьма напоминает мультигенные семейства структурных генов [35]. Аллели целесообразно именовать *цис-аллелями* в отличие от *транс-аллели,* которыми являются классические аллели структурных генов. В конечном счете и "инвариантная" часть генома оказывается изменчивой, но на другом уровне. Введение понятий цис- и транс-аллелизма подчеркивает, с одной стороны, принципиальное родство двух способов создания внутривидовой изменчивости, с другой, - существование различий между ними.

Сравнение двух способов создания изменчивости, по всей видимости, окажется весьма полезным для глубокого понимания этого биологического феномена. Здесь же кратко остановимся на своеобразии каждого способа. Транс-аллелизм касается структурных генов, они располагаются по концам онтогенетических регуляторных цепей (рис. 7) и поэтому могут изменяться "без оглядки друг на друга". Количество транс-аллелей не сказывается на размере генома, от их количества или качества организм не становится ни проще, ни сложней. Априори можно считать, что степень транс-аллельного разнообразия для разных структурных генов будет разной. Структурные гены, начинающие функционировать в начале онтогенеза, могут оказаться менее изменчивыми и даже попасть в число "инвариантных" генов из-за того, что небольшие отклонения в структур-

ном исполнении начала онтогенеза могут привести к летальным последствиям в дальнейшем. По всей видимости, мономорфные гены в исследованиях Ю.П. Алтухова с соавт. (обзор [16]) относятся как раз к категории "структурных инвариантных генов".

Предлагаемое понятие "цис-аллелизм" касается регуляторных генов. Число регуляторных цепей с участием данного регуляторного гена будет никак не меньше числа цис-аллелей. Мутантное повреждение цис-аллеля будет летальным, если он задействован в данном генотипе. Форма гибели - доминатная летальность в основном на ранней эмбриональной стадии. Летальность такого вида, вне зависимости от вызвавшего ее мутагенного фактора, свидетельствует о повреждении генетической регуляторной системы.

Цис-аллелизм должен, в первую очередь, быть рассмотрен как генетическая основа индивидуальной изменчивости. Все особи одного вида имеют идентичную регуляторную систему, и широких популяционных возможностей для создания разнообразия по типу транс-аллельного полиморфизма у них нет. Однако из кассеты цис-аллелей конкретный организм может выбрать то один аллель, то другой. Учитывая множество регуляторных генов, можно ожидать существование индивидуальной изменчивости в пределах единой видовой регуляторной системы. С непременным условием - ненаследуемости выбора. При принципиальном сходстве цис- и транс-аллелизма как источников биоразнообразия они существенно различаются по наследованию: цис-аллелизм создает ненаследуемое разнообразие, а транс-аллелизм - наследуемое.

Картина образования морфозов у мутантов, если не учитывать экстремальность ее вариантов, напоминает картину индивидуальной изменчивости: морфозы не наследуются, они асимметричны, проявляются только в части потомства.

Для регуляторных цепей трудно ожидать случайного сочетания цис-аллелей разных генов. В этом случае лишается смысла само существование цис-аллелей как нетождественных структур. Значит, должны быть устойчивые сочетания аллелей разных регуляторных генов и как следствие - корреляция признаков. Появляется возможность разобраться в генетических причинах корреляций признаков. В проблеме корреляций, в наследовании количественных признаков, в вопросе слитного наследования классическая генетика показала ограниченность своих возможностей.

Цис-аллелизм регуляторных генов - проблема будущих исследований, но уже сейчас видится возможность разрешения на этом пути центральной проблемы биологической эволюции: построения нового генома "внутри" функционирующего старого генома [19, 25, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основная мысль данной работы состоит в том, что классическая генетика, несмотря на все фундаментальные принципы наследственности, ею открытые, - модельное построение, модель, построенная на части биологического материала. Этой частью являются признаки внутривидового отличия. Признаки внутривидового сходства - другая часть. Первые результаты, полученные при изучении этой другой части, показывают, что нас ожидает знакомство с новыми принципами. Для утверждения этих принципов предстоит сделать массу исследований, но для их выдвижения фактов уже достаточно. Важно, что эти факты получены на том же самом генетическом поле (гибридологический анализ), на котором стоит классическая генетика. Это значит, что их можно оценивать по уже проверенным критериям.

