КУРС ЛЕКЦИЙ ПО ГЕНЕТИКЕ ДЛЯ СОБАКОВОДОВ

ВСТУПЛЕНИЕ

Пожалуй, излишне будет говорить о том, насколько нужна и важна для современных собаководов специальная литература по генетике и селекции. Разведением собак занимаются миллионы людей во всем мире и абсолютное большинство их не имеют ни специального, ни профильного образования, собаководство является для них увлечением, хобби. Но если увлечение перерастает в профессию, и не только в том смысле, что становится источником получения основного дохода, а когда человек стремится стать профессионалом, мастером своего дела, грамотным специалистом, то без методической и обучающей литературы ему никак не обойтись.

Что касается ветеринарии, дрессировки, содержания, методов ведения племенной работы и множества других, важных и нужных для всякого кинолога вещей, то нет никаких препятствий для получения нужной информации - фундаментальных трудов имеется достаточное количество, было бы желание все это изучать. А вот литературы по генетике, написанной специально для собаководов, то есть с учетом того, что основная аудитория имеет нулевой базовый уровень знаний, на сегодняшний день в природе просто не существует. Нет, есть, конечно, книги, статьи, где мелькает слово "генетика", и там даже даются так называемые основы - десяток основных терминов, "ген - участок ДНК...", да законы Менделя. Все то, что и так хорошо известно всем из школьного курса биологии. К чему это приводит? Всякий любознательный кинолог, желающий ликвидировать свою неграмотность в данной науке, перечитав десяток таких трудов, начинает думать, что это собственно и все чем располагает наука генетика, и ничего другого там больше нет. Но так как в своей работе кинологам постоянно приходится сталкиваться с непонятным характером наследования многих признаков, никак не желающих вписываться в предложенную Менделем схему, то человек начинает искать ответы на эти вопросы у специалистов. И что же он слышит в ответ? Пространные рассуждения о сложном полигенном характере наследования, об отсутствии четкой предопределенности в наследовании, а лишь о каких-то вероятностях и т.д., и т.п.

Понятно, что реноме генетики как науки сразу же падает в глазах вопрошающего и обычная реакция бывает в стиле: да что же это у вас - куда ни кинься, везде что-то непонятно и неопределенно, стоит ли вообще тратить силы и время на разборки с этой вашей генетикой, если никакой пользы от нее собаководам нет? Стоит! И польза есть, нужно только правильно подойти к изучению генетики. Увы, школьный курс введения в генетику, дублируемый в кинологической литературе, выписан таким "удивительным" образом, что он не, сколько объясняет, столько сбивает с толку и запутывает, в результате чего формируется совершенно искаженное представление о влиянии генома на организм. Но эту стену безграмотности и безразличия нужно пробивать, просто стыдно в 21 веке жить в мире дремучих иллюзий вековой давности. Да и нужно как-то разбираться с результатами практических исследований генома собак, которые в последнее время ведутся довольно-таки активно, чтобы грамотно использовать их в своей работе.

Потому и возникла такая идея - написать цикл лекций и попробовать объяснить физический смысл генетики, как это все работает, почему и для чего это было задумано. Попытаюсь писать не только простым, понятным языком, без злоупотреблений специальной терминологией (а где без этого не обойтись, тут же объясняя значение термина), но еще и интересно, легко и весело. А почему бы и нет? Учитывая специфику кинологической аудитории и сложность темы, только таким образом можно заставить прочитать этот курс лекций как можно большее количество народу. А еще практика показывает, что когда учеба проходит весело, с юмором, то и материал легче воспринимается, и запоминается лучше. Начнем.

ЛЕКЦИЯ №1 ЦИТОЛОГИЯ

Так уж сложилось исторически, что народонаселение как минимум одной шестой части суши, а, возможно, и всей нашей планеты очень не любит изучать строение живой клетки. Трудно сказать, чем это клетка так всем не угодила. Может быть, виновен в этом все тот же школьный курс биологии (просто не могу отказать себе в удовольствии еще раз попинать методику преподавания в школе), который прививает детям устойчивую аллергию к цитологии - науке о строении клетки. Может быть вынесенный оттуда же, из школы, горький опыт, подсказывающий, что столько времени было потрачено на изучение примитивных амеб и К°, а толку-то? Чем эти знания помогли в жизни вообще и в разведении собак в частности? Да ничем!

А может быть виной тому наше подспудное желание откреститься от простоватого и непрезентабельного родственника? И как чванливый Сирко мы смотрим свысока на одноклеточное и презрительно цедим: «Вы, Секлета Филипповна, что-то одно, а мы - что-то другое». А вот и не другое! И мы сами, и предмет нашего интереса - собака, состоим из точно таких же клеток, разница лишь в том, что многоклеточный организм является содружеством большой группы клеток, объединившихся для лучшего выживания в окружающей среде. Коллектив, толпа, армия - всегда сильнее одиночки и способны осуществлять более масштабные проекты, но по отдельности каждый из толпы не лучше, не сильнее и не умнее одиночки. Поэтому, для того, чтобы понять устройство многоклеточного организма, для начала нужно изучить устройство его структурной единицы. Без этого не стоит даже примеряться к генетике, так что хотите вы того или не хотите, а от цитологии отвертеться не выйдет. Но вначале, для затравки, я расскажу одну интересную историю из жизни одноклеточных.

Приблизительно 3,8 млрд. лет тому назад на нашей планете появилась жизнь. Уж каким образом она возникла, обсуждать не будем, все равно никто этого не знает, но факт возникновения, как говорится, налицо. Только-только на поверхности остывающего огненного шарика образовалась твердая корочка, только-только на поверхности этой корочки стали конденсироваться первые лужицы и на' тебе - шустрые бактерии уже заселились и вовсю хозяйничают в первобытном водоеме! Эти первые одноклеточные были устроены довольно-таки примитивно, у них даже ядра не было, и свернутая колечком цепочка ДНК прикреплялась прямо к внутренней стенке оболочки. Потому и имя эти бактерии получили соответствующее - прокариоты, что означает - доядерные, еще не имеющие ядра. Развлечения у прокариотов тоже были достаточно однообразны, в свободное, а также и в рабочее время занимались они тем, что вдыхали углекислый газ **С**СЬ, которого в те времена в атмосфере было более чем достаточно, пили водичку **Н2О** и, используя энергию солнца, отщепляли от газа углерод, а от воды водород. А далее - соединяли атомы **С** и **Н** разнообразными способами, получая в результате россыпь оригинальных органических соединений под названием углеводороды. Отходы, то бишь кислород, просто выбрасывали вон из клетки в окружающую среду. Наверное, многие уже не вспомнят, как называется этот процесс, а это банальный фотосинтез, то чем по сей день занимаются растения на нашей планете. Общее название всех организмов, осуществляющих синтез органики буквально из воздуха - аутотрофы, то есть питающие себя сами.

К чему могли привести подобные игры бактерий понятно - атмосфера должна была постепенно насыщаться кислородом, которого до того в воздухе нашей планеты практически не было. А вот и нет! Никакого существенного увеличения концентрации кислорода не наблюдалось в течение последующих 2 млрд. лет. Возможно, вы подумаете, что этих первых бактерий просто было маловато для того, чтобы в прямом смысле вдохнуть жизнь в атмосферу? Опять, нет! Та самая «лужица» на самом деле была первичным океаном, покрывавшим большую часть поверхности планеты, так что общее количество биомассы было существенным. Куда же девался кислород?

Оказывается, весь он использовался для окисления металлов. Совсем не задолго, по геологическим меркам, до рассматриваемых событий, Земля представляла собой расплавленный жидкий шар. Состав расплава можно узнать, заглянув в периодическую систему химических элементов Менделеева – все это богатство, начиная от легких газов и заканчивая тяжелыми трансурановыми элементами, кипело и бурлило в первородном горниле. Но как только шарик стал слегка остывать, то под воздействием сил гравитации тяжелые металлы постепенно погружались к центру планеты, формируя ее железное ядро, а легкие элементы и их соединения, например - силикаты (песок и камни) поднимались вверх, образуя Земную кору. Так бы и ушли практически все металлы на недосягаемые глубины, но благодаря бурной сейсмической активности совсем еще юной планеты, выбросы из недр происходили очень часто, и весь произведенный бактериями кислород соединялся с атомами металлов, образуя руды этих самых металлов. Легкие, как песок, руды уже не пытались утонуть, а задерживались на поверхности. И только когда работа по накоплению запасов полезных ископаемых была выполнена, кора упрочена, а извержения вулканов стали не таким уж частым событием, наконец-то вырабатываемый бактериями кислород стал накапливаться в атмосфере. И сразу же ситуация на Земле стала меняться с невероятной скоростью - живая материя как будто очнулась от сладкой дремы, нашелся кто-то кто выбросил лозунг «Эволюция!» - и понеслось! А что же до того, неужели на протяжении всех этих 2 миллиардов лет эволюция не происходила? Представьте себе, нет! Ну, может быть, совсем немножко и, так сказать, вширь, создавая лишь аналогичные виды бактерий, но, даже не помышляя о том, чтобы начать строительство вертикальной эволюционной лестницы. И ладно бы, не появились за этот период (а это, между прочим, более половины всего времени существования жизни) многоклеточные организмы, но ведь практически не было гетеротрофов! Гетеротрофы – те, кто питаются уже готовой органикой и это наиболее выгодный и удобный способ питания – съел своего соседа и у тебя есть свободное время, чтобы заняться чем-то гораздо более интересным, чем фотосинтез. Можно списать это на исключительное миролюбие и благородство наших далеких предков, а потом удивляться и сокрушаться: как от таких пацифистов могло произойти то, что произошло. Но вот ведь еще в чем дело – редуцентов тоже почти не было! Редуценты разрушают остатки мёртвых организмов до простых неорганических соединений, возвращая в окружающую среду вещества необходимые для жизни этих же организмов. Отсутствие редуцентов выглядит более чем странным, даже с учетом того, что дефицита углерода и водорода не было. Зачем тратить столько сил на создание новой органики, если буквально под ногами валяются уже готовые соединения? Можно было бы обвинить прокариотов в бесхозяйственности и бестолковости, мол, что с этих примитивных взять, если бы мы не знали, что как только наступит час Х, одноклеточные прокариоты-аутотрофы как по мановению волшебной палочки создадут и хищных гетеротрофов, и могильщиков редуцентов, и имеющих клеточное ядро эукариотов, да еще все это как в одноклеточном, так и в многоклеточном вариантах, в общем, все нынешнее разнообразие живой материи.

Но вернемся к первому периоду жизни одноклеточных – на протяжении 2 млрд. лет бактерии, завершившие свой жизненный цикл, откладывались слой за слоем, тонна за тонной и под влиянием времени, давления, температуры эти массы органики постепенно превращались в залежи графита, серы, нефти, газа, горючих сланцев.

Не появись прокариоты на Земле в нужное время, не проделай они такую героическую работу по накоплению природных ресурсов, могла ли далее жизнь на планете развиваться и эволюционировать? Почему бы и нет! Возможно, даже до стадии разумных людей добрались бы. Но вот дальнейшая эволюция – эволюция разума, возникновение цивилизации без металлов и энергетиков были бы категорически невозможны. Человечество так и осталось бы навсегда в каменном веке. Чистая случайность ли это и нам просто так повезло с нашими предками-бактериями? Решайте сами.

Итак, клетка – основа основ, строительный кирпичик для многоклеточных, но и сама по себе может быть самостоятельным отдельным организмом. Ничего живого меньше и проще

одноклеточных в природе не существует, поэтому мы с полным правом можем называть клетку единицей жизни. И хотя клетки разных биологических видов отличаются и внешним видом и внутренним содержанием, но соблюден некий общий принцип в их устройстве, который позволяет понять, что перед нами именно клетка.

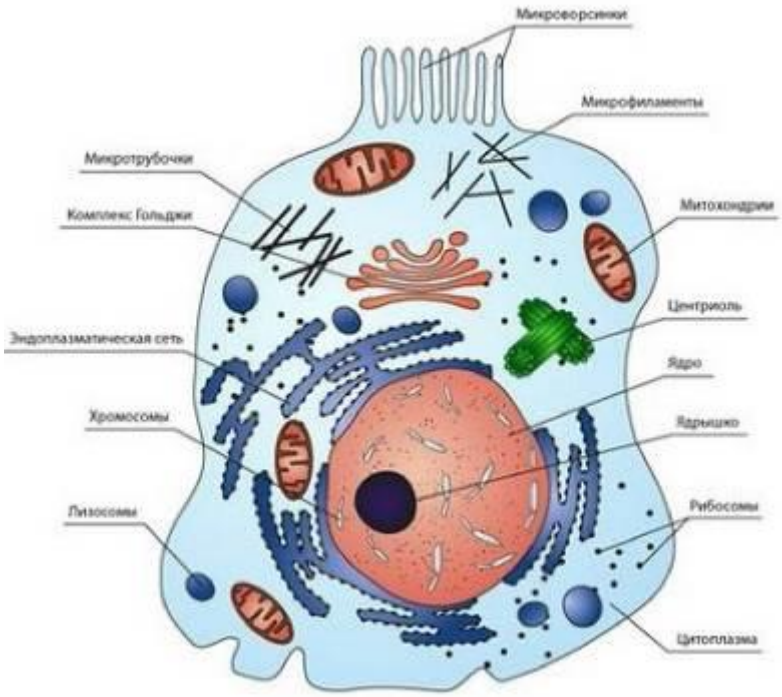


Рисунок 1

У всякой клетки (рис. 1.) есть оболочка – мембрана, тонкая пленка, ограничивающая тело клетки в пространстве. Внутри клетка заполнена жидкостью – цитоплазмой. Это самая обычная вода, в которой растворены неорганические и органические вещества. Концентрация этих веществ настолько велика, что вода густеет, превращаясь в плазму, отсюда и название – цито-плазма (по латыни клетка называется cytos). Еще в клетке расположены различные твердые включения, так называемые органоиды или органеллы. Это отдельные крупные молекулы белков и сложные их соединения, молекулярные комплексы.

Вот, собственно, и все. Действительно – простейшее. Кажется, даже велосипед устроен сложнее, чем клетка. Можно взять полиэтиленовый пакет, налить в него воды, насыпать соли, сахару, соды, накидать всякого мусора – и вот вам действующая модель клетки. «Действующая», да не действующая! Такая модель - простой бурдючок с мертвым мусором, хоть тряси его, хоть подогревай, хоть электрический ток через него пропускай, таковым он и останется. А если вы заглянете в окуляр микроскопа, то увидите, что внутри настоящей клетки жизнь кипит и бьет ключом, там настоящий маленький Мир, маленькая Вселенная. Если мы присмотримся внимательнее к действиям органоидов в клетке и проведем соответствующие аналогии, то можно сказать, что там есть армия и полиция, таможня и транспорт, врачи, ученые, строители, инженеры, да кого там только нет! Все как у нас. Вернее, у нас как у них, ибо законы организации живой материи заложены там, на самом начальном уровне, а мы лишь повторяем их на более высоком качественном уровне. Закономерно возникает вопрос, по какой такой причине мы считаем единицей жизни целую клетку, если ее внутренние структуры не просто ведут себя как живые, но порой даже кажется, что как разумные? Все дело в том, что если этого живчика вытащить из клетки, пусть даже поместив в питательную среду, то окажется что никакой он и не живой. Это самая обычная молекула (или куча молекул) - химическое соединение нескольких тысяч атомов из

класса органических соединений. Как музыкальная шкатулка – заведешь ее, и музыка играет, и фигурки двигаются и танцуют как живые, а выломай одну из куколок и все... Разница между мертвой шкатулкой и живой клеткой в том, что клетку как завели около 4 млрд. лет тому назад, так завод до сих пор и не кончается. И второе: мы, т.е. человечество, летающее в космос, расщепляющее атом, создающее сложные компьютеры с искусственным интеллектом, не только не можем создать хотя бы одну живую клетку, но мы даже не понимаем до конца - как и почему она работает. Как вообще получилось, что собранное в одну кучу неживое вдруг ожило? И почему этот процесс "самовозникновения" жизни больше не повторяется – живая материя как возникла однажды в какой-то момент, так далее только усложняется и развивается.

И хотя загадок в устройстве клетки остается еще много, но также многое уже известно. Далее мы рассмотрим строение клетки, но это будет не какое-то абстрактное одноклеточное, а животная клетка многоклеточного организма, из которых и «построены» собаки.

Митохондрии - это наши хорошие знакомые, примитивные бактерии прокариоты. В те самые бурные времена, когда атмосфера на нашей планете стала резко меняться, оказалось, что древние бактерии просто не могут существовать в такой насыщенной кислородом среде. Кислород оказался для них самым настоящим ядом. То ли прокариота сама проникла внутрь эукариотической клетки, то ли была коварно проглочена одним из первых одноклеточных хищников, но хитрая бактерия не растерялась и молвила голосом человеческим: «Не ешь меня, Иван-царевич! Я тебе пригожусь». Иван к счастью оказался таки царевичем, а не дураком, и оставил митохондрию при себе. И уж пригодилась она, так пригодилась. Митохондрии стали энергетическими станциями клеток, так как их основная функция - синтез аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) - универсального источника энергии, супертоплива, необходимого для осуществления процессов жизнедеятельности в клетке и во всем организме. АТФ образуется при «сжигании» глюкозы в присутствии кислорода. Поэтому низкий уровень глюкозы в крови (гипогликемия) приводит к недостаточному производству АТФ. Легкая степень гипогликемии, когда происходит незначительное снижение уровня глюкозы, отмечается слабостью, головокружением, учащенным сердцебиением, неустойчивым настроением и чувством «волчьего» голода. Все поклонники жестких диет, особенно безуглеводных, знакомы с этим состоянием. При дальнейшем падении уровня глюкозы: нарушение зрения, потеря сознания, судороги, кома, смерть. Но уморить живое существо, лишив его глюкозы не так то просто, организм имеет ее запасы, а, в крайнем случае, сможет синтезировать из белков или жиров. Гораздо эффективнее можно остановить синтез АТФ в организме, лишив его кислорода. В этом случае смерть наступит через несколько минут. То, что всякое высшее животное погибает без доступа кислорода знают все, но вот то, что главной причиной смерти при гипоксии является именно остановка синтеза АТФ вряд ли известно многим. Но есть еще более быстрый способ прекратить производство АТФ. Во внутренней мембране митохондрии расположен фермент с поэтическим названием цитохромоксидаза. Цитохромоксидаза перекачивает протоны с одной стороны внутренней митохондриальной мембраны на другую и тем самым создает протонный градиент, который дает энергию для производства АТФ. И есть вещество с совсем не поэтическим названием – цианистый калий, которое мгновенно подавляет цитохромоксидазу. Если какой-то несознательный организм примет внутрь этот яд, то смерть наступит мгновенно и причина этой смерти опять-таки будет остановка производства АТФ.

Как двигатель мгновенно заглохнет, если слить топливо из бака, как электрический прибор отключится, если выдернуть из розетки шнур питания, так и биороботы под названием - живые существа немедленно погибнут, если лишить их биотоплива – АТФ. Получается, что не только возникновение и эволюция живой материи, но даже и нынешнее ее существование целиком и полностью зависит от «примитивных» крошек.

Не было ли слишком опрометчиво со стороны эукариотической клетки передать такую жизненно важную функцию совсем постороннему организму? А вдруг однажды все прокариоты

заявят: «Как же вы все нам надоели! Уходим мы от вас». И уйдут. И в то же мгновение вся высшая жизнь на планете закончится. Конечно, это все шутки, но, как и во всякой шутке, есть тут и доля правды. Эукариота не так уж беспечна и доверчива, она взяла в залог у прокариоты часть генов из ее ДНК (у митохондрий по сей день имеется собственный геном) и перенесла их в ядерные хромосомы. Так что никуда теперь митохондрия не сбежит, хотя еще вопрос – хочет ли она бежать? Как знать, может эукариотическая клетка всего лишь защитная оболочка, которую прокариота сама создала вокруг себя.

Стоит также упомянуть и о ДНК митохондрий. Это небольшое кольцо, содержащее лишь несколько десятков генов, оказалось хранилищем поистине бесценной информации. Сравнивая мДНК разных видов можно проследить путь эволюции за все миллиарды лет существования жизни на нашей планете – кто, когда и от кого произошел (хромосомные гены из-за постоянных рекомбинаций подобной информации не содержат). Исследования митохондриальной ДНК проводятся и у собак, что позволило подтвердить происхождение собак от диких волков. И даже определить время и географическое место появления первой собаки – район реки Янцзы около 16тыс. лет назад. Более подробные исследования позволят определить точную историю возникновения и развития каждой из пород.

Эндоплазматическая сеть. Вся внутренняя зона цитоплазмы заполнена многочисленными мелкими каналами и полостями, стенки которых представляют собой мембраны, сходные по своей структуре с плазматической мембраной. Эти каналы ветвятся, соединяются друг с другом и образуют сеть, получившую название эндоплазматической сети. Известны два ее типа - гранулярная и гладкая. Это своего рода мастерские, в которых осуществляется синтезе белков, жиров и углеводов.

Рибосомы - микроскопические тельца округлой формы диаметром 15-20 нм. В одной клетке содержится много тысяч рибосом, они располагаются либо на мембранах гранулярной эндоплазматической сети, либо свободно лежат в цитоплазме. Рибосомы как раз и осуществляют синтез белков.