Одно из важнейших обобщений общегенетического порядка можно сформулировать уже сейчас: в процессе внутривидовой гибридизации особи обмениваются в основном идентичной генетической информацией, относящейся к организации онтогенеза. Эта информация восходит буквально к первым шагам возникновения живого вещества. Она приращивается в процессе эволюции живого. Эта информация не имеет аллельных вариантов в общепринятом смысле слова. В инвариантной части генома заложена программа индивидуального развития, а именно ее регуляторная управляющая часть. В процессе биологической эволюции возникают новые жизнеспособные варианты этой программы. Эти варианты надежно сохраняются в виде видовых программ. *Принцип популяционного полиморфизма, имеющий, своим источником менделевский метод, никак нельзя считать общегенетическим, справедливым для всех без исключения генов.* Вероятно, что и часть структурных генов, осуществляющих "древние" функции, должна попасть в число мономорфных. Примеры мономорфизма известны с начала 1970-х годов [16]. Но механизм вхождения в инвариантную часть и механизм поддержания инвариантности здесь, по-видимому, иные.

Предположение о существовании "инвариантной части генома" лишь на первых порах может показаться "небиологичным". Инвариантность на уровне диплоидных геномов искупается существованием цис-аллелизма - вариабельности на уровне гаплоидного генома. Цис-аллелизм приближает нас к разрешению вопроса об индивидуальной "ненаследуемой" изменчивости.

Классический принцип "где признак, там и ген", на котором построена классическая генетика, тоже не является общегенетическим. Регуляторная система, управляющая развитием, не может работать по этому принципу. Продукт, вырабатываемый регуляторным геном онтогенеза, не может работать по месту расположения этого активного гена (в той же клетке). Должен произойти акт деления клетки, продукт должен оказаться в дочерних клетках, в которых старый ген уже неактивен. Лишь после этого продукт проактивирует новый регуляторный ген. Только так может "квантоваться" процесс развертывания генетической информации в онтогенезе. Существование продукта при выключенном гене по существу и есть "присутствие признака без гена". Для онтогенеза, по-видимому, это - правило. В подразделах "материнский эффект" и "отцовский эффект" приведены яркие примеры наличия признака (морфоза) у особи без присутствия у нее мутантной хромосомы, являющейся причиной морфоза.

Принцип обязательной активности обоих гомологичных генов у диплоидной особи не является общегенетическим. Для генов онтогенеза характерно аллельное исключение.

Не является общегенетическим правилом и активность каждого гена у каждого представителя вида. Оно не действует в отношении цис-аллелей регуляторных генов. Индивидуальные геномы должны быть переполнены генетическими структурами, которые за все время существования конкретной особи не проявили активности. Поскольку каждый живой организм неминуемо проходит онтогенез, а для регуляторных генов онтогенеза характерен материнский и отцовский эффекты, последние должны часто сопровождать наследование признаков. Из сказанного ясно, что генетика внутривидового сходства даже на первых подступах к ее познанию демонстрирует большое своеобразие.