Аппарат Гольджи представляет собой стопку мембранных мешочков и цистерн и связанную с ними систему пузырьков. Основной функцией аппарата Гольджи является транспорт веществ в цитоплазму и внеклеточную среду, а также синтез жиров и углеводов и формирование лизосом. Аппарат Гольджи можно сравнить с транспортно-распределительным узлом. Все произведенные в клетке и поступившие извне вещества поступают в аппарат Гольджи, где получают специальные метки (что-то вроде путевого листа) по которым «груз» будет опознан и доставлен с помощью внутриклеточного транспорта точно по адресу в нужную область клетки. А вот кто и как там в этом аппарате принимает решение, откуда знают - кого куда направить, увы, неизвестно.

Лизосомы представляют собой мембранные мешочки, наполненные пищеварительными ферментами. Эдакие ходячие желудки клетки. Лизосомы расщепляют питательные вещества, переваривают попавшие в клетку бактерии, выделяют ферменты, удаляют путём переваривания ненужные части клеток. Вещества, образовавшиеся в результате переваривания пищевой частицы, поступают в цитоплазму и используются клеткой.

Цитоскелет — клеточный каркас или скелет, находящийся в цитоплазме, в функции которого входит поддержание формы клетки, обеспечение движения клетки, внутриклеточный транспорт и клеточное деление. Микрофиламенты представляют собой две цепочки, закрученные спиралью. В основном они сконцентрированы у внешней мембраны клетки, создавая дополнительную жесткость оболочки и помогая поддерживать форму клетки. В клетках мышц микрофиламенты вместе со специальным белком миозином участвуют в мышечном сокращении. Микротрубочки в клетке используются в качестве «рельсов» для транспортировки частиц. По их поверхности могут перемещаться мембранные пузырьки, митохондрии и специальные транспортные белки, называемые моторными. Моторные белки даже внешне слегка напоминают лошадку, они состоят из нескольких лёгких цепей и двух тяжёлых, в которых выделяют головной и хвостовой домены.

Головные домены связываются с микротрубочками и являются собственно двигателями, а хвостовые — связываются с органеллами или белками, подлежащими транспортировке. Затем «лошадка» заправляется молекулой АТФ и мгновенно доставляет груз к месту назначения. Выделяют два вида моторных белков: динеины и кинезины. Динеины перемещают груз только из периферийных областей клетки к центру. Кинезины, напротив, перемещаются из центра к клеточной периферии.

Центриоли - разновидность микротрубочек, сложены из белка тубулина. Во время деления клетки они образуют веретено, вдоль которого выстраиваются хромосомы.

Ядро. Каждая клетка одноклеточных и многоклеточных животных, а также растений содержит ядро, где располагаются хромосомы. Форма и размеры ядра зависят от формы и размера клеток. В большинстве клеток имеется одно ядро, и такие клетки называют одноядерными. Существуют также клетки с двумя, тремя, с несколькими десятками и даже сотнями ядер. Это - многоядерные клетки, есть такие и в организме собаки – волокна поперечно-полосатой мускулатуры и клетки костной ткани - остеокласты. В многоклеточном организме есть и безъядерные клетки, например, эритроциты. Но главное в ядре не размеры и не количество, а внутреннее содержание. Именно в ядре расположены те самые хромосомные ДНК, которые и являются главным предметом нашего интереса. Мы уже совсем скоро займемся ими вплотную, а пока продолжим разбираться с клеткой.

В ядре клетки также расположено ядрышко, в котором происходит синтез рибосом.

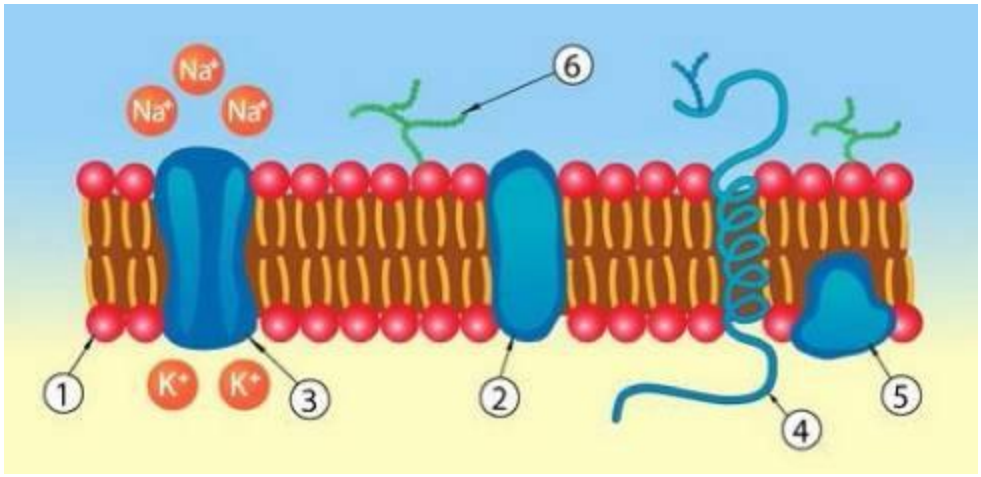


Рисунок 2

Плазматическая мембрана. В состав плазматической мембраны (рис. 2.) входят белки и липиды (жиры). Молекулы липидов (1) похожи на толстенькие сосисочки и их плотное соединение образует сплошной двойной слой, который собственно и является оболочкой клетки. Гидрофобной головкой липиды обращены внутрь клетки. Гидро – вода, фобия – и есть фобия, то есть водонепроницаемый, водоотталкивающий слой образуется на внутренней поверхности мембраны, благодаря чему жидкая цитоплазма не вытекает наружу. Гидрофильные (любящие воду) концы липидов обращены наружу и это правильное решение, ведь клетка не может существовать без воды.

В этом сплошном слое липидов, утопая на разную глубину, расположились разнообразнейшие белки. Одна из главных функций мембранных белков - транспорт веществ через мембрану (2). Из внешней среды в клетку поступает вода, кислород, различные неорганические и органические молекулы, из клетки во внешнюю среду выделяются продукты жизнедеятельности. Для микромолекул белки создают тонкие каналы, такие своеобразные норы, проницаемые только для

определённых веществ. Крупные макромолекулы обволакиваются, можно даже сказать – проглатываются, пластичными подвижными белками и таким образом переносят через мембрану.

Следующая функция: на мембране существуют специальные белки-насосы (3), которые вкачивают в клетку ионы калия (K^+) и выкачивают из неё ионы натрия (Na^+), благодаря чему на внешней стороне мембраны создается положительный электрический заряд, а на внутренней — отрицательный. Электрический потенциал на мембране нужен для «общения» клетки с нейронами, потому как нервная система организма работает на самом обычном электричестве.

Некоторые белки, находящиеся в мембране, являются рецепторами (4) - молекулами, при помощи которых клетка воспринимает те или иные сигналы. Ведь клетка многоклеточного организма это не какая-то чужеродная бактерия, которая внедрилась в организм и может там вытворять все, что ей вздумается, она часть единого сообщества и потому находится под полным контролем и управлением организма. Воздействуя на рецепторы, организм заставляет клетку выполнять те или иные функции. Так что рецепторы с полным правом можно назвать клавишами управления клеткой.

Мембранные белки нередко являются ферментами (5). Например, плазматические мембраны эпителиальных клеток кишечника содержат пищеварительные ферменты.

На мембране есть антигены (6) - своеобразные ярлычки, для маркировки клеток. Каждый тип клеток имеет свой оригинальный маркер, по которому клетку опознают все заинтересованные службы организма. В первую очередь - иммунные белки, которые внимательно следят за тем, чтобы в организм не проник опасный чужак. С помощью маркеров клетки могут распознавать другие клетки и действовать согласованно с ними, например, при формировании органов и тканей.

Вот, собственно, и все в общих чертах и упрощенном виде. И хотя не удалось пока разобраться со многими процессами, происходящими внутри клетки, зато «внешнеэкономическая клеточная деятельность» ясна и понятна. Клетка ест, пьет, дышит и выделяет продукты жизнедеятельности. Одноклеточное потребляет/выделяет прямо из/в окружающую среду. Клетка многоклеточного организма питательные вещества получает преимущественно от организма, но взамен она обязана что-то произвести или выполнить какую-то работу на благо всего организма, что вполне равноценная плата за дармовой корм и защиту. Получается, что жизнь клетки это какой-то сплошной праздник – ешь, пей, веселись, никому ничем не обязана, никому ничего не должна. А вот и нет! Еще как должна! Жизнь – это очень уж ценная штука и запросто так она не дается, платить нужно обязательно и очень дорого. И потому в клетку вложена программа, которая требует от нее обязательно создать свою копию. Программа эта настолько строгая, что выполнять или не выполнять ее – даже не обсуждается. Никакие там: я еще слишком молода, у меня учеба, карьера и пр. в расчет не принимаются. Родина сказала – надо, комсомол ответил – есть! Только серьезные внутренние проблемы или повреждения клетки дают ей право умереть не поделившись. Следует отметить, что данная программа, как и все остальные программы, изначально вложенные в живую материю, эволюционируют вместе с живыми организмами. Для сложных многоклеточных организмов эта программа развилась в инстинкт размножения, который требует от животного создать дочерний организм. При этом деление отдельных клеток многоклеточного организма не отменяется, но теперь это лишь вспомогательная программа, которая дает возможность осуществления главной задачи – рождение нового многоклеточного организма. Поэтому некоторым клеткам многоклеточного организма, например, нейронам и клеткам мышц, разрешено не делиться. На разумной стадии жизни инстинкт размножения развивается в осознанное желание материнства и отцовства, но при этом новая эволюционная программа лишь присоединяется к двум предыдущим, не отменяя ни деления отдельных клеток организма, ни наличие инстинкта.

Относиться к этой программе следует с должным уважением и пониманием того, что такая программа не может быть отменена или испорчена без уважительной причины. Если у животного полностью отсутствует материнский инстинкт, то это сигнал того, что данное животное не должно оставить после себя потомство. Так что если щенная сука не желает ухаживать за своими щенками,

и никакие ваши ухищрения не заставляют ее изменить свое отношение к новорожденному потомству, то такую собаку не следует далее использовать в разведении, даже если в питомнике есть другие суки, готовые выкормить чужих щенков.

Но вернемся к клетке и ее программе деления, и пойдем от простого к сложному – вначале рассмотрим деление одноклеточного организма. Итак, всякая клетка буквально с первых мгновений жизни уже нацелена на создание дочерней клетки. А как ее создавать? Ну, конечно же, не сказав крекс-фекс-пекс и щелкнув пальцами. Клетка должна создать клеточную мембрану, скопировав все липиды и белки, из которых та состоит; создать точную копию каждого органоида; отлить часть цитоплазмы. Но чтобы все это сотворить нужно, во-первых, иметь стройматериалы. Потому клетка питается не только для личных нужд, но и начинает создавать запасы, так сказать жирок нагуливает. Когда накопления становятся уже приличные, кто-то там из кладовщиков-учетчиков, отвечающих за пересчет нажитого непосильным трудом, дает сигнал, что можно начинать. Высококвалифицированные мастера-рибосомы уже на изготовке, они могут собрать все что угодно, вот только проблема с тем, что они должны знать - кого и из чего следует создавать. Представьте себе, что человеческому мастеру показали некое неизвестное устройство, которое что-то умеет делать, и потребовали собрать точно такое же, до последнего винтика и детальки. Мастер ответит, что не может по одному лишь внешнему виду, без чертежей и схем, понять, как это устроено, и сделать точно такое же. Это же вам скажут и внутриклеточные строители - рибосомы, если вы попросите их построить какой-то белок или органоид. Без информации о его строении это сделать невозможно. И вот теперь-то мы, наконец, добрались до той самой функции живой ткани, которой и интересуется наука генетика, а именно – хранение и передача информации в живой клетке. И потому лекция по цитологии заканчивается и плавно перетекает в…

ЛЕКЦИЯ № 2 ГЕНЕТИКА

Плавно так плавно, обойдемся без вступительных речей и сразу же отправимся на экскурсию в ядро клетки, где в тишине и покое, вдали от внутриклеточной суеты хранится подробная информация на каждого жителя клетки. Хранится эта информация в весьма своеобразном виде. Наверняка все имеют некоторое представление о том, как работают современные компьютеры и знают, что данные в цифровой технике представлены в виде комбинации двух знаков 0 и 1, т.н. двоичный код. Достаточно всего лишь два символа (бита) для того, чтобы зашифровать любую информацию. Длинное полотнище, исписанное чередующимися, казалось бы совершенно беспорядочным образом 0 и 1, может быть зашифрованной поэмой «Евгений Онегин», музыкой Бетховена или копией картины Рафаэля. Аналогичным образом и природа кодирует информацию о химическом составе всех клеточных компонентов. Правда, использует она не двоичный, а четверичный код. В качестве бита информации используется штуковина под названием нуклеотид. Нуклеотид - это самое обычное химическое соединение, не то чтобы совсем уж простое, но и не слишком сложно - азотистое основание плюс углевод и остаток фосфорной кислоты.



Рисунок 3

Я нарисовала их в виде бусинок (рис. 3.) и, действительно, физически нуклеотиды представляют собой микроскопические кристаллы-бусинки. Отличаются нуклеотиды азотистыми основаниями и по названию этих оснований все 4 вида нуклеотидов и получили имена: аденин (А),

гуанин (G), тимин (T) и цитозин (C). Нуклеотиды могут соединяться друг с другом при помощи самых обычных химических связей. Лучше всего представить себе это как будто бусинки имеют по бокам магнитные липучки, благодаря которым притягиваются друг к другу и соединяются в длинную цепочку.

И вот, некогда (не будем уточнять когда, кем или чем) было задумано, как самые обычные атомы, самых обычных химических элементов, сложить в удивительнейшие и сложнейшие соединения - белки. Задумать то задумали, а как это реализовать? Дело в том, что случайным образом атомы могут складываться только в простые соединения типа H_2O, H_2SO_4, NaCl и пр., что вы помните из школьного курса неорганической химии. Если и не помните конкретные формулы, то уж точно не забыли, что это были достаточно простые соединения всего лишь из нескольких атомов. Белки же состоят из сотен и даже тысяч аминокислот, а каждая аминокислота в свою очередь является соединением из 10-30 атомов, притом, это не линейное соединение – атомы по отношению друг к другу располагаются под разными углами, образуя сложную объемную фигуру, можно даже сказать - скульптуру. Возможно ли, чтобы такое сложнейшее соединение получилось совершенно случайным образом? Давайте проведем следующий эксперимент: возьмем коробок и произвольным движением бросим в него горсть бусин. Бусины раскатятся по дну, образовав оригинальный хаотичный узор. В этом узоре можно будет выделить простые упорядоченные структуры, например: три бусины могут образовать равносторонний треугольник, 3-5 бусин могут выстроиться на равном расстоянии в прямую линию, может образоваться дуга и даже почти идеальная окружность, может получиться фигура, напоминающая какую-то букву. А вот могут ли все бусины выстроиться в правильный геометрический узор? В одну прямую линию или две параллельные прямые? Можно ли случайным броском написать слово из нескольких букв? Какой-нибудь математик, наверное, вам скажет, что теоретически такая возможность существует с вероятностью один к десяти в страшно сказать какой степени. Но мы то прекрасно понимаем, что это лишь теоретическая вероятность, а на практике - хоть миллиарды лет непрерывно бросай эти бусины, ничего подобного не получишь. Точно так же невозможно, чтобы аминокислоты внутри клетки сами по себе случайно сложились в белок. Чтобы составить из ледышек слово «Вечность», нужен мальчик Кай, притом у мальчика должны быть руки, которыми он произведет ряд целенаправленных механических движений и мальчик должен быть умным и грамотным. У него прежде должна возникнуть идея - составить слово, подкрепленная знанием, как это слово пишется.

Так вот белок – это даже не слово, это целая поэма! Это осмысленное соединение аминокислот. Структура белка такова, какой и должна быть для того, чтобы данный белок мог выполнять возложенную на него биологическую функцию. Поменяй местами пару соседних аминокислот и вместо важного мембранного или транспортного белка получишь груду бесполезного органического мусора. Так вот клетка и является мальчиком Каем, ее руки – РНК и рибосомы, а идея и план строения белка хранится в архиве – ядре клетки и как мы уже выяснили, хранится в зашифрованном виде.

Жаль, неизвестно, кто был тем первым программистом, который взял россыпь нуклеотидов и стал присоединять их один за другим в длинную цепочку: ATGTACCAAGGACTA… и так далее. Как и компьютерная программа из ноликов и единичек, для постороннего наблюдателя это чередование нуклеотидов выглядит случайным и бессмысленным, но для тех, кто владеет шифром, тут подробно выписана химическая формула определенного белка. И как современные программисты пишут свои программы не методом произвольной комбинации битов, а вдруг случайно что-то получится, так и тот неведомый программист не мог тратить время на игры в рулетку. Потому как даже простенький белок всего лишь из 100 аминокислот может быть построен 20^{100}способами. Для сравнения – количество элементарных частиц в нашей Вселенной 10^{80}. Представьте, сколько времени было бы потрачено, чтобы случайным образом найти формулу хотя бы одного белка, вряд ли бы хватило всего времени существования Вселенной. Нет, конечно же, соображали, что, зачем и почему следовало соединить.

Первая троица (триплет) ATG означает, что следует взять аминокислоту Метионин; следом идет TAC и это значит, что к Метионину следует присоединить Тирозин; триплет CAA указывает, что к предыдущей паре нужно присоединить Глутамин; далее GGA - Глицин; затем CTA – Лейцин… Нужно всего лишь три нуклеотида, чтобы зашифровать название одной из 20 аминокислот, из которых и строятся все белки в организме.

После того, как была полностью написана программа для создания одного белка, безо всяких перерывов, к образовавшейся нити присоединяются нуклеотиды, описывающие строение следующего белка. И так постепенно происходит опись всего движимого и недвижимого имущества клетки и полная информация у нас оказывается представленной в виде нескольких таких цепочек нуклеотидов. Вы уже догадались, что эта цепочка и есть та самая ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), а тот кусочек, в котором зашифрована формула одного белка, и есть ген. И теперь вместо известного определения, что ген – это участок ДНК и т.д. мы можем сформулировать более понятное определение:

Ген – это последовательность нуклеотидов, в которой зашифрована информация о строении одного или нескольких белков живой клетки.

Что значит «нескольких белков» будет объяснено позже.

Итак, информационная цепочка у нас есть, но давайте посмотрим внимательно на эту одинарную нить – выглядит она очень хлипко и жалко, как-то страшно хранить такую важную информацию в столь ненадежном виде. Вот влетит в клетку какая-то бешенная радиоактивная частица и оторвет нуклеотиду азотистое основание, так что станет непонятно кто это A или T, а то и вовсе выбьет его из цепи (рис. 4).

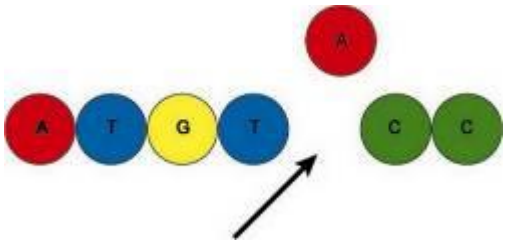


Рисунок 4

Ну, цепочка то, предположим, может починиться, концы в месте разрыва сразу же воссоединятся (хотя тоже не факт), но информация то на пострадавшем участке уже безнадежно испорчена! Если учесть, что космическое излучение постоянно и непрерывно буквально пронизывает нашу планету, да еще добавить повреждения ДНК из-за флуктуации тепловой энергии в клетке, из-за вредного влияния химических веществ и др., то в сумме получатся десятки тысяч повреждений генома клетки в течение одного лишь часа. Живые существа просто не смогли бы выжить, если бы не противостояли этой варварской лавине тератогенных факторов, пытающихся смести, смешать, уничтожить заботливо созданную генетическую программу.

Для начала упрочили одинарную цепь. Это оказалось не так уж сложно. Нуклеотиды состоят из 3-х частей и, связываясь в последовательную цепочку, задействуют только две свободные химические связи - углевода и фосфатной группы, но остаются еще азотистые основания, которые тоже могут соединяться с азотистыми основаниями другого нуклеотида по принципу комплементарности: A только с T, а G только с C.

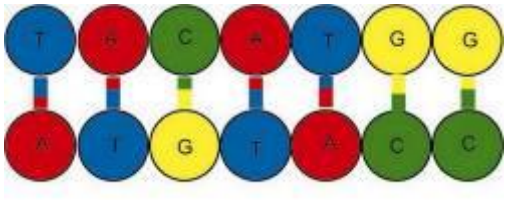


Рисунок 5

Таким образом, ДНК приобретает форму веревочной лестницы (рис. 5), так как эта лестница закручивается в спираль, то отсюда и появилось - «двойная спираль ДНК», которое вы наверняка не раз слышали. Плюс к этому в клетке были созданы специальные ремонтные бригады. Теперь если произойдет повреждение цепочки ДНК, то скорая помощь тут же прибудет к месту аварии, эти ребята посмотрят и скажут: «Ага, раз в параллельной цепи у нас нуклеотид Т, то в этом месте должен быть нуклеотид А», - и тут же его восстановят (рис. 6).

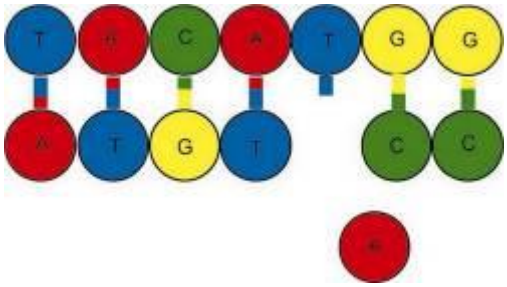


Рисунок 6

Цепь не сможет ни соединиться в этом месте, ни разойтись на две отдельные части, т.к. она жестко удерживается при помощи параллельной цепи.

Нельзя сказать, что такое колоссальное количество поломок генома (напомню - это десятки тысяч в час, большинство из которых, как правило, несовместимы с жизнеспособностью клетки) клетке удается нейтрализовать легко и без проблем, но пока организм здоров и молод, и собаки, да и мы с вами, ухитряемся выживать в такой недружелюбной обстановке. При этом даже не догадываемся о том, какие сражения идут ежесекундно за нашу жизнь на атомарно-молекулярном уровне.

Конечно, прочность двойной цепи не настолько велика, чтобы вообще нельзя было изменить в ней порядок нуклеотидов, иначе кроме первых прокариотов на Земле не появилось бы никаких новых организмов. Прочность химических связей в двойной цепочке ДНК так удачно и гармонично коррелирует с частотой различных типов повреждений, что, с одной стороны, обеспечивает некоторую стабильность в хранении информации, но при этом дает возможность иногда менять ее, благодаря чему живые организмы эволюционируют и развиваются.

С тем как информация хранится и зашифровывается разобрались, и теперь посмотрим, как же можно практически пользоваться этим архивом. Предположим, клетка решила создать какой-то белок. Для этого некая молекула под названием информационная или матричная РНК (мРНК) считывает информацию с соответствующего гена, и с этой информацией, как с рабочими чертежами подмышкой, направляется прямо в мастерские – эндоплазматический комплекс. А уже там рибосомы, согласно предоставленным чертежам, начинают соединять аминокислоты в последовательную цепь, которая является… нет, не белком, а всего лишь заготовкой для белка. А дальше происходит маленькое чудо - длинная цепочка аминокислот начинает сворачиваться,

приобретая пространственную форму. Выглядит это приблизительно как в фильме о роботах-трансформерах, когда из бесформенной груды вдруг сама собой образуется некая функциональная машина. И вот оказывается, что судить о функциях белка в организме можно лишь после того, как он свернется и примет необходимую форму. Информации, почерпнутой при расшифровке генома, об очередности аминокислот в протеине вовсе недостаточно, поскольку существуют миллионы потенциально возможных пространственных комбинаций, которые может принять этот белок. Однако, все белки, транслируемые с одного гена и имеющие идентичную аминокислотную последовательность, из множества вариантов выбирают одну-единственную заранее известную форму, и это будет форма с минимальной энергией структуры. Хотя, в редких случаях, бывает, что из одинаковых заготовок создаются разные конформации белков, различающиеся не только формой, но даже выполняющие разные функции, но при этом соблюдается главное правило для устойчивости белка - альтернативная его конформация должна иметь примерно то же по энергии состояние. Из этого мы сделаем первый важный

Вывод 1: Ген содержит не полную информацию о белке.

Белок имеет определенную степень свободы, и сам решает какой вид и какую функцию он приобретет. Выражение «сам решает» не стоит воспринимать буквально, это значит, что причины, управляющие этим процессом, пока что неизвестны, но ген тут точно ни при чем.

Теперь мы возвращаемся к тому самому моменту, когда клетке был дан сигнал, что можно начинать дублировать органоиды. Все происходит точно так же, как и в случае синтеза белка. Матричная РНК считывает информацию, рибосомы строят заготовки, белки сворачиваются, соединяются с другими белками, если речь идет о сложном молекулярном комплексе. Так по очереди дублируются все клеточные структуры, пока клетка не увеличится в размерах почти вдвое. Далее клетка переходит к самому важному действу – создание копий самих ДНК, так называемая репликация ДНК (рис. 7).

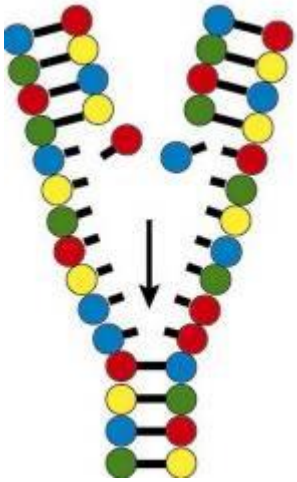


Рисунок 7

Специальный фермент хеликаза как ножом вспарывает водородные связи между двумя цепями ДНК, этот процесс можно вообразить себе как расстегивание застежки «молния». При этом к каждой половинке немедленно достраивается комплементарная часть, по уже описанному принципу – к А – Т, к G – С. К тому времени когда «молния» расстегнется до конца, мы получим две абсолютно одинаковые молекулы ДНК. Теперь все удвоенное имущество делится строго пополам, парные органоиды расходятся к разным полюсам, по центру образуется перетяжка и затем полное разделение клетки.

В результате получились две абсолютно одинаковые клетки, в которых тут же вновь включается программа размножения и все происходит заново, и так миллионы и миллиарды раз. Если бы в

этот процесс было невозможно никак вмешаться, то вся жизнь на нашей планете была бы представлена несколькими видами одноклеточных, впрочем, к этому моменту они бы все уже вымерли т.к. усвоили весь свободный углерод и больше питаться им было бы нечем. Но на цепочку ДНК постоянно кто-то покушается: то образовавшиеся практически одновременно с первыми одноклеточными вирусы, то та же радиация, то химическое воздействие меняет активность белков в клетке, и они начинают вести себя нестандартно во время репликации, что приводит к ошибкам копирования информации. Какой бы характер ни носили эти ошибки: потеря, вставка, перестановка местами одного нуклеотида или целого участка ДНК, все это называется одним словом - мутация. Меняется последовательность нуклеотидов в цепочке ДНК - меняется программа. Информация о белке либо искажается, либо вовсе не читается. Вариант, когда не читается, означает, что данный белок вообще не сможет синтезироваться.

Давайте предположим, что ген некоего белка повредили. Теперь мРНК снимает неверную информацию, и по этому искаженному шаблону рибосомы начинают строить белок. Понятно, что он получится немножко другого типа. Другой – это может означать и лучше и хуже. А может ли мутация особо не сказаться на функции белка? Да запросто! Если изменения произошли в нерабочих цепях, то это может крайне незначительно повлиять на работу протеина. Некоторые мутации и вовсе не могут ничего изменить в белке. Допустим, что в триплете GGA, обозначающем аминокислоту глицин, последний нуклеотид А поменяется на нуклеотид G, и в результате получится GGG. Мутация налицо, но дело в том, что триплет GGG, а еще триплеты GGC и GGT, точно так же как и GGA кодируют все тот же глицин. Также и для других аминокислот существует несколько кодирующих триплетов, поскольку аминокислот всего лишь 20, а из четырех нуклеотидов можно составить 64 триплета. В шифровании информации природа продемонстрировала недюжинное знание математики. Код, состоящий всего лишь из двух нуклеотидов, дал бы возможность зашифровать только 16 различных аминокислот, чего явно было недостаточно.

Может ли мутация ухудшить работу белка? Легко! Ломать - оно ведь не строить, и если влезть совершенно случайным образом в программу, то, скорее всего, что-то там испортишь. Испортить можно не сильно – белок будет работать, но чуть медленнее или не все функции выполнять. Можно и очень сильно повредить, и можно, в конце концов, убить. Как скажется на работе клетки негативная мутация? Хочется сразу же сказать, что мутация, убивающая белок самая нежелательная, а несколько ухудшающая вроде как лучше. Но не будем торопиться. Чтобы оценить вред для всей клетки нужно еще четко выяснить важность белка для ее жизнедеятельности. Некоторые белки можно убрать из клетки совсем и ничего страшного с клеткой не случится, возможно, есть иные белки, которые дублируют их работу. А вот в другом белке даже незначительная поломка приведет к гибели клетки, так как он очень уж важен. Те клетки, которые погибают сразу – нас больше не интересуют, это эволюционный тупик, они не оставят своего следа в истории. А вот клетки чуть хуже работающие вполне могут выживать, и теперь мы уже получаем бактерии, хоть и относящиеся все еще к одному и тому же виду, но отличающиеся уже и генетически и физиологически – т.е. у нас наметилось внутривидовое разнообразие.

А могут ли быть положительные моменты от такого случайного вмешательства? Давайте спросим так: может ли снаряд, влетевший в дом принести пользу? В некоторых случаях - да. Например, если он не взорвется, а, влетев в открытое окно, просто прибьет противного гостя, или если в потолке была дыра, а он точно попадет в эту дыру, запечатает ее и дождь перестанет заливать квартиру. То есть вероятность такая есть, но очень уж она мала и призрачна. Точно так же обстоят дела и со случайными мутациями – очень уж редко они бывают полезными, в результате которых белок приобретает новые положительные свойства. Но все же изредка встречается и такое, и эти мутации играют свою роль в поступательном движении эволюции.

Если некоторое улучшение и возможно, то совершенно радикальные превращения, возникновение новых белков невозможно произвести, действуя методом тыка. Если опять провести аналогию со снарядом, то вопрос следует задать так: может ли снаряд, влетевший в дом, сделать там евроремонт? Нет и еще раз нет! Точно так же и эволюция живой материи идет не под влиянием случайных факторов, это совершенно четко направленный и регулируемый процесс. Только направляется и регулируется процесс не некой высшей силой (может, кто-то именно так воспринял мои неоднократные намеки), это поразительное свойство и живых систем, и материи вообще - самоорганизация, самоусложнение, непрерывное развитие. А каким образом хаос выступает источником возникновения упорядоченности, изучает новая наука - синергетика.

Это, якобы, лирическое отступление, на самом деле является важным информационным сообщением, задача которого донести до читателя мысль, что образование биологического вида, каковым является и собака, это отнюдь не результат нелепых случайностей, а целенаправленное действо, сложность и мудрость которого мы даже не в состоянии осознать, но относиться к нему нужно с уважением и пиететом. И теперь я могу сформулировать:

Главное правило для экспертов, кинологов, заводчиков, собачников, которое гласит: Не нужно считать себя умнее природы!

Она миллиарды лет оттачивала эти механизмы, и она знает что делает, а наша задача не воевать с ней, а научиться понимать. Чем больше кинологов станут руководствоваться этим правилом, тем быстрее кинология выберется из того болота, в котором она сейчас находится.

Надеюсь с одноклеточными все понятно. Но вы уже, наверное, думаете: а много ли толку от знания того, как работают гены у одноклеточных, если на самом деле нас интересует генетика собак. У этих одноклеточных ни лица, ни фигуры, естественно, что их генам не остается ничего другого как кодировать информацию о белках, из которых состоит клетка. А вот у собак-то сколько всего - тут тебе и форма головы, и выход шеи, и линия верха, и углы конечностей, и много-много другого, информацию о чем нужно ведь тоже как-то зашифровать. Мы ведь глаза имеем и видим, что отличительные черты в экстерьере собак очень даже передаются по наследству. Это заметно и на примере разных пород, например, форма головы у боксера и борзой не только своя в каждой породе, но и наблюдается схожесть в пределах племенной линии, когда мы видим в собаке черты ее родителей и дедов-прадедов. И вам как раз в первую очередь хочется узнать - как именно это наследуется, а не какие-то бесполезные белки; и вы готовы внимательно читать и разбираться с тем, как можно получить плечо хорошей длины или отличную линию верха, какие такие гены за это отвечают и доминантные они или рецессивные. Такой подход к генетике как раз и является следствием неправильного преподавания и использования сильно устаревших догм и сведений. И причиной того, что переход от азов к более сложным вещам получается очень затруднителен, а иногда и вовсе оказывается непреодолимым барьером для тех, кто упорно пытается искать вышеуказанные гены и закономерности в наследовании признаков.

Когда пол века назад ученые впервые увидели в микроскоп структуру ДНК, подсчитали, что в сумме геном содержит около 3 миллиардов нуклеотидов, то так и ахнули от свалившегося на голову богатства. Прикинули, что генов должно быть миллионы, даже называлась цифра в 7 млн.! Белков же, из которых состоит организм млекопитающего, всего около 100 тыс. (по современным данным более 240 тыс.). В остатке получается астрономическое число «бесхозных» генов, по поводу которых немедленно решили, что они хранят информацию обо всех событиях в организме, вплоть до того, что на каждый чих должен быть свой собственный ген. Этот восторг по поводу необыкновенного богатства генома оказался настолько заразителен, информация так прочно засела в массовом сознании, что теперь выбить ее оттуда практически невозможно. Геном приобрел черты монстра-диктатора, который отвечает абсолютно за все в организме, всем управляет, всем руководит. Хотя с тех пор немало утекло воды, и генетика давно ушла вперед, мифы продолжают жить и здравствовать.

К миллениуму ученые порадовали общественность тем, что полностью расшифровали геном человека. Расшифровали – это было громко сказано, под расшифровкой все-таки подразумевается, что должен быть известен белок, который кодирует этот ген, а на самом деле всего лишь определили последовательности нуклеотидов во всех хромосомах и сделали предварительный подсчет генов. Цифру заявили в 100тыс., что как раз соответствовало количеству белков, но тут же развеивало все мифы о том, что в геноме зашифрована еще какая-то дополнительная информация об организме. Прошло несколько лет и ученые стыдливо доложили, что они «маленько» просчитались и генов на самом деле всего лишь около 50тыс. Проходит еще время, и называют цифру 35-40 тыс. Не так давно опустились до 20 тыс. и, кажется, это уже окончательная цифра. У прочих млекопитающих, в том числе и у собак приблизительно столько же. То есть генов катастрофически не хватает даже для того, чтобы зашифровать формулы всех белков, из которых состоит организм, не говоря уже о каких-то виртуальных признаках. Ну, с белками то разобрались, оказалось, что большинство генов содержит информацию сразу о нескольких белках (это как раз и есть обещанное выше пояснение к определению гена). А как одному гену удается такое совместительство, мы сейчас разберемся.

На самом деле только у бактериальных генов, наблюдается полное соответствие нуклеотидной последовательности первичной структуре кодируемых ими белков, а ген эукариотической клетки состоит из нескольких элементов. Область гена, кодирующая белок, состоит из нуклеотидных последовательностей двух типов: экзоны - участки ДНК, которые несут информацию о строении белка и интроны – участки не несущие информации о структуре белка. Проще всего представить себе строение гена, если сравнить его с обычным словом, пусть это будет слово **СОРОКА**. Каждая буква этого слова несет информацию, следовательно, является экзоном. Случайные вставки между экзонами, являются бесполезными интронами. Ген, кодирующий один и тот же белок в ДНК бактерии будет выглядеть вот так:

СОРОКА

А в ДНК эукариотической клетки так:

СЩДОМТБРЦУВОЧКФЭА

В процессе синтеза белка мРНК полностью скопирует эту бессмыслицу, включающую как экзоны, так и интроны. Но эта информация совершенно не пригодна в качестве инструкции для производства белка. Сначала из нее нужно исключить интроны, а экзоны соединить в нужном порядке. Этот процесс называется сплайсингом (сшивание, сращивание).

С~~-ЩД-~~О~~-МТБ-~~Р~~-ЦУВ-~~О~~-~~Ч~~-~~К-~~ФЭ~~-~~А = СОРОКА

Казалось бы, что природа тут слегка перемудрила, вместо простого и понятного метода записи информации, который прекрасно работает у простейших, вдруг зачем-то понадобилось отягощать ДНК мусорными интронами и задавать лишнюю работу мРНК. Но, нет! Такой хитроумный способ позволяет создавать множество новых белков без образования новых генов. Нужно всего лишь по-другому вырезать экзоны. Например:

С ~~-ЩД-О-МТБ-Р-ЦУВОЧКФЭА~~ = СОР, С-~~ЩД-О-МТБ-Р-ЦУВ-О-Ч-К-ФЭА~~ = СОРОК, С-~~ЩД-О-МТБРЦУВОЧ-К-ФЭА~~ = СОК, ~~СЩД-О-МТБ-Р-ЦУВОЧКФЭА~~ = ОР, ~~СЩДОМТБ-Р-ЦУВ-О-Ч-К-ФЭА~~ = РОК.

Раз уж было сказано, что белок – это осмысленное соединение, то будем придерживаться этого правила и при составлении новых вариантов генов, выбирая только реально существующие слова, как в известной игре, с тем только отличием, что мы не имеем права менять последовательность букв-экзонов. Из коротенького слова СОРОКА методом альтернативного сплайсинга можно создать шесть принципиально разных белков. Из длинной цепочки реальных экзонов и интронов, составляющих один ген, можно «нарезать» тысячи вариантов белков. Поэтому, имея всего лишь 20 тыс. генов, сколько и у круглых червей, млекопитающие, тем не менее, поднялись гораздо выше по эволюционной лестнице, только лишь благодаря усложнению «программного обеспечения».

Информация об альтернативном сплайсинге нужна не только для общего развития, из этого можно сделать целый ряд важных выводов:

Вывод №2: Мутация в одном лишь гене может повлечь за собой изменение структуры целого ряда белков, что, в свою очередь, может привести к комплексу проблем в организме .

Вывод №3: Ген содержит информацию о строении нескольких белков, но который именно из белков будет синтезирован в клетке, зависит от пути сплайсинга в мРНК.

Решение мРНК зависит не от ее капризов и не от того, с какой ноги она сегодня встала, а от физико-химических характеристик клеточной цитоплазмы и от типа клетки. Например: в клетках мышечной ткани с гена СОРОКА будет транслироваться белок СОРОКА, в клетках костной ткани с этого же гена синтезируют белок СОК, а в нейронах - РОК. Иными словами, у большинства генов альтернативный сплайсинг тканеспецифичен: в одних тканях чаще синтезируются одни изоформы белка, в других — другие. Обращаем внимание на оговорки «у большинства» и «чаще». Это означает, что даже для генов, сплайсинг которых отличается строгой тканеспецифичностью, все равно наблюдается индивидуальная вариабельность: у разных собак, даже близкородственных, в одних и тех же тканях может быть разное соотношение изоформ белков. Где-то там, в мышцах, рядом с «сорокой», мы сможем найти немножечко «сока» и капельку «рока» и, наоборот, в костях и нейронах кроме основных белков, синтезируется некоторое количество альтернативных.

Вывод №4: Синтез белков, информация о которых зашифрована в одном гене, преимущественно тканеспецифичен, но при этом выбор изоформы белка не подчиняется строгим законам и запретам и зависит от общего состояния организма.

Следующая оплошность в преподавании основ генетики заключается в укорочении цепочки ген – белок – клетка – признак, до более простого варианта ген - признак. Как в примере с горохом из школьного учебника или когда речь идет о некоторых наследственных заболеваниях, мы говорим: мутация в таком-то гене дает такое-то заболевание, или: мутация вызывает изменение цвета лепестков и т.д. В обычной речи и даже в научных статьях это вполне допустимо, подразумевается, что все и так понимают о чем идет речь, но для людей не знающих биохимию и цитологию так и запечатлевается, что ген определяет какой-то признак организма. Но это еще пол беды, настоящая беда приходит, когда эта расчлененная логическая цепочка переворачивается и приобретает вид: признак – ген, то есть считается, что каждому признаку организма соответствует определенный ген. Особенно жуткие формы приобретает такое представление о механизме наследственности у кинологов, ведь они привыкли мыслить категориями – признаки, то бишь стати. Мы, оценивая собаку, мысленно расчленяем ее на отдельные стати и для нас имеет большое значение, чтобы каждая линия, каждый квадратный сантиметр тела строго соответствовали требованиям стандарта. За каждым признаком собаководам видится какой-то определенный ген и им очень хочется узнать - что же это за ген, как он работает и наследуется. Приведенная выше информация о том, что в геноме собаки ничего другого, кроме информации о белках не зашифровано, если и убедила читателей в том, что между генетикой одноклеточных бактерий и собак нет особой разницы, то вопрос о наследовании определенных черт во внешности и характере остался открытым. А ведь именно это и есть главный вопрос для всякого заводчика. Путь от гена к

признаку и от генотипа к фенотипу долог, труден и извилист, но мы попробуем пройти его. И начнем Ab ovo — «с яйца»..

ЛЕКЦИЯ 3 ЭМБРИОГЕНЕЗ

Изначально все собаки, даже крупные, красивые и умные, были самыми настоящими «примитивными» одноклеточными, и получилось это одноклеточное в результате слияния яйцеклетки и сперматозоида. Затем эта клетка (зигота) делилась множество раз (принцип деления мы с вами как раз подробно рассмотрели) и всего лишь через два месяца мы получили на выходе очень даже многоклеточного щенка. Вот только есть одна странность: на входе у нас была одна клетка, определенного типа и вида, а когда мы станем рассматривать щенка, то окажется, что он состоит из разнообразных групп совершенно не схожих клеток. Тут и минерализированные клетки костной ткани остеоциты, и клетки мышечной ткани - миоциты, клетки сердечной мышцы – кардиоциты, гепатоциты печени, нейроны, эритроциты, лимфоциты и т.д. и т.п. Эти клетки не только отличаются внешне, они выполняют совершенно разные функции, в них синтезируются разные белки. Но если мы посмотрим в ядро каждой из этих клеток, то окажется, что в них абсолютно одинаковые наборы ДНК. Как же это вообще возможно такое, что клетки с одинаковым геномом так несхожи?