Четкое осознание того, что классическая генетика не дала и не могла дать, в силу ее подходов, полного описания наследования и функции всего генетического материала, позволяет критически подойти к тем разработкам, которые за долгий период исследования с позиций классической идеологии не дали ощутимых результатов. В первую очередь это относится к разработке эволюционной проблематики с позиции популяционного полиморфизма и теории отбора аллельных вариантов. На ошибочность такого подхода указали популяционные генетики еще в 70-х годах прошлого столетия [10, 11]. Цис-аллельное устройство регуляторной части генома открывает простор для развития идеи об эволюции на основе дупликаций [37-39], причем в ином, более естественном, варианте: "дупликации" существуют в любом геноме и их число не меньше числа цис-аллелей регуляторных генов, управляющих онтогенезом [25]. Первым "подарком", который уже преподнесла генетика внутривидового сходства эволюционной теории, является найденная зависимость активности аллелей регуляторных генов от присутствия в геноме хромосомных перестроек [19]. Проблема роли перестроек в видообразовании может разрешиться.

В проблематике онтогенеза важно не упустить из вида, что меняющаяся по стадиям развития активность генов касается генов разного плана. Это и структурные гены, задействованные на создании презумптивных структур и презумптивных функций, и регуляторные управляющие гены. Если первые можно обнаружить и исследовать классическими методиками, то вторые - нельзя.

При исследовании количественных признаков следует отдавать отчет в том, что они представляют собой интегральные характеристики признаков внутривидового сходства. По этой причине для их описания требуется анализ многоуровневой регуляционной системы, управляющей развитием. О ней мы мало что знаем. Если бы речь шла просто о системе, состоящей из многих структурных генов, проблема была бы давно решена.

Существует целый набор терминов, которыми генетики обозначают признаки, находящиеся в компетенции классического генетического анализа. Их называют "простыми", "моногенными", "менделевскими", "качественными", "хорошо наследуемыми", "альтернативными". Самым верным было бы назвать их *наследуемыми признаками внутривидового отличия.* Это будут признаки, возникающие при смене одного аллеля структурного гена на другой. Некоторые признаки будут результатом изменений нескольких структурных генов (эпистаз). Предлагаемое название содержит в себе все перечисленные выше определения, а самое главное - осуществляет привязку генетических понятий к биологическим.

За пределами классического генанализа остаются ненаследуемые (индивидуальные) признаки внутривидового отличия и все признаки внутривидового сходства. Несмотря на большое различие в названиях, между признаками существует принципиальное родство. Первые демонстрируют разрешенные изменения регуляции, не приводящие к ломке биологической системы. Вторые являются показателями совершившейся ломки, рождения новой системы, несовместимой с исходной. Для изучения и тех и других путь тоже открыт. В данной статье, правда, речь шла только о возможностях прямой генетики. Более широкое рассмотрение вопроса о признаках внутривидового сходства и о "признаке вообще" будет проведено специально.

Категория признаков внутривидового сходства, как было сказано во Введении, имеет сложную структуру. Сюда входят признаки, сформировавшиеся у организмов за длинную историю эволюции живого вещества. До настоящего времени информацию о генетическом материале, ответственном за признаки надвидового ранга, мы рассчитывали получать только манипулируя с веществом наследственности - ДНК (межвидовая гибридизация ДНК, сравнение генетических текстов у представителей разных таксонов). Предложенный подход открывает возможность получать такого рода информацию в традиционной гибридологической работе с особями одного и того же вида. Особо важно, что такой подход разрешит отслеживать процессы, происходящие в чреде поколений.

Авторы выражают глубокую признательность Ю.П. Алтухову за обсуждение работы и многочисленные критические замечания.