Мы с вами бросили оплодотворенную яйцеклетку на произвол судьбы и заинтересовались уже готовым щенком, пропустив один из удивительнейших процессов в природе – формирование плода. Потому, возвращаемся на 2 месяца назад и наблюдаем, как яйцеклетка начинает дробиться, а число клеток эмбриона при этом растет в геометрической прогрессии: 2, 4, 8, 16, 32...



Рисунок 8

Ранние стадии эмбриогенеза животных не случайно называют «дроблением»: зигота именно дробится, клетки эмбриона после каждого деления становятся всё мельче, поскольку между клеточными делениями отсутствует стадия роста клеток. Здесь наблюдается некоторое отличие от деления одноклеточных, у которых, как мы помним, клетка перед делением должна увеличиться вдвое. Яйцеклетка же заранее запаслась всеми необходимыми «стройматериалами», и не на одно, а на множество делений вперед, потому она такого гигантского размера, во много раз больше обычных клеток. Да и неоткуда зиготе взять питательные вещества, ведь оплодотворение яйцеклетки происходит в фаллопиевых трубах и от момента оплодотворения до прикрепления плодного яйца к стенке матки проходит несколько дней, в течение которых клетка вынуждена использовать только внутренние ресурсы. Только когда яйцеклетка сможет получать от материнского организма необходимые питательные вещества, тогда и начинается настоящее деление, с предварительным увеличением размера исходных клеток, и эмбрион начнет расти не по дням, а по часам. Пока же при дроблении зиготы общее количество цитоплазмы не растет, увеличивается лишь количество клеточных ядер, а, следовательно, и ДНК. Но если каждый вновь созданный комплект ДНК является точной копией первичного оригинала, то цитоплазма делится между клетками неравномерно. Цитоплазма яйцеклетки специально имеет такой хитрый состав,

чтобы было невозможно ее разделить честно и справедливо напополам, так что изначально при дроблении получаются клетки, имеющие одинаковое ядро, но разную цитоплазму.

На первых стадиях дробления геном пока что спит. С него, как с бесчувственного тела, снимают копии, но никакая информация с него не считывается и трансляция белков в клетке не производится. Но где-то на стадии 4-8 клеток геном начинает просыпаться. Вернее, просыпаются мРНК с навязчивой мыслью: «Чертовски хочется работать»! Они устремляются к геному, и вот тут вспоминаем предыдущую лекцию, что работа мРНК целиком и полностью зависит от физико-химического состава цитоплазмы. А наши первые клетки как раз этим самым составом цитоплазмы и отличаются. Поэтому в одних клетках мРНК начнут считывать информацию с одних генов и далее рибосомы синтезируют соответствующие им белки, а в других клетках начнут совсем с других генов/белков. И вот эти самые первые белки имеют такое хитрое свойство – они заставляют клетки своей группы делиться в определенном направлении, что приводит к расслоению групп клеток. В процессе деления образуются два зародышевых листка: наружный – эктодерма и внутренний – энтодерма. Затем добавляется и средний слой - мезодерма. Следующий этап (нейруляция) - участок эктодермы отделяется от остальной части клеточного слоя, образуя нервную пластину. Боковые края нервной пластинки утолщаются, образуя нервные валики, которые постепенно сближаются, а в самой пластинке вдоль средней линии образуется желобок. Валики сходятся над ним и сливаются, в результате чего возникает полая нервная трубка, из которой в процессе дальнейшего развития возникнет головной и спинной мозг, а клетки краевых отделов нервного желобка образуют нервный гребень.

Из этих 4-х основных пулов: эктодермы, энтодермы, мезодермы и нервного гребня и будет формироваться организм. Это те самые стволовые клетки, о которых вы не могли не слышать. Стволовые клетки могут стать чем угодно, любым органом или тканью и они ими становятся, когда начинается самый удивительный и фантастический процесс - дифференцировка клеток или как мы называем по-простому – закладка органов.

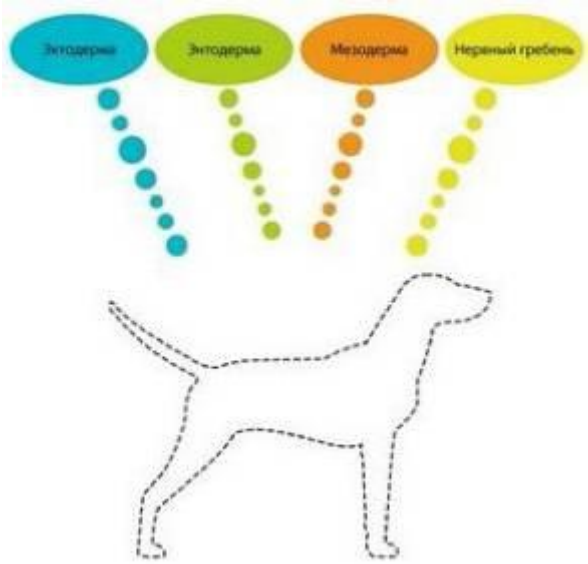


Рисунок 9

Я попробовала для наглядности изобразить этот процесс в виде развертки (рис. 9), на самом деле группы клеток, конечно же, мигрируют внутри формирующегося эмбриона. От каждого массива отделяются группы клеток, образовавшиеся в процессе деления. Пока что эти клетки практически идентичны, но с каждой отдельной группой начинают происходить чудесные превращения. Специальные белки в них отключают «лишние» гены и оставляют только те,

которые нужны клетке для ее специфической функции. Например, клетке мышечной ткани не нужны пищеварительные ферменты, характерные для клеток эпителия кишечника, но зато обязательны белки, способствующие выраженным сокращениям клетки, потому гены первых выключат, а гены вторых оставят и т.д.

Группы клеток передвигаются в нужном направлении и далее участвуют в создании органов и тканей:

Эктодерма дает начало наружным слоям кожи и ее производным - волосы, ногти, зубная эмаль, и частично слизистой ротовой полости и полостей носа.

Энтодерма формирует выстилку пищеварительного тракта, печень, поджелудочную железу, щитовидную железу, легкие, тимус, а также выстилку дыхательной системы, мочевого пузыря и уретры.

Мезодерма развивается в соединительную ткань, мышечную ткань, костную и хрящевую ткани, кровь и сосудистую систему, мочеполовую систему и дермальный слой кожи.

Нервный гребень: нервная система, пигментные клетки, хрящи лицевого черепа, часть мозговых оболочек, хромаффинные клетки надпочечников, одонтобласты, перегородка между аортой и легочным стволом, кишечник.

Совершенно удивительна степень согласованности процесса дифференцировки и миграции клеток, ведь из одного пула стволовых клеток формируются разные органы, а один орган может образоваться из клеток разных пулов. Каждый пул должен произвести и отмерить нужное количество клеток на тот или иной орган, как-то нужно подсказать этим клеткам в кого им следует превратиться, притом нужно соблюсти сроки – какие органы нужно создать в первую очередь, а с какими следует повременить, нужно объяснить клеткам в какую сторону они должны двигаться в организме. Представьте себе, что идет формирование кровеносных сосудов, уже заложены первые круги кровообращения, а сердце еще и не начинало формироваться. Сосуды без сердца, впрочем, как и сердце без сосудов – вещь бесполезная, они должны образовываться согласованно друг с другом, да еще в строго отведенный промежуток времени, чтобы в нужный час начала функционировать первичная система кровообращения, иначе эмбрион погибнет. Или возьмем формирование печени. Сама печень образуется из клеток энтодермы, кровеносные сосуды, питающие ее, получаются из мезодермы, а иннервацию обеспечивают производные нервного гребня – нейроны. Необходима синхронизация по времени между всеми тремя пулами, чтобы соответствующие группы клеток дифференцировались в нужное время и в нужном количестве, чтобы они оказались в нужном месте, опознали друг друга и соединились определенным образом.

Великое переселение народов, Вавилонское столпотворение и восточный рынок вместе взятые даже близко не описывают сложность передвижений и взаимодействий клеток на ранних стадиях эмбриогенеза. Как в такой суматохе и неразберихе можно «собрать» щенка, ничего не перепутав и ничего не упустив? Кто или что управляет этим сложнейшим процессом? Первое, что приходит на ум – гены. Да, без них не обходится. С гена транслируется белок определенного вида, этот белок выполняет возложенные на него функции и тем самым вносит свою лепту в должный ход формирования плода. Мутации в генах, напротив, могут привести к тому, что соответствующие им белки не только провалят свой фронт работ, но еще и сделают невозможной работу многих других белков и это может оказаться крайне опасным и даже гибельным для формирующегося плода. Но все же геном является скорее не управляющим, а пассивным началом, его задача — всего лишь хранение наследственной информации, а вот как этой информацией воспользуются, в какой очередности, зависит от активного начала клетки - белков. Возможно, белки и есть та самая руководящая и управляющая сила организма? Но сами белки не могут синтезироваться без ДНК-программы, и любые изменения в структуре гена могут радикальным образом преобразовать белок и заставить его выполнять совершенно новые функции. Значит, все-таки ДНК руководит всем, только так хитро, исподтишка? На это можно возразить, что ДНК не может мутировать и изменить последовательность нуклеотидов по своему желанию, целенаправленно создать новый

рабочий ген могут только активные структуры клетки - белки. А эти белки опять таки созданы по ДНК-программе… Так можно ходить по кругу до бесконечности, это одна из любимейших тем для спора современных биологов: кто главнее - ДНК или белки. Хотя, собственно, спор уже разрешен – главные… РНК, поскольку являются связующим звеном между ДНК и белком, являясь одновременно и активной структурой и пассивным носителем информации, а возможно и прародителем первых двух. Но поскольку нас интересует не сколько история, столько современное состояние дел в живой клетке, то правильно будет сказать, что троичный комплекс РНК, ДНК и белки с помощью сложных обратных связей влияют друг на друга, управляют друг другом и осуществляют формирование организма. В этой тройке нет главных и второстепенных.

Поэтому, если вы решите подробно разобраться с наследованием того или иного генетически обусловленного признака, то будет принципиально неверно выдергивать из этой веселой троицы одну лишь ДНК и уделять внимание только генам, нужно обязательно идти дальше, выяснять что за белок транслируется с этого гена, как он работает в клетке, с какими другими белками взаимодействует. Изучением жизни и работы белков в клетке занимается раздел молекулярной биологии – протеомика и мы еще поговорим о белках, а пока продолжим с эмбриогенезом.

Итак, процесс невероятно сложен. Настолько сложен, что было бы величайшим чудом, если бы он протекал совсем без ошибок. Наоборот, ошибки - это норма. Если раскурочить любой организм, то можно будет обнаружить там множество разнообразных мелких и крупных дефектов, и отнюдь не все они будут иметь генетические причины. Многие дефекты - следствие нарушений в процессе эмбриогенеза. Все женщины у кого есть дети, отлично знают, что самый ответственный период беременности с 3 по 12 неделю, когда происходит закладка органов. В это время крайне нежелательно подвергаться неблагоприятным воздействиям, как то: бесконтрольный прием лекарств, вирусные инфекции, стрессы, перегрев, переохлаждение и пр. То же самое можно сказать и о собаках. У собак беременность протекает всего лишь около 2 месяцев и дифференцировка органов проходит гораздо быстрее, где-то к месяцу щенок уже практически полностью сформировался. Заботливое отношение к щенной суке в первый месяц беременности просто необходимо для того, чтобы исключить любое неблагоприятное вмешательство в то священнодействие, что происходит в организме.

Но не только тератогенные факторы и мутации в генах могут привести к аномалиям развития плода, даже если поместить эмбрион в некие идеальные лабораторные условия, все равно не обойдется без сбоев. Происходит это из-за рассогласования в работе некоторых белков. Все белки в клетке и сами клетки с помощью тех же белков, постоянно обмениваются друг с другом химическими и физическими сигналами и меняют свое поведение в зависимости от того, какие сигналы они получили от соседей. Но в некоторых случаях конструкции белков делают невозможным или затруднительным их общение сотоварищи.

Возьмем для примера простой вариант: есть белок ***A*** – мембранный рецептор (мы помним из цитологии, что рецепторы принимают управляющие сигналы от организма к клетке) и есть белок ***B***, который является непосредственным передатчиком сигнала рецептору (лиганд), путем присоединения к нему с помощью химических связей. В генах, кодирующих формулы этих белков, произошло по одной мутации, и теперь мы имеем по два типа каждого из белков: ***A*** и ***a, B*** и ***b***. Так вот, может оказаться, что лиганд типа ***B*** прекрасно оккупирует оба рецептора, а вот белок ***b*** типа может соединиться только с ***a***-рецептором, но никак не стыкуется с его доминантной формой - ***A***. При генотипе ***AAbb*** целое семейство клеток может не получить важный управляющий сигнал от организма и формирование какого-либо органа окажется под угрозой. Если бы какой-то исследователь решил узнать причину этой аномалии и стал изучать ДНК собаки с целью обнаружения гена-вредителя, то его ожидало бы фиаско. Ведь для поиска генетических мутаций берутся для сравнения образцы тканей у здоровых и больных особей. Когда бы дошла очередь до гена ***A***, то ученый отметил бы, что есть множество здоровых животных и с геном ***A***, и с его мутантной формой – ***a***. Точно так же обнаружилась бы масса здоровых собак с генами ***B*** и ***b***.

Спросите, отчего же этот исследователь такой не сообразительный и не заметил, что только лишь сочетания ***AB, aB, ab*** дают здоровых животных, а при сочетании ***Ab*** обнаруживается порок. Так в том то и дело, что исследователь генома не знает на какое сочетание следует обратить внимание, ведь то, что белки тесно взаимодействуют друг с другом в организме, вовсе не значит, что их гены находятся рядом в ДНК. Они даже могут располагаться в разных хромосомах.

Возможно, вы возразите, что не совсем корректно называть подобные неувязки рассогласованием, ведь налицо есть мутация в гене ***B***, которая и явилась причиной аномалии, и даже благополучное сотрудничество ***b*** с одной из форм рецептора не может служить для него оправданием. Взять, да и отсеять, подлеца, с помощью селекционных методов, чтобы не доставлял нам столько хлопот. Если речь идет о такой простенькой связи, то, конечно, постоянно исключая из разведения особей с генотипом ***Ab***, мы постепенно уменьшим встречаемость аллеля ***b*** в поголовье. Но если вдруг окажется, что белок ***B*** взаимодействует не только с рецептором ***A***, но еще и с рецептором ***C***, который также существует в двух ипостасях и расположен на мембране клеток совсем иного типа и тут, наоборот, белок ***b*** активен с обоими рецепторами ***C*** и ***c***, а белок ***B*** тормозит при встрече с одним из этой пары рецепторов. И кто теперь плох, а кто хорош? А еще может оказаться в организме белок ***D***, одна из мутаций которого может взять на себя функции ***B***-белка и также взаимодействовать с рецептором ***A***. Если собаке с генотипом ***Ab*** повезет с попутчиком в виде ***d***, то никакой аномалии развития не случится, так как ***d*** подменит нерасторопного ***b***. Таких коварных многоступенчатых обратных связей среди десятков тысяч белков может быть несметное количество. Притом, все эти гены и белки не являются неблагополучными, неполноценными, по отдельности они замечательные ребята, но не всегда находят общий язык друг с другом. Иногда это может привести к возникновению не менее серьезных аномалий и пороков развития, чем при генетических мутациях.

Проведем следующую аналогию. Представьте себе сложнейшую транспортную развязку и движущиеся в разных направлениях потоки машин. Водитель каждой машины должен попасть в нужное место, где его ждут, где у него есть важные дела, где есть зависящие от него люди. Чтобы все благополучно добрались до места назначения, водители должны знать правила дорожного движения, уметь водить автомобиль, внимательно воспринимать сигналы извне, чтобы действовать согласованно с остальными участниками дорожного движения. Вдруг в этом потоке появляется автомобиль, у водителя которого проблемы с одним из перечисленных требований, а то и со всеми тремя сразу. Авария неизбежна. Насколько серьезны будут последствия, зависит от того, пострадает ли один этот автомобиль, например, вылетев на обочину, или неумелый водитель устоит масштабное побоище, перекрывшее все движение по магистрали. А может быть и другая ситуация: вроде все водители достаточно профессиональны, но поток слишком плотный, а соседний автомобиль вдруг показался каким-то несимпатичным, и нет желания ему в чем-то уступить. И вот, кто-то поехал чуть быстрее, а второй в этот момент не притормозил, кто-то чуть раньше повернул и нате вам - та же пробка, та же задержка движения, в результате которой рухнули планы сотен и даже тысяч людей. Так вот движение – это дифференцировка тканей, бестолковый водитель – мутантный белок, а несогласованные действия водителей – это несогласованные действия нормальных белков.

Перейдем от автомобилей опять к живому организму, и возьмем конкретный процесс – выход семенников в мошонку у кобелей. Это достаточно сложный церемониал, в который входит и правильное формирование и самих семенников, и семенного канатика, и пахового канала, и пахового кольца. Это еще и гормонально зависимый процесс, то есть, задействована вся эндокринная система организма. Тысячи и тысячи белков работают в поте лица, чтобы все прошло успешно. Нарушить этот процесс можно: а) вызвав вредную мутацию в одном из белков; б) дезинтегрировать работу этих белков или вызвать сдвиг во времени формообразовательных реакций; в) тератогенным воздействием. Как ни странно, но п.п. б) и в) встречаются гораздо чаще. Этими же тремя способами можно нарушить формирование прикуса, заполучить эпилепсию,

дисплазию суставов, пороки строения внутренних органов, белые пятна на шерсти и пр. Иногда щенок имеет целый букет подобных аномалий. Многие заводчики сталкивались с тем, что у кобелей-крипторхов еще и прикус не в порядке и даже порок сердца имеется. Вероятность того, что эти пороки вызваны целой серией генетических мутаций, крайне мала. Причиной тому, скорее всего, та самая «транспортная пробка» в эмбриогенезе, когда сбой в одном месте тянет за собой задержку и несогласованность в работе сопредельных систем организма.

Тут природа поставила перед человечеством серьезную задачу, казалось бы, стоит определить дислокацию всех генов, внимательно изучить на предмет мутаций каждый из них (а это не такая уж архисложная задача для всего лишь 20 тысяч генов) и причина любого наследственного заболевания, хоть у собаки, хоть у человека станет точно известна. Свершилось. Геном (по крайней мере, человека) расшифрован, энтузиазм у ученых бьет через край, и вовсе не безрезультатно - на сегодняшний день обнаружено более 4000 тысяч мутаций, ответственных за наследственные заболевания. Однако остался приличный перечень болезней, для которых так и не удалось найти соответствующие мутации, хотя нет сомнений в том, что в большинстве случаев эти заболевания обусловлены генетическими причинами, с семейным характером наследования. Либо генетическая мутация обнаружена лишь у части лиц, страдающих тем или иным наследственным заболеванием, в то время как у остальных больных данный ген в норме. Особенно интересны случаи, когда такое наследственное заболевание регистрируется только у одного из однояйцевых близнецов, имеющих, как известно, идентичный геном. Секвенирование ДНК обоих близнецов иногда показывает, что никаких различий в их геноме нет.

Давайте еще раз перечислим все факторы, которые могут повлиять на течение эмбриогенеза:

1)Генетические мутации. 2)Влияние внешних факторов. 3)Рассогласование в работе белков.

Как бы ни было трудно собаководам примириться с мыслью, что в некоторых случаях наследственная болезнь или аномалия развития у собаки есть, а виновного гена нет, но придется себя пересилить. Но и не следует злоупотреблять это информацией в том смысле, что если неприятность случилась у собак моего разведения, то это неувязки во время эмбриогенеза, а если в питомнике конкурента – это исключительно мутации и производители являются носителями неблагополучных генов.

Что же делать в этой ситуации заводчикам, как бороться за здоровое потомство, если не можешь точно узнать, по какой причине получаются подобные аномалии? Во-первых: есть статистические методы обработки информации, с которыми мы познакомимся в соответствующей лекции. Во вторых, что касается самих порочных собак, то есть действенный метод – выбраковывать всех подряд, не разбираясь с причинами. В третьих – следует знать, кто или что является виновником рассогласования в работе белков. Об этом тоже в соответствующем разделе, чтобы не засорять лекцию по эмбриогенезу посторонней информацией.

А лекция уже движется к логическому концу, осталось, напоследок, только оценить удельный вес генотипа и среды в формировании организма. В этом нам опять поможет близнецовый метод – основанный на сопоставлении однояйцевых близнецов. Придется использовать данные исследований человека, но пусть вас это не пугает. Полиэмбриония – развития более одного зародыша из одной зиготы, наблюдается и у животных, а не только у человека. И вообще, различия на генетическом и клеточном уровне между человеком, собакой или излюбленным материалом для генетических исследований – лабораторными мышами, настолько ничтожна и непринципиальна, что можно смело проводить аналогии и, поверьте, я их провожу только в тех случаях, где это допустимо.