Работа финансово поддержана грантом РФФИ (№ 01-04-48899).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Кондаков Н.И.* Логический словарь-справочник. М.: Наука, 1975. 720 с.
2. *Гайсинович А.Е.* Зарождение и развитие генетики. М: Наука, 1988. 423 с.
3. *Тимирязев К.А.* Сочинения. М.: Сельхозгиз, 1937—1939. Т. 2, 5-7.
4. *Филиппенко Ю.А.* Эволюционная идея в биологии. М.: Изд-во Собашниковых, 1923. 287 с.
5. *Филиппенко ЮЛ.* Изменчивость и методы ее изучения. 4-е изд. Л.: Госиздат, 1929. 260 с.
6. *Гершензон СМ.* Основы современной генетики. Киев: Науковадумка, 1983. С. 220.
7. *Ригер Р., Михаэлис А.* Генетический и цитогенетический словарь. М.: Колос, 1967. 607 с.
8. *Singer M., Berg P.* Genes & Genomes. A changing Perspective. California: Univ. Sci. Books, Mill Valley, 1991. V. 2. 391 p.
9. *Алтухов Ю.П.* О соотношении моно- и полиморфизма гемоглобинов в микроэволюции рыб // Докл. АН СССР. 1969. Т. 189. № 5. С. 115-117.
10. *Алтухов Ю.П., Рынков Ю.Г.* Популяционные системы и их структурные компоненты. Генетическая стабильность и изменчивость // Журн. общ. биологии. 1970. Т. 31. № 5. С. 507-526.
11. *Алтухов Ю.П., Рынков Ю.Г.* Генетический мономорфизм видов и его возможное биологическое значение // Журн. общ. биологии. 1972. Т. 33. № 3. С 281-300.
12. *Diver C.* Fossil records in Mendelian mutants // Nature. 1929. V. 124. P. 183.
13. Рычков *Ю.Г., Мовсесян А.А.* Генетико-антропологический анализ распределения аномалий черепа у монголоидов Сибири в связи с проблемой их происхождения // Бюл. МОИП. Отд. биол. 1972. Т. 43. С. 114-132.
14. *Мовсесян А.А.* Некоторые аспекты генетики современных и древних популяций Сибири // Вопр. антропологии. 1973. Вып. 45. С. 77-84.
15. *Алтухов Ю.П., Калабушкин Б.А.* Стабильный полиморфизм в современной и ископаемой популяциях моллюска *Littorina squalida I/* Докл. АН СССР. 1974. Т. 215. № 6. С. 1477-1480.
16. *Алтухов Ю.П.* Генетические процессы в популяциях. М: Наука, 1989. 328 с.
17. *Алтухов Ю.П.* Вид и видообразование // Соросовский образоват. журн. 1997. № 4. С. 2-10.
18. *Алтухов Ю.П., Абрамова А.Б.* Мономорфная видоспецифическая ДНК, выявляемая в полимеразной цепной реакции со случайными праймерами // Генетика. 2000. Т. 36. № 12. С. 1674-1681. *(Altukhov Yu., Abramova A.B.* Species-specific random amplified monomorphic DNA // Rus. J. Genetics. 2000. Т. 36. № 12. P. 1411-1417.)
19. *Чадов Б.Ф.* Мутации, способные инициировать видообразование // Эволюционная биология: Материалы конф. "Проблема вида и видообразование" / Под ред. Стегния В.Н. Томск: Томский гос. ун-т, 2001. Т. 1.С. 138-162.
20. *Ashburner M.* Drosophila. A Laboratory Handbook. N.Y.: Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989. 1330 p.
21. *Чадов Б.Ф., Чадова Е.В., Копыл С.А., Федорова Н.Б.* Новый класс мутаций у *Drosophila melanogaster//* Докл. РАН. 2000. Т. 373. № 5. С. 714-717.
22. *Chadov B.F.* Mutations in the regulatory genes of *Drosophila melanogaster* // Proc. Intern. Conf. Biodiversity and Dynamics of Ecosystems in North Eurasia (Novosibirsk, August 21-26, 2000.) Novosibirsk: ICG, 2000. P. 16-18.
23. *Чадов Б.Ф., Чадова Е.В., Копыл СА., Федорова Н.Б.* Задержка активации материнского генома в раннем развитии дрозофилы //Докл. РАН. 2001. Т. 378.№6. С. 841-845.
24. *Чадов Б.Ф.* "Образ" регуляторного гена в опытах на дрозофиле // Генетика. 2002. Т. 38. № 7. С. 869-880. *(Chadov B.F.* "The image" of the regulatory gene in experiments with *Drosophila //* Rus. J. Genetics. 2002. V. 38. № 7. P. 725-734.)
25. *Чадов Б.Ф.* Факультативные доминантные летали: генетика, онтогенез и филогенез // Эволюционная биология: Материалы II конф. "Проблема вида и видообразование" / Под ред. Стегния В.Н. Томск: Томский гос. ун-т, 2002. Т. 2. С. 118-142.
26. *Bridges C.B.* Non-disjunction as proof of the chromosome theory of heredity // Genetics. 1916. V. 1. P. 1-52, 107-163.
27. *Льюин Б.* Гены / Пер. с англ. М.: Мир, 1987. 544 с.
28. *Фризен Г.* Рентгеноморфозы у *Drosophila* // Биол. журн. 1935. Т. 4. № 4. С. 687-704.
29. *Рапопорт И. А.* Специфические морфозы у *Drosophila melanogaster,* вызванные химическими соединениями // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1939. № 7. С. 415-417.
30. *Goldschmidt R.* Theoretical Genetics. Berkley and Los Angeles: Univ. California Press, 1957. 564 p.