Принято говорить, что близнецы похожи, как две капли воды, однако это не совсем так. Во внешности близнецов есть некоторые отличия, благодаря чему близкие люди их могут различать. Известны также случаи, когда однояйцевые близнецы рознятся весьма существенно. Например,

зарегистрирован случай в одной из африканских семей, когда один из монозиготных близнецов родился темнокожим, а второй оказался альбиносом. Или еще такой пример: два однояцевых близнеца до 5-летнего возраста развивались одинаково, но потом один из братьев стал отставать в росте и к 15 годам брат близнец обогнал его почти на голову.

И все же, не смотря на некоторые исключения, пример близнецов однозначно подтверждает, что фенотип процентов на 99 зависит от генотипа. Притом в геноме многоклеточного организма нет чертежей, генеральных планов строительства или трехмерного оптического изображения будущего взрослого организма (вам смешно, а есть, между прочим, и такая «научная» теория), а есть только программа развития отдельной клетки. Благодаря тому, что каждая клетка строго следует своей программе поведения, а между отдельными клетками существуют коммуникативное согласование всех действий, в итоге получается животное определенного вида и типа.

Уникальность каждого фенотипа получается благодаря тому, что у каждого индивида уникальное сочетание генов в ДНК и соответственно уникальное сочетание активной действующей силы - белков. А одинаковые взаимодействия порождают одинаковые формы. Давайте вспомним главный принцип при сворачивании белка в пространственную структуру – занять самый выгодный энергетический уровень. То же самое происходит и при «самосборке» клеток в пространственную структуру – организм. На каждой стадии эмбриогенеза, образуются структуры с минимальной потенциальной энергией. Обыкновенная физика и никаких чудес.

На физиологическом и гистологическом уровне у близнецов будет гораздо больше отличий, чем в фенотипе, начиная от несущественных отклонений в строении органов и тканей и заканчивая серьезными врожденными патологиями лишь у одного из близнецов. Получается, что интерьер менее зависим от генотипа, чем экстерьер. Происходит это потому, что за внешний облик любого биологического вида отвечает некое семейство так называемых гомеозисных генов - hox-генов. У млекопитающих это семейство представлено 38 генами, сгруппированными в 4 комплекса, у более примитивных видов hox-генов и того меньше. Достаточно всего лишь 38 генов для того, чтобы собака выглядела как собака, а не как дождевой червь, птица или слон. Hox-гены еще называют регуляторными и архитектурными, поскольку они определяют организацию общего плана тела. Даже незначительная мутация регуляторного гена может привести к полной реорганизации внешнего вида, к отсутствию, трансформации или переносу в другое место сразу целого органа. Это семейство высококонсервативных генов, практически сходных у всех современных эукариотов. Один и тот же ген отвечает за формирование щетинок у мухи дрозофилы и стрекательных клеток у гидры. У дрозофилы и мыши один и тот же ген запускает развитие глаза. Ученые перенесли ген, контролирующий развитие глаза у мыши в геном дрозофилы и у мухи сформировались глаза, притом это были не глаза млекопитающего, а обычные фасеточные мушиные глазки.

Как же получается, что разные биологические виды, имея одинаковые hox-гены, ухитряются быть такими несхожими? А просто - включая и выключая hox-гены в нужное время и в нужном месте. Как на двух одинаковых клавишных инструментах можно сыграть совершенно разные мелодии, так и на базе ограниченного числа одних и тех же hox-генов можно построить хоть моль, хоть динозавра. Например, ген hox-8 контролирует развитее грудной клетки у всех позвоночных. У удава hox-8 включается во всех клетках эмбриональной хорды, благодаря чему ребра образуются вдоль всего позвоночника от головы до хвоста. У курицы hox-8 включается только в задней части хорды и поэтому ребра у нее расположены ближе к хвосту. У собаки - в передней части и ребра образуются ближе к голове. Кстати, у собак иногда вместо положенных 13 пар ребер, бывает 12 или 14 пар, так что если у какой-то собаки аномально короткая длина грудной клетки, то не помешает пересчитать ей ребра и позвонки, а еще лучше сделать рентген, чтобы не пропустить в разведение особь с достаточно вредной для вида мутацией.

По совокупности изложенных сведений, можно сказать, что семейство hox-генов отвечает за общую архитектуру организма, каркас, остов, а все остальные гены лишь вносят некоторые

корректив. Вклад генов, контролирующих общие размеры, пропорции тела, форму черепа довольно весом и мутации в них приводят к появлению новых пород. Остальная, большая часть генов, вносит незначительные индивидуальные штрихи, по которым мы идентифицируем отдельных собак внутри своего вида и породы.

Фенотип так же консервативен, как и каркас, на который его напялили. Щенок заметно меняется внешне лишь в первые месяцы жизни. Но где-то к году-полутора динамика трансформаций становится ничтожно малой и так до конца жизни. А на строение и работу внутренних органов hox-гены влияют незначительно, они лишь отвечают за то, чтобы эти органы были в нужном количестве и в нужном месте. К тому же, нас волнует не сколько внешний вид органов, столько их работа. А это сложный динамический процесс, зависящий от синтеза белков в клетках органов, а мы уже знаем, что производство и взаимодействие белков не является стопроцентно генетически зависимым процессом.

В чем еще обязательно будет отличие между близнецами, так это в характере и в интеллекте. Эти различия вовсе не связаны с воспитанием, даже новорожденные близнецы демонстрируют каждый свою неповторимую индивидуальность. Интеллект предопределяется геномом где-то на 80%. Уточняю, это не от родителей наследуется 80% их интеллектуальных способностей, речь идет о прямой зависимости интеллекта особи от собственного генома, от уникального сочетания генов, которым одарила природа. Безусловно, высокий уровень IQ у родителей считается большим плюсом и дает более обнадеживающие перспективы, но это всего лишь перспективы и только от Его Величества Случая зависит, насколько удачная комбинация сложится из родительских генов. Характер у близнецов порой бывает достаточно схож, но не такая уж редкость, когда близнецы настоящие антиподы. Из чего можно сделать вывод, что эта составляющая высшей психической функции организма слабо связана с генотипом. Таким образом, один из любимейших вопросов всех кинологов о том, как наследуются поведенческие реакции у собак, рабочие качества и интеллект, не имеет однозначного ответа. И не следует в этом месте иронично усмехаться и поминать стандартную фразу, оскорбляющую целомудрие генетики, ибо генетика тут совершенно ни при чем. Что касается высшей нервной деятельности и сознания – это все процессы зависящие от степени развития отдельных участков головного мозга, от конфигурации сети нейронов и динамики процессов происходящих в них. Нейронов в коре головного мозга десятки миллиардов, каждый нейрон разрастается как коралловая ветвь, выпуская десятки тысяч отростков, с помощью которых соединяется с другими нейронами и прочими клетками, образуя сотни миллиардов и даже триллионы связей. Зашифровать строение такой сложнейшей сети с помощью четверичного кода нуклеотидов невозможно. Геном не имеет ресурсов даже для того, чтобы выделить хотя бы по одному гену на каждый нейрон.

Мозг и вся нервная система формируются в эмбриональном периоде под контролем сравнительно небольшой группы генов как бы единым массивом и в количестве значительно превышающем потребности организма. Как в поле, засеянном пшеницей, каждое зернышко предоставлено самому себе, и должно бороться за свое место под солнцем, так и в организме «засеянном» стволовыми клетками с «нейронной программой» начинается настоящая борьба за выживание. Почти 70% из них погибнут ещё до рождения щенка. У новорожденного все еще остается избыток нейронов и в жесткой конкуренции победит тот нейрон, который образует нейросвязь в наиболее короткий период времени.

Маленький щенок пытается впервые встать на лапы и сделать свой первый шаг. Его качает, непослушные лапки разъезжаются в стороны, движения некоординированы и неуклюжи. Мы с улыбкой умиления наблюдаем за малышом и даже не догадываемся, что в этот момент во всех группах нейронов, обеспечивающих механическое движение, происходят соревнования за право стать главным проводником сигнала. Победитель в каждой группе один, все лишние связи отомрут за ненадобностью. Погибнет и часть нейронов-лузеров, а часть останется на тот случай, если главный нейрон пострадает и нужно будет его подменить.

Любое воздействие на органы чувств щенка в первые месяцы его жизни, запускает каскад сложнейших нейрофизиологических реакций, которые влияют на постройку и наладку нейронной сети. Мы не можем руководить этим процессом, но мы можем создать наиболее благоприятные условия для полноценного формирования щенячьей личности: максимум положительных ощущений и развивающей информации. В первые недели жизни важны правильные условия содержания: чистая сухая подстилка, комфортный температурный режим, достаточное количество пищи, развитый материнский инстинкт у суки, выражающийся в надлежащем уходе за щенками и желании проводить с ними достаточное количество времени, когда щенки открывают глаза и начинают ходить, им необходим простор для движений и игр. Не помешает и дополнительная информационная нагрузка: вы берете щенка на руки, говорите ему что-то ласковым голосом, целуете в нос, казалось бы, это такая мелочь, а на самом деле в этот момент миллионы сенсорных и моторных нейронов буквально расцветают в организме. Любая полезная интеллектуальная и физическая нагрузка на организм действует на нервную систему как благодатный дождичек на посевы – нейроны разрастаются, ветвятся, образуют разнообразные богатые связи. Негативные воздействия, напротив, как засуха или ураган уничтожают и корежат данное щенку от рождения.

Об этом следует помнить не только когда щенок мал, но и всю жизнь. Мозг собаки нужно нагружать и развивать, собака не должна вести скучную, ограниченную жизнь, у нее должно быть либо какое-то дело, либо какие-то интересные приключения и свежие впечатления. Если формирование мозга и нейронной сети процесс в основном творческий, не зависящий от генов, то откуда же берутся в родственных линиях одинаковые привычки, наклонности, черты характера? Схожесть обеспечивается «начинкой» нейронов, то есть белками, работающими в нервных клетках. А уж структура белков, как мы знаем, зашифрована в геноме и эта информация передается по наследству от родителей к детям и так далее. Таким образом, природа обеспечила и некоторую преемственность, и возможность реализации нового и неповторимого индивидуума.

Наверное, заводчики рабочих служебных и охотничьих пород немного огорчатся тому, что нет никаких рецептов и научных методик, по которым можно точно спрогнозировать будущий характер и рабочие качества потомства. Ну, так личный опыт и множество противоречивых примеров и так давно должны были подсказать, что наследование высших материй носит мало предсказуемый характер. Даже если опыт в кинологии у вас невелик, то ведь есть богатейший исследовательский материал в виде окружающего человечества. Народный фольклор давно уже подметил и про яблочко от яблони и про семью не без урода. А как часто мы сами, сегодня говорим с умилением: «Копия мамы (папы, дедушки, троюродной тети Мани из Бердичева)», а завтра недоумеваем: «И в кого же ты такой уродился!?». И что самое забавное, в обоих случаях правы.

Есть поучительные примеры и из истории некоторых пород. Как известно, у пастушьих собак Средней Азии и Кавказа, а также у северных лаек столетиями шел очень жесткий отбор по рабочим качествам. Все особи, не соответствовавшие строгим требованиям пастухов и охотников, просто уничтожались, дабы не засорять генофонд. И, тем не менее, за столько веков, так и не удалось добиться абсолютной стабильности и однородности. Всегда находились те, кого не следовало оставлять в живых. Так было, так есть и так будет. Если не можешь управлять каким-то процессом, то хотя бы не мучайся понапрасну и не взваливай на себя бессмысленную и бесполезную работу. Есть простой метод селекции – вязать лучшее с лучшим (по нужным критериям), а затем - выбраковывать всех неудачных потомков. Притом, желательно все это делать спокойно, профессионально, без истерик и душевных экзерсисов, тем более, что сейчас вовсе не нужно уничтожать всех неудачных представителей породы, достаточно лишь исключать их из программы разведения.

Есть в этой непредсказуемости и положительные моменты - природа подарила и нам, и собакам определенную степень свободы от нашего генотипа и нужно только радоваться тому, что наши

чувства, мысли, эмоции зависят не только от биохимии нашего организма, что мы все же не совсем биороботы.

ЛЕКЦИЯ № 4 ГЕНОТИП И ФЕНОТИП

Весь предыдущий материал позволяет нам совершить переход от примитивной и ошибочной «мозаичной» схемы воплощения генотипа в фенотип, к реальной «волновой» схеме. Если бы фенотип был простой суммой отдельных признаков, то графически можно представить себе это в виде огромной мозаичной картины, где каждый отдельный признак соответствует одному паззлу мозаики, а свойства каждого паззла зашифрованы в одном из генов ДНК.

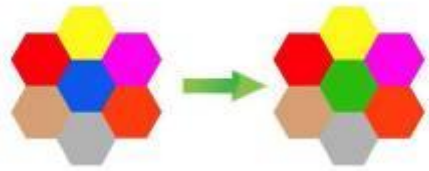


Рисунок 10

На рис. 10 изображен небольшой фрагмент мозаики, подразумеваем, что это часть масштабного живописного изображения. Произведем «мутацию», то есть поменяем синий паззл на зеленый, и увидим, что мутация в одном гене приводит к изменению цвета только одного участка, никак не влияя на соседние и лишь незначительно изменяя общий вид картины. А если взять схему ген-белок-клетка-признак, то следует обязательно учесть, что белок в клетке работает в тесном сотрудничестве с другими белками и изменение в его работе должно сказаться и на других белках и на самой клетке и далее на других клетках. Вместо дискретных стеклышек мозаики подойдут капли акварельной краски разных цветов (рис. 11).

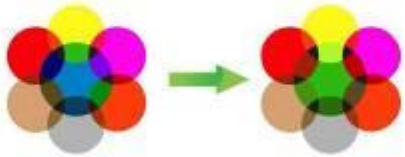


Рисунок 11

Первое что мы отметим: краски вступают друг с другом в контакт и в результате взаимодействия порождают совершенно новые цвета (признаки) за которыми не стоят никакие гены. Картинка сразу же становится богаче, чем в предыдущем примере, но и сложнее. Далее, мы видим, что при замене цвета акварельной капли, изменится не только один дискретный фрагмент, но и вся картинка. Если учесть, что в отличие от «признака», занимающего только одно конкретное место в фенотипе, многие белки могут находиться в клетках различных тканей, а, следовательно, и в совершенно разных компаниях других белков. А если еще вспомнить о том, что один ген может кодировать сразу несколько белков, то получится, что из-за одной единственной мутации волна изменений проходит по всей фенотипической картинке.

Пример: у собак пигмент эумеланин бывает двух типов – черный и коричневый. Разница между ними даже не в химическом составе, а в способе полимеризации готового вещества. А теперь возьмем породы, в которых есть собаки в черном и коричневом вариантах одного окраса:

лабрадоры, доберманы, ньюфаундленды, таксы, спаниели и пр. Опытные специалисты-породники подтвердят, что между черными и коричневыми собаками есть едва уловимые отличия. Вроде бы даже и не скажешь сразу, чем же они отличаются, но что-то такое есть, что даже заставляет в некоторых породах выставлять их в разных рингах. При этом иногда сотни лет идет общее разведение, так что прочие гены, находящиеся в той же 11-ой хромосоме уже должны были перемешаться, благодаря кроссинговеру (о К. будет ниже) и речь никак не может идти о сцепленном наследовании признаков. Причина исключительно в мутации в гене ***B***. Казалось бы – такая чепуха, изменили всего лишь форму пигментных гранул с продолговатых на округлые, а вот какой резонанс во всем организме!

Чтобы окончательно убедить читателей в несостоятельности мозаичной схемы и представлении о том, что за каждым признаком стоит если не ген, то группа генов, возьмем такой смешной пример как вера в существование генов, кодирующих углы конечностей и линии верха. Представим себе, что величины всех этих углов большими золотыми буквами четко прописаны каждый в своем гене и в зависимости от того, какая компания «угловых генов» соберется в одном генотипе, такие углы и будет иметь собака (рис. 12, а).

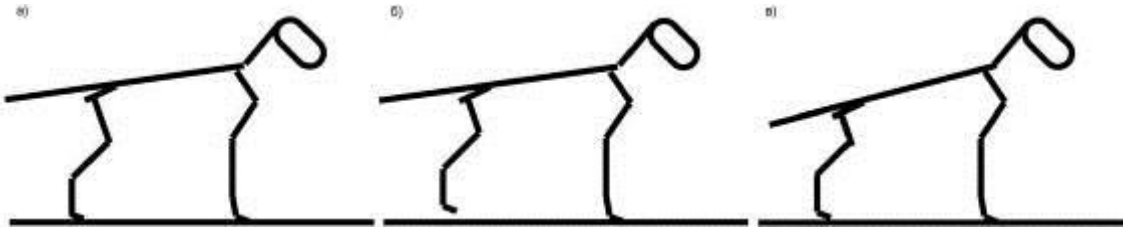


Рисунок 12

Но ведь кроме «генов углов» еще должны быть и гены, определяющие длины костей скелета! А теперь представим себе, что у собаки с означенными величинами «угловых», вдруг подкачал «ген бедра», и бедро оказалось коротковатым. Что, задние конечности собаки зависнут в воздухе (рис. 12, б)? Или может быть собака все же «упадет» на задние конечности (рис. 12, в)? Но ведь тут же возопит «ген линии верха»: «Господа, у меня указан совсем другой угол линии верха к горизонтали!». Генов углов гораздо больше, тем более, на их стороне гравитация, тянущая заднюю часть к грешной земле, так что они могут важно надуть щеки и сказать, что они эпистатичные гены, т.е. главные, доминирующие над генами другого локуса. И гену линии верха останется только горестно вздыхать: «Вы звери, господа! Что подумает какой-нибудь исследователь, заглянув в окуляр электронного микроскопа и увидев, что я обещаю одно, а на деле все совсем по-другому».

Смешно. На самом деле, такой важный для собаководов признак как углы конечностей, это чисто виртуальный признак, зависящий исключительно от длин костей скелета и, частично, от сочленяющих их суставов. Но зато уж длины костей, безусловно, генетически зависимый признак. Так что, при оценке экстерьера собаки, при подборе племенных пар, нужен полный анализ анатомического строения. Ведь иногда правильные углы получаются благодаря удачно скомпенсированным недостаткам передних и задних конечностей.

От умозрительных углов перейдем ко вполне конкретному и материальному глазу и рассмотрим принципы наследования его формы. Мы характеризуем глаз собаки следующими признаками: разрез (овальный и круглый), размеры (большие и маленькие), постав (косо и прямо поставленные). Давайте предположим, что за каждый признак отвечают специальные гены и сколько бы этих генов ни было, мы всех их вычислили. Ген это тоже вполне материальная вещь, реально существующий кусочек ДНК. И есть замечательный метод под названием – генная инженерия, когда вырезается определенный ген из ДНК одного животного и пересаживается в

ДНК другого животного. В качестве подопытных кроликов возьмем шелти и пекинеса. У первых глаза узкие, миндалевидные, среднего размера, косо поставленные. У вторых - большие, круглые, выпуклые, поставлены прямо и широко. Можно взять оплодотворенные яйцеклетки чистопородного шелти и пекинеса и поменять им «глазные гены». Согласно «мозаичной» схеме у нас просто обязаны будут родиться самые обычные шелти, с типичными для породы узкими длинными головами, но…. на этих изящных головках будут красоваться крупные, круглые, выпуклые глаза пекинеса. А на широкой мордочке пекинеса, где-то в направлениях норд-норд-ост и норд-норд-вест расположатся две узенькие глазные щелочки. Представьте себе мысленно таких монстров, потому как рисовать мне их не хочется. Даже если вы не в состоянии объяснить – почему невозможно такое сочетание, то внутренний голос вам будет все равно твердить, что это невозможно, потому что невозможно никогда. И внутренний голос вас не обманывает.

Давайте возьмем еще пример, более простой, на первый взгляд. Теперь мы произведем обмен только генами, контролирующими размер глаз, но зато сделаем это у йоркширского терьера и мастифа. Если мастифа с крошечными, как бусинки глазками еще худо-бедно представить себе можно, то что делать с йорком, ведь два мастифьих глаза больше всей головы крохи?!

На самом деле нет, и не может быть никаких генов «глазных признаков». Расположение глаз, разрез, размер, постав зависят от глазницы. Где в черепе отверстие, какого размера и формы – такой глаз и будет. Глазница образуется на стыке 3 черепных костей и, значит, зависит от формы и размера этих костей. От конфигурации каждой кости черепа зависит и окончательная форма черепа. Так что наблюдается полная и абсолютная зависимость формы глаза от формы черепа собаки. Поэтому, если вы видите, что у собаки глаз не соответствует требованиям стандарта, но при этом вам кажется, что голова у собаки красивая, то это вам только кажется. Либо вам не хватает квалификации, чтобы увидеть недостатки в строении черепа, либо у вас глаз замылен, либо вам просто не дано видеть. Выходит, что форма глаза это вовсе не мелочь, на которую можно не обращать особого внимания при оценке собаки.

Что же у нас получается в итоге? Расследуя механизмы наследования тех или иных признаков, мы не отказываемся совсем от генов, мы просто ищем - на что же на самом деле влияют гены и как это косвенно сказывается на фенотипе. В общих чертах схема формирования фенотипа была уже представлена в лекции по эмбриологии: каркас определяется hox-генами, грубые правки «фасада» производит некая группа важных генов, и мелкие штрихи добавляют все прочие гены. О роли hox-генов уже поговорили и выяснили, что они отвечают за внешний облик собаки: горизонтально расположенный корпус, четыре лапы, голова, шея, хвост. О том, как самый обычный ген, не связанный с анатомическим строением собаки, а отвечающий лишь за полимеризацию пигмента эумеланина, влияет на весь экстерьер особи, мы тоже рассмотрели. Осталась неисследованной лишь эта таинственная группа «очень важных генов». А это как раз и есть главные скульпторы в организме - факторы роста.

Факторами роста (ФР) называют группу белковых молекул, которые стимулируют или подавляют размножение определенных типов клеток.

Все вы, наверное, слышали о гормоне роста (соматотропный гормон, СТГ, соматотропин). Соматотропный гормон - вырабатываемый в передней доли гипофиза оказывает многообразное влияние на процессы обмена веществ, конечным результатом которых является усиление роста. Для того чтобы гипофиз приступил к синтезу СТГ, он должен получить команду из гипоталамуса – отдела головного мозга, координирующего работу многих органов. Происходит это посредством соматотропин-рилизинг-гормона (СРГ, соматолиберин). Произведенный гипофизом СТГ стимулирует гепатоциты печени вырабатывать инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1, соматомедин), а уж ИФР-1 в свою очередь регулирует работу гипоталамуса, таким образом, замыкая цепь. Опять мы сталкиваемся с очередной веселой троицей, повязанных друг с другом круговой порукой и заправляющих важнейшим для организма процессом – ростом, увеличением в размерах. СТГ, СРГ и ИФР-1– это три дирижера, три великих стратега, командующих общим

процессом роста и решающим какого размера быть собаке. Гормоны поступают в кровь и вместе с током крови доходят до каждой клеточки организма, воздействуют на мембранные рецепторы и заставляют клетки делиться.

Вроде бы все просто и понятно, но давайте все же присмотримся внимательнее к ходу этого процесса. Для этого мы слегка поиграем с пространственно-временным континуумом и усадим рядышком с новорожденным щенком его же самого, но уже выросшего и повзрослевшего. Сравниваем: кожный покров в процессе роста увеличивался преимущественно в плоскости и совсем немного в толщину; глазное яблоко практически идеальной сферической формы так и увеличивалось равномерно по всем направлениям; ухо новорожденного щенка любой породы напоминает по форме человеческий ноготь, далее растет только в 3-х направлениях - от черепа вверх или вниз, в зависимости от постава и в стороны; трубчатые кости растут преимущественно в длину и несколько меньше в ширину; кровеносные сосуды в длину и т.д. Разные ткани и органы растут по-разному, по своему индивидуальному сценарию. Гомоны дают команду «Расти!» и задают скорость роста, а многочисленные факторы роста на местах объясняют клеткам, *как* им расти, в каком направлении.

Секретируются ФР самими же клетками, а вот воздействовать они могут как на свою клетку-родительницу, так и на другие клетки. Таким образом, факторы роста согласовывают процессы роста разных тканей.

Опять посмотрим на нашего подопытного щенка – как росли его конечности? Рост трубчатых костей во весь период четко совпадал со скоростью роста прикрепленных к костям мышц. Не отстал и рост кожных покровов, покрывающих мышцы. Согласованность действий ФР ни в коем случае не является генетически зависимым процессом. В противном случае, если бы какой-то собаке достались гены, заставляющие активно расти трубчатые кости, а вот гены, активирующие рост мышц и кожи конечностей оказались слишком медленными, то зрелище получилось бы не для слабонервных – вылезшие наружу кости, разорванные мышцы и кожа. Взаимопонимание и взаимовлияние складывается в процессе «общения» факторов роста. Благодаря этому, даже если предприимчивый маленький кобелек исхитрится повязать крупную суку, никаких монстров для кунсткамеры от этого не родится. Это будут собаки некоего среднего размера, возможно недостаточно гармоничного строения, но уж точно не получится на огромном теле дога крошечной головы таксы. Ни естественным скрещиванием, ни с помощью генной инженерии нельзя присобачить цвергпинчеру овчарочьи уши, бладхаунду хвостик мопса, а к бедру чихуахуа прикрепить голень мастифа.

Условная схема роста может быть представлена в следующем виде:



Рисунок 13

Закольцованные гормоны и факторы роста стоят насмерть, не позволяя своим товарищам нарушить идеальную гармонию окружности. Если даже произойдет мутация в одном из ФР, то остальные факторы либо удержат своего модифицированного коллегу в прежних рамках, либо

поддадутся его мощному напору и растянут или сузят свое кольцо. А когда происходит вязка партнеров значительно отличающихся размерами, то разномастные ФР, долей случая собравшиеся в одном организме, не станут тянуть одеяло каждый на себя, уродуя идеальную форму, а на самом деле – уродуя организм животного. Посовещавшись, они придут к консенсусу и выстроят среднеарифметическое кольцо.

Даже если вы захотите далее поэкспериментировать с этим пометом и повяжете между собой сибсов, то вы не получите расщепления в потомстве на гигантов и миниатюру, как этого можно было бы ожидать исходя из законов Менделя. Это будут опять собаки среднего размера, хотя разброс в росте получится гораздо больший, чем при вязке двух собак такого же размера, но принадлежащих к устоявшейся породе.

Но это еще не все функции ФР. Кроме регулировки процессов роста, эти белки обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем. Нервная система – это собственно мозг и сеть нейронов, пронизывающих все тело. Нервная система координирует деятельность всех систем организма и обеспечивает возможность реализации психических процессов: мышление, память, эмоции. Эндокринная система состоит из ряда желез и является основной регулирующей системой, контролируя и интегрируя деятельность внутренних органов, посредством вырабатываемых гормонов. Иммунная система, состоящая из селезенки, костного мозга, лимфатических узлов, служит защитной системой и обеспечивает устойчивость организма.

Вряд ли кто-то сомневался в том, что три эти системы связаны. Мы отлично знаем, что стресс может снизить иммунитет, а изменения в работе половых желез влияет на поведение, эмоции и даже на интеллект. Но информация о том, что связными работают именно факторы роста, позволяет нам понять - как каждый из более чем 200 тысяч белков в организме (и 20 тысяч их кодирующих генов), будь то иммунный белок или вообще пищеварительный фермент, могут косвенным образом повлиять на деление клеток, а, следовательно, и на фенотип.

Также мы можем проследить связь между типом конституции и типом высшей нервной деятельности. Редкий собаковод не знаком с учением Павлова, и не отбарабанит как таблицу умножения 4 типа - 4 темперамента. Но задавались ли вы хоть раз вопросом: а почему именно так они связаны? И почему подобная зависимость наблюдается во всех породах собак, не смотря на заметные генетические различия? Да что там собаки, учение Павлова оказывается справедливым и для остальных видов млекопитающих, в том числе и человека. Если мы посмотрим через прицел факторов роста, то сможем объяснить связь: ФР, стимулирующие рост костей вширь сверх «сангвинической нормы», также оказывают тормозящее влияние на процессы в нервной системе. И наоборот – те ФР, что стимулируют рост скелетных костей больше в длину и меньше нормы в ширину, стимулируют скорость процессов в нейронах.

Нельзя не восхититься в очередной раз великой мудрость природы, так удачно все устроившей. И это отнюдь не случайность. Более мощное и сильное животное не должно легко впадать в состояние гнева, чтобы не быть источником опасности для своих сородичей. Сухой и облегченной особи можно пробиться в жизни только за счет высокой скорости реакций, напора и агрессии. А слабым и нежным особям ни к чему ни сильное возбуждение, ни чрезмерное торможение, им будет легче выжить, если соплеменники как можно меньше станут их замечать.

Мутации в ФР чаще всего являются породообразующими мутациями. Собака – прямой потомок волка и до того, как начался процесс образования разнообразных пород, все первобытные собаки были окрасом и экстерьером похожи на своего прародителя и на некоторых современных лаек. Как древнее человечество выводило новые породы собак, мы хоть и не видели своими глазами, тем не менее, можем описать с высокой степенью точности. Когда у собак происходили те или иные мутации, то мутантные особи отбирались и вязались друг с другом или схожими животными; носители нового признака шли в разведение далее, а неудачные особи отсеивались. Так постепенно новый признак закреплялся в ограниченном поголовье, которое с некоторой натяжкой можно назвать породой. И только в такой последовательности, а вовсе не как представляют себе

некоторые собаководы: какой-то талантливый селекционер задумал получить собак с укороченной мордой, затем стал хитроумным способом подбирать пары обычных длинномордых собак и вдруг чудесным образом родилось желаемое. Или надоело человечеству до тошноты унылое однообразие в окрасах собак – все зонарные да зонарные, захотелось черных, рыжих, белых, коричнево-подпалых. Поднатужилось человечество и «вывело» новые окрасы. Даже сейчас некоторых собаководов пробирает дрожь восторга в случаях, когда в каком-то заморском питомнике местные «мичурины» вдруг «выводят» собак нового для породы окраса. На самом деле не нужно никаких сверхчеловеческих мыслительных способностей, чтобы повязать таксу со спаниелем, а потом выдавать потомков этих метисов кремового окраса за чистокровных такс. Аналогично и в других породах.

Человек не может создавать гены или индуцировать нужные мутации в них. Мы можем только использовать накопившиеся за тысячелетия мутации и комбинировать их определенным образом. И хотя пород на сегодняшний день уже около 500, но породообразующих мутаций на самом деле не так уж много.

К породообразующим мутациям относятся:

1) Мутации, влияющие на размеры – миниатюрность и гигантизм.

На сегодняшний день известна одна из мутаций, благодаря которой мы имеем некоторые миниатюрные породы. Как и следовало ожидать – это мутация в стане «стратегов», а конкретно в ИФР–1. Как ни странно, этот же мутантный ген обнаружили и у ротвейлеров, которых даже самая изощренная логика не поможет приписать к той-породам. Если бы мы не познакомились ранее с круговой порукой факторов роста, то ничего бы не оставалось, как опять поминать нехорошими словами генетику. А так, мы можем наглядно убедиться в могуществе договора между всеми ФР, действительно, даже мутация не позволит уменьшить породу, если все остальные участники договора будут иметь иное мнение по этому вопросу.

Факторы, влияющие на увеличение размеров собак пока неизвестны. Возможно, гигантизм собак, а также и некоторые формы миниатюрности связаны не только с мутациями, но и с разным количеством копий генов.

О вариациях числа копий генов пока не упоминалось, а это, между прочим, еще одно интереснейшее явление, серьезным образом влияющее на формирование организма. Многие гены в ДНК встречаются не в единственном числе, а имеют дубли. Чем больше количество копий гена, тем выше экспрессия белка, тем значительнее влияние на фенотип. У человека целых пять генов СТГ, плюс альтернативный сплайсинг и благодаря этому в крови присутствуют сразу несколько изоформ гормона. Это облегчает и специализацию в воздействии на разные ткани и дает достаточно приличные вариации в росте у людей безо всяких там мутаций.

2) Мутации, влияющие на рост костей черепа.

Выделяют три основных градации:

Мезокефалия или среднеголовость - умеренно длинный и широкий череп. Для собаки это формы близкие к волчьему и лайкоидному черепу.

Брахицефалия или короткоголовость, особая форма головы с относительно слабым развитием продольного диаметра и большим поперечником из-за преждевременного закрытия венечного (коронарного) шва.

Долихоцефалия, или скафоцефалия - узкий череп, вытянутый спереди назад. Развивается из-за слишком раннего окостенения стреловидного (саггитального) шва.

Есть так называемый закон Вирхова, который гласит, что при преждевременном заращении костного шва происходит компенсаторный рост костей параллельно к его оси.

Но кроме этого у собак есть еще довольно-таки специфическая форма головы, распространенная у охотничьих пород – спаниелей, гончих, легавых. Возможно, такая форма вызвана преждевременным закрытием других швов, скорее всего боковых.

Существует также характерная для всех той-пород округлая голова со слабо развитыми челюстями и это, скорее всего, следствие недостатка СТГ в организме, так как подобные изменения формы черепа наблюдаются в других породах, когда вдруг рождается щенок намного мельче, чем обычный представитель породы.

Брахицефалия в кинологии традиционно связывается не сколько с широким черепом, столько с укороченной мордой. Но при закрытии коронарного шва морда должна укоротиться автоматически. Представьте себе череп лайки в виде латексной маски из магазина смешных ужасов. Коронарный шов проходит между лобной и теменной костью близко к линии ушей. Возьмем за края этого шва – это область скул, и растянем маску в ширину – длина черепной коробки уменьшится, ширина увеличится и на фронтальном срезе череп приобретет слегка округлую форму. Но также растянется в ширину и уменьшится в длину морда, хотя мы ее даже пальцем не коснулись. Заодно посмотрим и на то, как изменится форма глазницы – вместо овального косо расположенного отверстия получится круглое и прямо посаженное. Вот так одним легким движением мы трансформировали сложнейшую объемную конструкцию и изменили десятки характеристик, которые мы называем признаками.

Но это еще не все, теперь сопоставим ширину черепа с шириной корпуса. Нельзя не заметить, что существует прямая зависимость одного от другого. Все брахицефальные собаки достаточно ширококостны и обладают объемной грудной клеткой. Мезоцефальные породы имеют нормостеническое телосложение, а у долихоцефалов вытянутое астеническое строение. Вот так-так – закрылся преждевременно один черепной шов и не только череп, но и всю собаку вдруг растянуло вширь или ввысь.

Удивительно это будет до тех пор, пока мы будем оперировать сугубо медицинскими понятиями. С точки зрения молекулярной биологии заращение костного шва и компенсаторный рост костей параллельно к его оси означает изменения в факторах роста, задающих направление деления клеткам плоских костей черепа. Схематично можно изобразить в следующем виде.

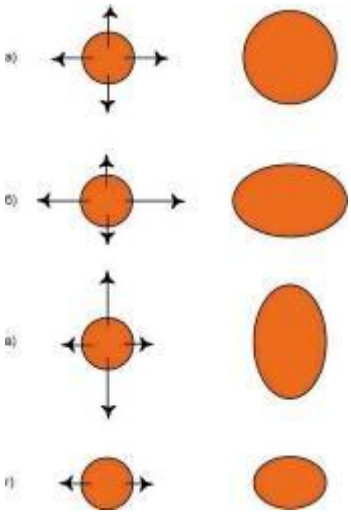


Рисунок 14

Есть исходная геометрическая фигура – круг. Для того чтобы в процессе роста круг сохранил свою форму, он должен расти равномерно по всем направлениям. Векторы силы, выполняющие в нашем случае роль факторов роста, должны быть равны (рис. 14, а). Теперь представим, что часть ФР, действующих в вертикальном направлении, вдруг поменяли пространственную ориентацию и стали стимулировать рост в горизонтальном направлении. Вместо круга получится овал, с

горизонтальной большой осью и малой вертикальной – аналог брахицефального черепа (рис. 14,б). Изменим ориентацию горизонтальных ФР и получим аналог долихоцефального черепа (рис. 14,в).

Пока нельзя сказать каким образом ФР плоских костей черепа влияют на рост остальных костей скелета. Возможно самым непосредственным – это один и тот же ФР, присутствующих во всех костях и естественно, мутация в нем приведет к одинаковым изменениям в росте костной ткани. А может через ту самую круговую пороку факторов роста, когда изменение в одном белке должны обязательно либо быть поддержаны остальными белками, либо запрещены. Независимо от того, каким путем согласуются процессы роста плоских и трубчатых костей, результат, как говорится, налицо: не бывает собак с широкой массивной головой и легким астеническим телом, как не бывает и мощных крепышей с утонченной длинной головой. Также невозможно к широкой и короткой черепной части приставить длинную морду, а к долихоцефальному черепу укороченные челюсти. И это прекрасно доказывается примерами межпородных вязок собак принадлежащих к разным типам. Как и в случае с межразмерными вязками – получается некий усредненный тип.

Но все же можно найти несколько примеров, на первый взгляд, не согласующихся с выстроенной закономерностью. Пример первый: ротвейлер и боксер имеют приблизительно одинаковые размеры, головы у ротвейлеров заметно шире, чем у боксеров, но при этом и телосложение гораздо мощнее, что пока вписывается в предложенную модель. Морда у ротвейлера коротковата, что также пока не опровергает теорию. Вот только у ротвейлера отсутствует характерная для боксера вздернутость морды, вызванная специфическим искривлением лицевых костей. В этом нет ничего удивительного, это означает лишь, что у боксеров, бульдогов, пекинесов и пр. наблюдается дезориентация ФР и в лицевых костях, что приводит к их деформации в процессе роста.

Пример второй: японский хин имеет ярко выраженный брахицефальный череп, а тело либо нормостеническое, либо вообще – астеническое. Но если мы посмотрим на ширину черепной коробки хина, то отметим, что голова у него вовсе не так уж и широка. У собаки с обычной головой и с таким же точно телосложением, ширина черепа была бы соразмерной. По-видимому, у хинов отсутствует компенсаторный рост черепа в ширину при прекращении роста в длину. ФР не меняют направление, а вообще прекращают работать (рис. 14, г).

Пример третий: бультерьер на массивном, широком теле носит достаточно длинную голову. Однако назвать такую голову долихоцефальной никак невозможно. Голова бультерьера достаточно широка, а, кроме того, еще и наблюдается аномальное разрастание лицевых костей в высоту. Достаточно специфическое сочетание нескольких «потерянных в пространстве» ФР. Но все же не на столько они оказались потеряны, чтобы совсем не сообразить, что под такую массивную голову нужно обязательно соответствующее тело, что и было с успехом реализовано остальными ФР.

3) Хондродистрофия (ахондроплазия, коротконогость) – нарушение роста трубчатых костей конечностей. Вызвана мутацией в рецептора фактора роста фибробластов - FGFR3, который отвечает на воздействие факторов роста и контролирует производство протеина на поверхности клеток хрящевой и костной тканей.

Есть много коротконогих пород собак и по ряду косвенных признаков можно предположить, что это разные мутации. По крайней мере, коротконогость у такс явно не та, что у терьеров или пекинесов. Данная аномалия встречается не только у собак, но и у многих домашних и диких животных, а также и у человека. Притом у людей где-то в 85% случаев это все новые мутации, что указывает на исключительную неустойчивость данного гена. Можно не иметь в роду хондродистрофиков и родить младенца с такой аномалией. Справедливо это и для собак. Не так уж уникальны случаи, когда от нормальных длинноногих собак рождался щенок с хондродистрофией. Конечно, если в облике такого щенка замечены черты одной из коротконогих пород, то виновата тут не мутация, а владелец разиня. Но если щенок яркий представитель своей породы и лишь длина лап не соответствует норме, то, вне всякого сомнения – это генетическая мутация.

К счастью, эти мутации чаще всего доминантные, а значит можно уверенно полагать, что мутация произошла при формировании половой клетки или на ранней стадии эмбриогенеза, и родители не являются носителями неблагополучного гена в рецессиве. Но, на всякий случай, учитывая коварство и неустойчивость данного гена, следует обращать внимание – не родится ли далее по линиям обоих производителей еще раз такой же щенок. Это будет означать, что в породе возникла неприятная рецессивная мутация.

4) Бесшерстность – мутация в гене FOXI3 – фактор, контролирующий на эмбриональной стадии развитие клеток, из которых впоследствии формируются волосы и зубы. Так что FOXI3 одним выстрелом убивает сразу двух зайцев. Отсутствие зубов у голых собак это не следствие так называемого сцепленного наследования, когда два гена располагаются рядышком в хромосоме, а результат одной-единственной мутации в одном гене. И надо сказать спасибо, что эта мутация затрагивает лишь тот пул стволовых клеток, который превращается в зубы и шерсть. Да и то лишь у гетерозиготных особей. У гомозигот по мутантному аллелю нарушения эмбриогенеза настолько серьезные, что зародыши погибают.

Исходя из этого, можно посоветовать тем заводчикам, которые все еще настойчиво пытаются «вывести» полнозубых голых китайских и мексиканских собак, направить энергию на решение реальных проблем. В крайнем случае, если уж так сильно хочется зубов, можно позаимствовать ген бесшерстности у американских голых терьеров. Это совершенно другая мутация, влияющая на какой-то другой белок, способный убить волосяной фолликул, но только лишь фолликул, а не другие клетки. Аналогичная мутация есть и у кошек – голые коты имеют полную зубную формулу.

5) Переразвитый кожный покров. Встречаются у бассетов, бладхаундов, шарпеев и др. По бассетам и бладхаундам пока сведений нет. Известна только причина, украшающая складками шарпеев - мутация в гене HAS2 (гиалуронат-синтаза). Гиалуронат-синтаза – белок клеточной мембраны, синтезирует гиалуроновую кислоту (ГК) – важнейший и интереснейший биополимер, входящий в состав многих тканей. В коже ГК принимает активное участие в регенерации ткани и стимулирует деление клеток кожного покрова. Будучи основой внеклеточного матрикса ГК поддерживает архитектуру тканей. Входит в состав стекловидного тела (глаз). Создает оболочку хрящевых клеток – хондроцитов. Главный компонент синовиальной жидкости суставов.