31. *Goldschmidt R., PiternickL.* The genetic background of chemically induced phenocopies in *Drosophila.. I..* J. Exp. Zooi. 1957. V. 135. P. 127-202.

32. *Goldschmidt R., PitermckL.* The genetic background of chemically induced phenocopies in *Drosophila. I I.* J. Exp. Zool. 1957. V. 136. P. 201-228.

33. *Корохчкин Л.И.* Введение в генетику развития. М.: Наука, 1999. 254 с.

34. *Чадов Б.Ф., Федорова Н.Б.* Элементарное событие онтогенеза // Докл. РАН. 2003. Т. 389. № 3. С. 408-412.

35. *Hood L., Cambell J.H., Elgin S.C.R.* The organization, expression, and evolution of antibody genes and other multigene families // Annu. Rev. Genet. 1975. V. 9. P. 305-353.

36. *Carson A.* The genetics of speciation at the diploid level//Amer .Nat. 1975. V. 109. P. 83-95.

37. *Серебровский А.С.* Гены *scute* и *achaete y Drosophila melanogaster* и гипотеза их дивергенции // Докл. АН СССР. 1938. Т. 19. № 1-2. С. 77-81.

38. Оно С. Генетические механизмы прогрессивной эволюции. М.: Мир, 1973. 227 с.

39. *Хесин А.Б.* Непостоянство генома. М.: Наука, 1984. 472 с

From Genetics of Intraspecific Differences to Genetics of Intraspecific Similarity

B. F. Chadov, E. V. Chadova, S. A. Kopyl, E. V. Artemova, E. A. Khotskina, and N. B. Fedorova

Institute ofCytology and Genetics, Russian Academy ofSciences, Novosibirsk, 630090 Russia; e-mail:chadov@bionet.nsc.ru

Based on the Mendelian approach to heredity, modern genetics describes inheritance of characters belonging to the category of *intraspecific difference*. The other large category of characters, *intraspecific similarity,* stays out of investigation. In this review, the genome part responsible for intraspecific similarity is considered as invariant and regulatory. An approach to studying the invariant part of the *Drosophila melanogaster* genome is formulated and the results of examining this genome part are presented. The expression of mutations at genes in the invariant genome part is different from that of Mendelian genes. We conclude that these genes are present in the genome in multiple copies and they are functionally haploid in the diploid genome. Severe abnormalities of development appearing in the progeny of mutant parents suggest that the mutant genes are genes regulating ontogeny. A hypothesis on an elementary ontogenetic event is advanced and the general scheme of ontogeny is presented. A concept on two types of gene allelism (cis- and trans-allelism) is formulated. This approach opens a possibility for studying genetic material responsible for the formation of intraspecific similarity characters at different taxonomic levels on the basis of crossing individuals of the same species.