Стоит перечитать список и сразу становится понятно, что муциноз кожи – это не сопутствующее заболевание шарпеев, а собственно то, что делает их шарпеями. Муциноз - отложение в коже муцина – желеподобного вещества, состоящего преимущественно из гиалуроновой кислоты. Избыток ГК как раз и создает складчатую кожу – породную особенность шарпеев. Также становится понятным, почему шарпеи склонны к отекам суставов и морды. И даже склонность к различным глазным заболеваниям: глаукома, смещение хрусталика, дисплазия сетчатки. HAS2 не двух зайцев подстрелил, а целое стадо. В свете этих данных борьба за чистоту породы от перечисленных заболеваний превращается в фарс.

6) Форма хвоста. Хвосты у собак демонстрируют богатое разнообразие форм: прямые (поленом или прутом); изогнутые (саблевидные, серповидные); с крючком на конце; кольцом, двойным кольцом, куцехвостость.

Куцехвостость – уменьшение, искривление хвостовых позвонков, скорее всего связана с архитектурными генами hox12 и hox13, работающими в той части эмбриона, которая в дальнейшем станет хвостом. Это могут быть мутации и в самих этих генах, и в регулирующих их последовательностях.

Остальные формы хвостов не связаны с изменением строения позвонков. Даже у собак, имеющих хвост кольцом, позвонки абсолютно нормальны. Изогнутость хвост приобретает из-за генетически обусловленных изменений в строении связочного аппарата хвостового отдела

позвоночника. Связки плотно спаяны с телами позвонков и их функция состоит в контроле диапазона, в котором разрешено сгибаться позвоночному столбу. Следует отличать индивидуальную особенность некоторых собак – слишком высоко нести хвост, причиной тому излишний тонус хвостовых мышц.

7) Форма ушей. Как бы ни странно это прозвучало, но уши у собак отличаются только по длине и плотности хрящевого полотна. Вне всякого сомнения – это признаки, напрямую зависящие от каких-то факторов роста. Постав ушей, так же как и глаз, зависит исключительно от формы черепа. Где слуховое отверстие в черепе – там и окажется ухо. Будет ли ухо стоячим или висячим зависит в первую очередь от постава. Слишком низко, намного ниже линии лба, посаженное ухо всегда будет висячим. Ему физически просто некуда подняться вверх, мешает череп. Уши, расположенные на линии лба или немного ниже будут стоячими или висячими в зависимости от размера уха и качества ушного хряща. Небольшое, высоко посаженное, но тонкое и мягкое ухо фокстерьера повиснет на основании хрящей. Имеющие достаточную плотность хряща, уши дога и добермана упадут исключительно по причине излишней длины. Если купировать уши щенкам этих пород, убрав излишек массы, то они запросто превратятся в стоячие.

Остался еще один показатель – форма уха. Уши у собак бывают треугольные и закругленные, но форма зависит лишь от длины уха, а не от дополнительных факторов. Относительно короткое ухо всегда будет треугольным, по мере увеличения относительного размера уха, треугольник начинает терять симметричность и плавно переходит в закругленную, лопухообразную форму. Не бывает коротких лопухообразных ушек и не бывает слишком длинных заостренных треугольных ушей.

Треугольники ушей отличаются между собой – равносторонние, равнобедренные. Форма треугольника зависит от ширины основания и высоты. Высоту определяют факторы роста, заставляющие клетки хрящевой ткани делиться с заданной интенсивностью, а вот ширина уха зависит от морфологических изменений височной кости (опять таки под воздействием ФР), на которой располагается ухо.

Так называемое, полукруглое ухо чау-чау на самом деле имеет треугольную форму, просто при таком соотношении высоты треугольника и ширины его основания, ребра располагаются под острыми углами, и получается фигура похожая на полукруг. Стоит какому-то чау отрастить себе ушки подлиннее, как сразу же они превращаются в обычные треугольники. Требование стандарта к форме ушей, по сути своей является требованием к длине уха. Просто термин «излишне длинные» можно истолковать как угодно, а вот указание формы уха получается более надежным ограничителем злоупотреблений.

8) Тип шерстного покрова. У собак наблюдается великое разнообразие и по длине шерсти, и по жесткости, прямые и кудрявые, наличие или отсутствие подшерстка, характер оброслости по телу. На сегодняшний день известны три гена — RSPO2, FGF5 и KRT71, мутации в которых влияют на рост шерсти. От гена RSPO2 зависит, будет ли собака брудастой, вырастут ли у нее «усы» и «брови»; FGF5 отвечает за длину шерсти; KRT71 — за курчавость. Разнообразные комбинации их определяют около 95% типов собачьей шерсти.

Белок R-spondin 2 (RSPO2) регулирует формирование органов энтодермального происхождения: кишечник, легкие, трахеи, а также и волосяные фолликулы. К счастью, мутация произошла не в кодирующем экзоне, а в интроне и собаки получили лишь бородку и усы, благополучно избежав серьезнейших пороков развития внутренних органов, что неизбежно происходит при более серьезных мутациях в RSPO2.

Белок FGF5 еще один фактор роста фибробластов. Мутация в этом гене продляет фазу роста волос (анаген). Но не только на рост шерсти влияет данный протеин, он обнаруживается в различных тканях во время эмбрионального развития. Потому в тех породах, где существуют

длинношерстные и короткошерстные разновидности неизбежны некоторые отличия в экстерьере между ними. Экспертам и заводчикам следует это знать, не делить разновидности на «главную» и «второстепенную», «более породную» и «метисов», не требовать и не пытаться достигнуть полной идентичности собак с разными типами шерсти. Любопытно, что афганские борзые, обладающие особенно длинной шерстью, не имеют мутации в FGF5. Так что нас ждет обнаружение еще одного гена, влияющего на рост шерсти.

Кудрявая шерсть у собак связана с изменением структуры кератиновых волокон, из которых состоят волосы.

9) Ридж. Специфический узор на спине у родезийских и тайских риджбеков получается благодаря дублированию длинного участка ДНК, на котором расположились 4 гена: FGF3, FGF4, FGF19, ORAOV1. Эти белки из семейства ФР регулируют в эмбриогенезе миграцию клеток нервного гребня. Также все эти белки связаны с канцерогенезом и относятся к группе онкогенов. Мы уже знаем, что увеличение копий генов усиливает экспрессию белка, в данном случае это приводит к нарушению развития эпидермиса вдоль хорды.

При незначительных нарушениях меняется лишь пространственная ориентация волосяных фолликулов и шерсть начинает расти в нестандартном направлении. Между прочим, подобное встречается и у собак других пород, но в гораздо менее выраженной форме – маленькие в 1-3 см. риджи, и это не связано с вышеуказанной мутацией, скорее всего это мелкое нарушение в передвижении эктодермальных клеток в эмбриональном периоде.

При более серьезных отклонениях происходит хаотичное и непредсказуемое перемещение клеток различных тканей, что вызывает крайне неприятную аномалию - дермоидный синус. Дермосинус представляет собой канал в коже, иногда доходящий до позвоночного столба. В полости дермосинуса встречаются волосы, жировая ткань, чешуйки эпидермиса. Доказано, что дермосинус не просто сопутствует риджу, но и частота его появления связана с экспрессией генов. У гомозиготных по вышеуказанной мутации особей вероятность образования синуса гораздо выше, чем у гетерозиготных.

Дермоидный синус встречается и у собак без риджа, но в других породах это исключительно редкое явление. Удивляться этому не нужно – мало ли какие причины заставили группу стволовых клеток нарушить заданный маршрут и потеряться в дебрях организма. Бывают кисты и из других зародышевых листков, и даже сложные, состоящие из элементов всех трех видов экто-, эндо- и мезодермы, которые также никак не связаны с этой мутацией.

10) Окрас. Также является породообразующим признаком. Есть породы, особенно в группе гончих, которые отличаются одна от другой практически только одним окрасом. Мутаций, влияющих на окрас очень много, рассматривать их следует только в комплексе, потому нет возможности в рамках лекции подробно разобрать все эти гены и белки. Перечислю в общих чертах. Среди окрасообразующих, есть мутации влияющие на процесс миграции стволовых клеток предшественников меланоцитов; есть мутации в мембранных белках, в том числе и в рецепторах; есть мутации в белках воздействующих на рецепторы (лигандах); в транспортных белках, осуществляющих перенос как готовых пигментных гранул, так и компонентов для их изготовления; в белке полимеризаторе; в сигнальных белках.

Вот, собственно, и все. На первый взгляд совсем не много, но если комбинировать все эти мутации в разных сочетаниях, то этого вполне хватит на создание нескольких сотен достаточно оригинальных пород. Лишь несколько породообразующих признаков являются следствием мутаций связанных с нарушениями эмбрионального развития. Остальные прямо или косвенно связаны с факторами роста. Даже мутация в HAS2. Гиалуронат-синтаза сама хоть и не относится к ФР, но управляющий сигнал получает непосредственно от факторов роста TGF-b и PDGF.

Ну и, поскольку уж речь зашла о факторах роста, то давайте попробуем порассуждать о том, как ФР могут повлиять на появление такой неприятной аномалии как дисплазия тазобедренного сустава (ДТС). О дисплазии на сегодняшний день написано несметное количество статей, проведено множество исследований. Известные кинологи и ветеринарные медики сходятся во мнении, что причин для развития ДТС может быть несколько: генетические мутации; гормональные нарушения; недоразвитые сухожилия и слабая мускулатура таза; прямой постав бедра; растянутый формат; высокая скорость роста и избыточный вес; несбалансированное питание; чрезмерные физические нагрузки; травмы; воспалительные заболевания суставов и пр. Трудно с этим не согласиться. Мутации в белках, связанных с кальциевым обменом в организме запросто могут привести к дисплазии. Гормоны, регулирующие кальциевый обмен тоже важные и нужные участники процесса. Любые механические воздействия на молодой не окостеневший сустав могут привести к разрушению хрящевой и костной тканей. Сустав методом фотосинтеза из воздуха не создашь, потому в миске щенка должен присутствовать полный набор «стройматериалов» для размножения клеток костной ткани.

Все щенки рождаются со здоровыми суставами, и лишь к 12-18 месяцам развиваются отклонения от нормы, то есть изменение происходит в процессе роста, а кто заправляет всеми процессами роста в организме, мы уже знаем.

Теперь обратимся к статистике по частоте ДТС в разных породах собак. К сожалению, нет возможности привести полный список, но он доступен всем пользователям интернета на сайте Ветеринарной Ортопедической Организации (OFA). Если вы просмотрите список от начала до конца, то согласитесь, что тяжелые ширококостные породы располагаются преимущественно в верхней части списка, к средине их становится все меньше, а в конце списка в основном обосновались, стройные и высоконогие породы. Позиции пород, на первый взгляд не вписывающихся в выявленную закономерность, можно объяснить исходя из многообразия причин вызывающих ДТС, например, три мелкие породы - английский бульдог, мопс и французский бульдог, не смотря на свой небольшой вес, относятся к «широким» брахицефальным породам, да еще и имеют практически вертикальное бедро, при котором головка бедра просто не может правильно расположиться в вертлужной впадине. Но есть в этом перечне и труднообъяснимые пункты - достаточно высокий процент дисплазии у всех сеттеров. Возможно, в этих породах решающими являются другие факторы из представленного.

Даже в обнаруженной закономерности есть определенные нестыковки, почему-то у намного более крупных и тяжелых немецких догов процент нарушений гораздо ниже, чем у золотистых ретриверов или ротвейлеров. Однако этому можно найти объяснение.

Давайте рассмотрим строение бедренной кости. Эта кость, как и все трубчатые, кости скелета, состоит из двух частей - трубчатая цилиндрическая средняя часть (диафиз) (рис. 16), и утолщения на концах (эпифизы) (рис. 15). В щенячьем возрасте диафиз отделен от эпифиза метаэпифизарным хрящом и рост трубчатой кости в длину обеспечивается этой самой метаэпифизарной хрящевой пластинкой.

Фактически, диафиз и эпифиз растут и развиваются отдельно друг от друга, лишь когда хрящевая пластинка истончается и исчезает, кость сливается в единое целое и рост ее в длину заканчивается.

Диафиз и эпифиз имеют различное строение. В зависимости от положения костных пластинок различают - губчатую и компактную костную ткань. Трубчатая часть кости состоит преимущественно из компактного плотного вещества. Снаружи компактная костная ткань покрыта надкостницей, а внутренний слой переходит в губчатое вещество. Внутри кости находится полость, заполненная костным мозгом. Эпифиз состоит из большого количества рыхлого губчатого вещества, покрытого тонким слоем компактной костной ткани. Вместо надкостницы, наружный слой эпифиза формирует гиалиновый хрящ.

Рисунок 15

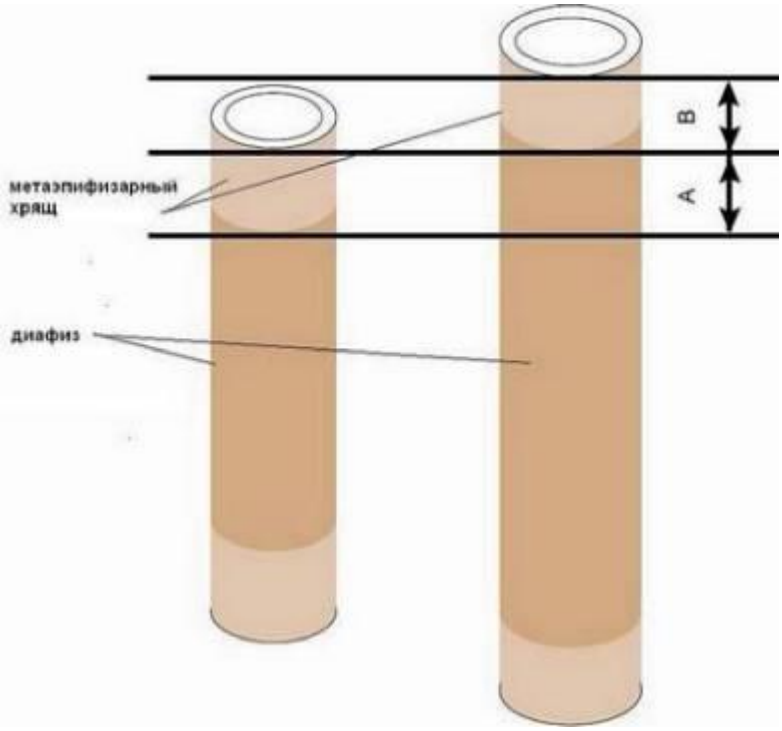


Рисунок 16

Если составные части кости имеют различную конструкцию и структуру, то и расти они должны по-разному. Рост трубчатой кости в длину, как уже было сказано, осуществляется за счет эпифизарной пластинки - хрящевая ткань пополняется путем новообразования клеток и их последующим окостенением. На рис. 15 отрезок **А** – это уже окостеневший участок хряща, отрезок **В** – хрящ, образовавшийся в процессе деления клеток хрящевой ткани. Рост трубчатой кости в ширину происходит за счет деления клеток надкостницы.

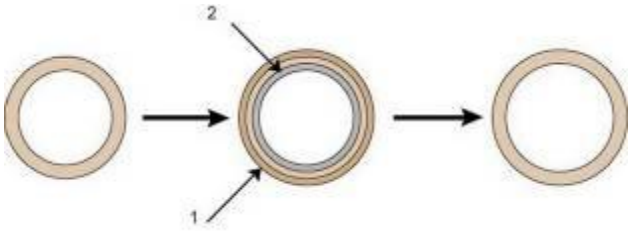


Рисунок 17

Если бы происходило лишь отложение костной ткани на наружной поверхности трубки (наружный слой **1** на рис. 17), то масса кости по мере роста увеличилась бы настолько, что животные передвигались бы с большим трудом и очень медленно. Но в то время как остеобласты наращивают костную ткань снаружи, другие клетки - остеокласты разрушают и рассасывают кость изнутри (внутренний слой **2**, рис. 17), тем самым, расширяя костномозговую полость. Диаметр трубки увеличивается, но толщина костной ткани растет незначительно.

Губчатое вещество эпифиза представляет собой наслоение костных перекладин (пластин) различной толщины, расположенных под разными углами друг к другу, чтобы давление и растяжение, распределялись равномерно на всю кость (рис. 15). Рост эпифизов можно сравнить с изготовлением папье-маше. Если вы возьмете мячик и станете наклеивать на его поверхность листики бумаги, располагая их равномерно по всей поверхности и обязательно под разными углами, то вы получите в результате увеличенную копию исходного объекта.

Должен ли быть согласован рост диафиза и эпифизов? Обязательно! По-другому просто не может быть. Может ли рост трубчатой части повлиять на рост сустава? Вне всякого сомнения. Статистика OFA подсказывает нам, что чем больше кость растет в длину и чем меньше при этом она растет в ширину, тем более идеальный сустав получится в конечном итоге. Факторы роста, заставляющие кость расти в ширину сверх нормы для данного биологического вида, должны обязательно слегка исказить пространственную форму сустава. Это как если бы при изготовлении папье-маше мы вдруг стали наклеивать бумагу не равномерно по всей площади поверхности, а где-то больше, где-то меньше.

Причастность факторов роста к формированию тазобедренного сустава помогает нам понять, почему в рамках породы одни собаки страдают дисплазией, а других минует чаша сия. Нет на свете двух собак с одинаковым геномом, а тем более, с одинаковым протеомом. Следовательно, нет двух собак, которые росли бы совершенно одинаково. Разное сочетание факторов роста и разные сочетания прочих белков, влияющих на факторы роста, дают неповторимое и оригинальное течение процесса полиферации (деления) клеток в организме. Таким образом, главное значение имеет не только общий размер и вес породы и отдельных ее представителей, но и гармоничное соотношение скорости роста трубчатых костей в длину и в ширину.

В некоторых крупных породах, у тех же догов, кости растут правильно «в нужное время и в нужном месте», а в породах с другим экстерьером и другой генетикой, возможно, процессы роста не всегда совпадают, то ли по времени, то ли в пространстве.

Мы можем вмешаться в процесс роста щенка и повлиять на формирование его экстерьера. К сожалению, это влияние чаще бывает негативным: недостаточное или избыточное кормление; неполноценный, несбалансированный рацион; недостаточные, избыточные или несбалансированные физические нагрузки. Но тот, кто не поленится овладеть этим великим искусством правильного выращивания щенков, сможет не только создать идеальные условия для реализации наследственной программы, но даже корректировать некоторые врожденные недостатки.

Например, у щенка плоские ребра и узкая для данной породы грудная клетка, да еще один или оба родителя также имеют подобный недостаток. Казалось бы, даже не стоит пытаться что-то

исправить, ведь гены, по меткому народному выражению, пальцем не раздавишь. И все же не стоит сдаваться раньше времени, активные (но строго дозированные, чтобы не навредить в чем-то другом!) физические нагрузки неизбежно приведут к увеличению объема легких. Какая бы ни была генетическая программа для роста костей скелета, но ФР из клеток легких передадут сигналы к окружающим мышцам и реберным костям: « Господа, вы должны слегка раздвинуться вширь, нам не хватает места». И ребра обязаны будут прислушаться к сигналу и скорректировать свою программу роста.

Ну и напоследок еще стоит сказать, что обновление костной ткани происходит всю жизнь. У собак этот процесс особенно активен и ежегодно заменяется до 10% костной ткани. Для нормального костеобразования и рассасывания (резорбции) кости собака должна двигаться. Не полчаса в день на коротком поводке, а иметь возможность хотя бы несколько раз в неделю побегать вволю на свободе.

ЛЕКЦИЯ № 5 СЕЛЕКЦИЯ И РАЗВЕДЕНИЕ.

Возможно, многие заводчики обратили внимание в лекции по эмбриогенезу на информацию о том, что фенотип где-то на 99% зависит от генотипа. И, может быть, даже воодушевились по этому поводу и подумали – а не поможет ли все-таки генетика получить собак красоты необыкновенной и безупречного экстерьера? Почему бы нет! Берете образцы тканей у собаки, которая является для вас эталоном породы и секвенируете ее геном. Под электронным микроскопом выбираете из генетического материала ее родственников и не родственников нужные фрагменты ДНК, соединяете их таким образом, чтобы получить те же последовательности нуклеотидов, как и в геноме вашего идеала, внедряете полученный набор хромосом в ядро яйцеклетки и через два месяца родится хоть и не совсем точная, но все же копия. Не умеете так? А никто не умеет. Возможно, когда-нибудь, в далеком будущем, если человечество не угробит себя раньше, чем прогресс достигнет таких высот. Тогда собак будут заказывать в генетических лабораториях по предложенным образцам, а кинология в нынешнем варианте умрет, поскольку на выставке эксперты вряд ли смогут определить какой из клонов лучше.

На сегодняшний день разведение собак зиждется на старых, но надежных, дедовских методах – вязать лучшее с лучшим, применять инбридинг и аутбридинг. Чтобы стать успешным заводчиком, нужна не сколько генетика, столько грамотный маркетинг. Даже стандарт породы не обязательно знать и понимать, можно обойтись громкими именами питомников и производителей и высоким мнением об этих собаках опытных породников и экспертов. Если в хорошем питомнике купить суку и повязать с известным производителем, то с высокой степенью вероятности в помете родятся вполне приличные щенки, которые в амбициозных руках могут добиться выдающихся успехов. А уж глубокое знание породы (настолько глубокое, чтобы самые престижные титулы не затмевали реальных недостатков собаки), умение замечать, подмечать, анализировать информацию и просто наличие чутья и таланта, повышают вероятность успеха сразу на десятки пунктов.

И все же многие заводчики желают разводить собак «по науке», а некоторые даже уверенны, что именно так и ведут племенную работу. Хочется надеяться, что уверенность эта искренняя, а не маркетинговый ход в условиях жесткой конкуренции. Все дело в том, что наука не предлагает никаких рецептов для получения собак-чемпионов. Интересовали бы кинологов урожайность, прирост живой массы или хотя бы удои молока – наука тут как тут, немедленно предложила бы к услугам ряд зарекомендовавших себя методов. Но как только речь заходит о красоте – наука, послав воздушный поцелуй на прощанье, растворяется в воздухе как фантом. Поэтому, в отсутствие фундаментальной научной базы, теория селекционного отбора заросла мифами, слухами и приметами по самую макушку.

Всякий новичок в собаководстве, впервые решивший повязать свою собаку тут же услышит от старших товарищей, что инбридинг следует применять очень осторожно, продуманно, и если он (новичок) недавно в породе и не знает всех предков обоих производителей как минимум до десятого колена, то пусть даже не замахивается на родственное спаривание. Что же касается аутбридинга, то этот метод, по мнению тех же опытных заводчиков, дает насколько непредсказуемые результаты, что, не имея достаточного опыта в разведении, не следует даже думать о неродственном спаривании.

В общем, неискушенный заводчик как богатырь на распутье – куда ни пойди, везде тебе грозят потерями и лишениями, при этом третьего варианта не предлагают. Да и нет его, третьего – либо родственное разведение, либо не родственное. Но ничего страшного, дедовщина хоть и не очень приятное общественное явление, но пройдет несколько лет и любой заводчик выучит и умные фразы о «консолидации кровей» и научится рассказывать проникновенные истории о том, как ночи не спит, анализирует родословные потенциальных женихов до десятого колена.

Такое глубокое изучение родословных вещь, безусловно, полезная, но только в том случае, если этот процесс вводит заводчика в медитативное состояние, которое позволяет ясновидеть будущий помет. Другой практической пользы от подобного времяпрепровождения, увы, нет. Информация о предках далее 3-4 колена годится лишь для удовлетворения любопытства. Вычислять вероятности наследственных заболеваний по родословной малоэффективно. Будь базы данных по наследственным заболеваниям в каждой породе, да еще, если бы в эту базу вносились полные данные по всем собакам, это могло бы стать большим подспорьем для заводчиков. Информация, собранная частным путем хоть и лучше чем ничего, но в условиях тотального сокрытия наследственных проблем это может сыграть с заводчиком злую шутку – можно выбрать производителя не из наиболее благополучной линии, а из той, где лучше умеют скрывать проблемы. Самый надежный способ борьбы с наследственными заболеваниями, вызванными конкретными мутациями – лабораторный анализ ДНК.

Что касается тех многочисленных аномалий и заболеваний, о которых говорилось выше, что они могут быть связаны с нарушениями эмбрионального развития, рассогласованностью в работе белков и прямым последствием некоторых породообразующих мутаций, то борьба с ними при помощи селекции не только бесполезна, но порой даже вредна. Например, кобель, у которого 2-3 сотни здоровых красивых щенков, вдруг произвел на свет одного крипторха. Тут же находятся те, кто навешивает на него ярлык носителя крипторхизма и искренне уверенны, что отказываясь от вязки с проверенным производителем (а статистика говорит сама за себя), спасают породу от гибели. И по закону Мёрфи, пытаясь убежать от мелких проблем, нарываются на крупные проблемы.

Или исключение из разведения кобеля английского бульдога с великолепным экстерьером на основании того, что у него дисплазия ТБС. В породе около 75% собак имеют дисплазию и это прямое следствие своеобразного экстерьера бульдогов. Есть желание бороться с дисплазией – нужно радикально менять стандарт. Нет желания менять стандарт – забудьте о дисплазии и не имитируйте борьбу за здоровье суставов.

Поможет ли изучение дальних предков прогнозировать фенотип будущих щенков? Увы, тоже нет. Мы ведь отбросили примитивную мозаичную схему, в которой ген отвечает за отдельный признак. Фенотип-экстерьер является выражением уникального для каждой особи сочетания генов и белков. Потому за фенотипической схожестью мы должны искать не одиночные гены, не гомозиготность этих одиночных генов, а схожие их комбинации. А комбинации генов разрушаются из-за кроссинговера где-то через 3-4 поколения. Именно поэтому в трудах отечественных и зарубежных столпов биологических наук встречается утверждение, что племенная линия недолговечна, и ее существование обычно ограничивается 3-4 поколениями животных от выдающегося родоначальника.

Кроссинговер - процесс обмена участками хромосом при перекресте хромосом (рис. 18).

При образовании половых клеток – сперматозоидов и яйцеклеток – происходит деление клетки, называемое мейозом. Исходная клетка имеет диплоидный (двойной) набор хромосом, которые затем удваиваются. Но, если при обычном делении клетки парные хромосомы просто расходятся к разным полюсам и далее оказываются в ядрах двух вновь образовавшихся клеток, то при мейозе хромосома тесно переплетается с другой, гомологичной ей хромосомой, происходит разрыв хромосом и перекрёстный обмен гомологичными участками.

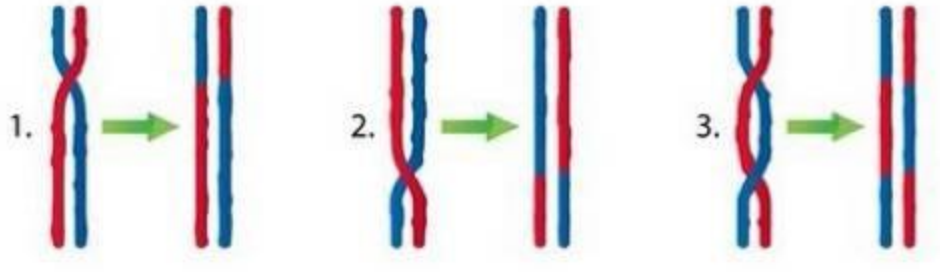


Рисунок 18

В каждой паре хромосом разрыв происходит в среднем в 2 - 3 точках. Затем эти частично «мамины», частично «папины» хромосомы расходятся и образуются клетки с рекомбинированным набором хромосом. Уже на самом первом этапе родители передадут детям хоть и тот же генетический материал, которым они сами владеют, но в совершенно ином оригинальном сочетании. Поэтому щенок всегда будет отличаться от своих родителей. Это факт общеизвестный и неоспоримый, но большинство объясняет это выщеплением рецессивных признаков. Нельзя отметать и это явление, но учитывать следует лишь как одно из…., а главным фактором все же является новое сочетание генов.

Но щенок еще и будет похож на родителей и это тоже не опровергается. А похож он в первую очередь потому, что ДНК очень длинная молекула, и даже после разрыва ее в 2-3 местах, сохраняются достаточно протяженные участки с родительскими комбинациями генов. Затем щенок вырастет, станет тоже продуцировать половые клетки, в которых кроссинговер перемешает хромосомы, полученные от отца и матери, и т.д. из поколения в поколение. Если вы не поленитесь взять цветные карандаши и несколько раз произвести «кроссинговер» на бумаге, взяв в качестве исходного объекта любую понравившуюся сине-красную хромосому с рис. 16, «скрестить» ее ну хотя бы с лиловой, выбирая произвольно места разрыва по длине полоски, потом полученную лилово-сине-красную полосочку перекомбинировать с коричневой и т.д., то вы убедитесь, что через 3-4 этапа в «хромосоме» от синего и красного останутся лишь небольшие участки. То же самое происходит и в настоящих хромосомах, чем ближе предок в родословной, тем больше в геноме цельных фрагментов его ДНК, чем дальше предок - тем меньше этих фрагментов и тем они короче. Когда мы делаем инбридинг на выдающегося предка, то это значит, что мы пытаемся опять собрать в кучу разрозненные кусочки хромосом, доставшиеся разным его потомкам. А вот получится это сделать или не получится, будет зависеть лишь от того, как пойдет кроссинговер в половых клетках родительской пары, и клетки с каким набором хромосом сольются в процессе оплодотворения.

Еще один из любимых вопросов заводчиков: «Собираюсь применить инбридинг II-II (I-III, II-I и т.п.), скажите, это хороший инбридинг?», - следует отправить на свалку. Это все равно как, собираясь пойти в казино, спрашивать совета у знакомых – поставить ли на 13 черное или совсем наоборот – на 21 красное? И там и там чужой опыт абсолютно бесполезен. Вы имеете суку с уникальным геномом и будете вязать ее с кобелем, имеющим уникальный геном. В их организме образуются половые клетки с уникальным набором хромосом и в результате их слияния получатся от 1го до 15ти уникальных щенков. Нельзя назвать даже порядок цифр возможных путей

кроссинговера и образовавшихся сочетаний. Не то что человеческий мозг не в состоянии что-то высчитать и точно спрогнозировать, но даже современным компьютерам такая задача не по плечу. У нас есть всего лишь вероятность и надежда, да проверенное временем и опытом знание, что у детей хоть что-то да будет от родителей. Так что ночные бдения над уходящими в глубь веков родословными это скорее из области эзотерики и шаманства.

А вот 2-3 поколения ближайших предков знать не помешает. Хотя события последних лет могут пошатнуть веру даже в это очевидное требование. Когда в некоторых странах стали проводить генетические тесты на отцовство, то оказалось, что многие собаки вовсе не того происхождения, как утверждали их родословные. Притом, это были собаки не из каких-то малоизвестных заводов или puppy mill, а из очень даже прославленных и уважаемых питомников. А ведь кто-то тоже вдумчиво и профессионально анализировал эти липовые родословные (и не только именно этих собак, сколько их таких было за десятки прошедших лет и есть сейчас), что-то там высчитывал, комбинировал, консолидировал и, что самое смешное, чаще всего весьма удачный результат получался. Все потому, что, сколько бы мы ни изучали родословные, главным методом подбора пары является визуальная оценка. То, что невозможно вычислить на компьютере и даже определить при помощи генетической экспертизы, мы можем увидеть глазами. Это схожесть потомков с родоначальником племенной линии, это особенности и черты его экстерьера, которые мы узнаем в детях, внуках и правнуках.

Формальный инбридинг, когда потомки уже совсем не схожи с общим предком, инбридингом можно назвать лишь условно. Инбридинг хорош при разведении по линиям. Такое разведение считается высшей формой племенной работы при чистопородном разведении. Один из основоположников зоотехнии еще в дореволюционной России, профессор Е. А. Богданов предложил разделять линии заводские и формальные (генеалогические).

К генеалогической линии относятся абсолютно все потомки родоначальника линии. Но даже самые выдающиеся производители дают достаточно разнообразное потомство и ведение таких формальных линий вряд ли может привести к интересным результатам.

Заводскую линию составляют только животные, обладающие нужными качествами, достаточно однотипные и схожие по комплексу признаков. Ведение заводской линии дает более предсказуемые результаты.

С точки зрения генетики, разделение потомков одной генеалогической линии на «избранных», достойных входить в заводскую линию и «изгоев», использование которых в рамках этой линии нежелательно, означает, что первым достались наиболее крупные и важные фрагменты хромосом родоначальника, а вторым – жалкие крохи. Это не значит, что «изгои» совсем ни на что не годны, если это здоровые, красивые животные, то они могут использоваться в других племенных линиях, близких по типу и по родству и даже стать родоначальником своей собственной линии.

Но если заводская линия живет лишь 3-4 поколения, а родоначальник линии настолько хорош, что до зарезу хочется сохранить именно такой тип и экстерьер в поголовье, то нельзя ли использовать при ведении линии лишь тесный и близкий инбридинг для лучшей сохранности кусочков его ДНК или даже вывести так называемую чистую линию?

Чистая линия – группа генетически однородных животных, гомозиготных практически по всем генам. Многие заводчики пытались вывести чистые линии собак, но все эти начинания потерпели фиаско. По-другому и быть не могло - природа не терпит однообразия, т.е. гомозиготности. Разнообразие и еще раз разнообразие – вот главный девиз и главное условие благополучного существования биологического вида. Даже примитивные бактерии, размножающиеся простым делением, обмениваются генетическим материалом друг с дружкой. Сблизились две бактерии, договорились об условиях бартера, и даже в голову (или то, что им ее заменяет) не придет обменяться одинаковыми участками – обязательно выберут отличающиеся последовательности. Не побрезгуют бактерии и стащить то, что плохо лежит. Остался от какой-то погибшей клетки

фрагмент ДНК, рачительная бактерия подберет и пристроит себе в геном – в хозяйстве все пригодится.

Если уж бактерии сознают важность генетического многообразия, то человечеству стыдно было бы этого не понимать. Однако же и в этом случае мы имеем дело с очередным мифом, выражающимся в искаженном представлении о естественном отборе. Естественный отбор принято представлять в виде решета, через которое отсеиваются неблагополучные мутации и лишь полезные и нужные гены закрепляются в потомстве. Многие селекционеры и цели искусственного отбора видят точно такими же – все вредное и ненужное отсеять, все полезное оставить и перевести в гомозиготное состояние. Но все дело в том, что множество генов в геноме не являются полностью доминантными или полностью рецессивными. Гетерозиготы по таким генам имеют промежуточный характер экспрессии белка, ниже, чем у доминантных гомозигот. Как это ни удивительно, но для множества белков именно это является оптимальным рабочим состоянием, оставляющим достаточную свободу для проявления изменчивости и пластичности и является основой эволюции. Популяции животных размножающиеся путем свободного скрещивания по своему составу всегда предельно гетерозиготны.

Гетерозиготность в популяции поддерживают яйцеклетки. Принято считать, что яйцеклетку оплодотворяет самый сильный сперматозоид, добравшийся первым до яйцеклетки и быстрее всех растворивший ее оболочку. Сперматозоиду отводится роль активного мачо, овладевающего пассивной яйцеклеткой. На самом деле таких шустрых сперматозоидов оказываются сотни, все они окружают яйцеклетку и пытаются проникнуть внутрь. Но не всякого впустят. Яйцеклетка выбирает сперматозоид с наиболее несхожей генетической начинкой. Ей не нужны для этого экстрасенсорные способности, обычные физико-химические анализаторы на мембране вполне могут справиться с этой задачей. Достаточно одного взгляда на яйцеклетку, чтобы понять, какая она умница! Она просто не может не понимать, что полная гомозиготность – это эволюционный тупик, такая популяция уже не может развиваться и прогрессировать. Чтобы не загнать вид в этот тупик, природа предусмотрела достаточно действенный механизм – при высоком уровне гомозиготности организм теряет жизнестойкость и снижается уровень плодовитости. Это отлично подтверждается примером любого из малочисленных, вымирающих видов – как только численность поголовья доходит до определенной критической отметки, так сразу же начинаются проблемы, в первую очередь с иммунитетом. Если вы еще не забыли мое обещание рассказать о том, что является виновником рассогласования в работе белков, то вот одна из причин - гомозиготность. Не тот уровень экспрессии белков – и в организме все идет наперекосяк, пример с риджем тому прекрасное доказательство.

А как же быть с лабораторными чистыми инбредными линиями мышей, которые благополучно существуют уже более века? Во-первых: это лабораторные животные, живущие в практически стерильных условиях и еще неизвестно, смогли бы они выжить в дикой природе? Во вторых: далеко не всякая мышь может основать инбредную линию. Но если скорость размножения мышей позволяет всего лишь в несколько лет, втиснуть необходимые для рождения чистой линии 20-30 поколений и еще меньше времени для того, чтобы убедиться в том, что линия не получится, то у собак это займет годы и десятилетия и это лишь для того, чтобы понять, что оказались в тупике. Третье и главное - при выведении чистых линий мышей никто не обращает внимания на экстерьер мыши, лишь бы сохранялась какая никакая жизнеспособность и плодовитость. Но собаководам ведь этого мало, нам нужна красота и гармония статей. Чуть коротковата голень, чуть не те линии черепа и нам уже не интересно состояние генов этой собаки. Да и кто сказал, что нужный нам фенотип определяется именно гомозиготным сочетанием генов? Внутри инбредной линии все грызуны гомозиготные клоны, но их генотип вовсе не схож с генотипом родоначальника линии. Тот был гетерозиготен по многим локусам, а у его потомков сохранился лишь один из аллелей в каждом из этих локусов, притом далеко не всегда это будут доминантные и полезные аллели.

Так и наш идеал и родоначальник племенной линии гетерозиготен по множеству локусов. Применяя близкородственное скрещивание, как было сказано, мы собираем в геноме потомков большие фрагменты ДНК их предка, что обязательно должно привести к высокой их схожести. Однако в то же время эти аналогичные куски могут оказаться в обеих парных хромосомах, значительное количество генов перейдет в гомозиготное состояние, в то время как у родоначальника в этой области ДНК было много гетерозигот, а это неизбежно приведет к отличиям в фенотипе. Плох или хорош будет этот новый экстерьер, заранее нельзя узнать - бывает по всякому, но количество врожденных пороков и аномалий в таких пометах выше среднего по породе и наблюдается снижение жизнестойкости. И это только на первом этапе близкородственного разведения. Применение близкого инбридинга и в следующем поколении, опять повысит гомозиготность и мы еще дальше уйдем от исходного типа и так далее. Если бы все же была возможность создания чистой линии собак, то вряд ли это поголовье впечатлило породников, хорошо бы не напугало. Эти собаки не только не были бы похожи на своего предка, но вряд ли их можно было бы вообще отнести к родной породе.

Популяции диких животных, отличающиеся чрезвычайной гетерозиготностью, при этом демонстрируют поразительное фенотипическое сходство. И это без ущерба для здоровья и имея резерв для совершенствования и развития. Так что погоня за гомозиготностью уместна только в случае, когда нужно избавиться от наследственных заболеваний, вызванных генетическими мутациями, как то: прогрессивная атрофия сетчатки, циклическая нейтропения, атаксия и др.

Как же узнать степень гомозиготности особи и не поможет ли нам разобраться с ней пресловутый коэффициент инбридинга?

В 20-х годах минувшего столетия известный американский генетик Сьюэл Райт вывел математическую формулу, с помощью которой можно рассчитать степень увеличения гомозиготности в популяции под влиянием близкородственного спаривания. Позже русский генетик Д. А. Кисловский слегка подкорректировал формулу, и теперь мы знаем ее как формулу Райта - Кисловского:

$$?x = 2Д1/2) \cdot (1 + 1_a) \cdot 100$$

где F_x коэффициент инбридинга пробанда, %;

п, П|— ряды родословной;

f_a — коэффициент инбридинга для общего предка.

Есть варианты формулы со степенью **(n+ nj +1)** и **(n+ nj —1)**, это в зависимости от того, как считать количество рядов в родословной - до самого пробанда (-1), или до его родителей (+1), математически это равноценные варианты.

Не скажу, что формула плоха. Но! (и это очень большое но) она совершенно не годится в той области, где ее сейчас применяют. Дело в том, что в те времена, никто не знал точно, что же именно является физическим носителем наследственной информации и каким образом происходит передача этой информации от родителей потомству. До открытия ДНК оставалось еще 3 десятилетия. Возможно, и, скорее всего, что Райт считал гены дискретными, не связанными друг с другом частицами, присутствующими в клетке и потому они равномерно перемешиваются при слиянии двух половых клеток. Потому как его формула замечательно описывает процессы смешивания мелких сыпучих веществ и жидкостей.

Давайте рассмотрим на примере. Пусть генами у нас будут кристаллики сахара. Соматическая клетка с полным набором генов будет соответствовать 100 граммам сахара, а половая клетка с половинным набором - 50г. Далее отдельные порции сахара окрашиваем в разные цвета. Смешивание = спаривание.

1 этап. Берем 50г синего сахара (отцовская половая клетка) и тщательно перемешиваем с 50г красного сахара (материнская половая клетка). В результате получаем «щенка» с полным «генотипом» – 100г смеси синего и красного. Издалека выглядит как фиолетовый, вблизи видны синие и красные компоненты, т.е. щенок имеет и признаки своих родителей и в то же время отличается от них. Это щенок имеет 50% генов от папы и 50% от мамы.

2 этап. Наш щенок вырос и тоже стал продуцировать половые клетки, содержащие половинный набор генов, т.е. делим полную порцию пополам, отсыпав 50г сине-красной смеси. Теперь соединяем эту половую клетку с половой клеткой другой собаки, допустим зеленого цвета. В результате мы получаем 100г смеси, где 50% зеленого, 25% синего и 25% красного песку. Синий и красный для этого щенка дед и бабка.

3 этап. Опять отсыпаем 50г сине-красно-зеленой смеси и теперь смешиваем с 50г желтого сахара. Получаем смесь, где 50% желтого, 25% зеленого, 12,5% синего и 12, 5% красного. Синий и красный – прадед, прабабка.

На протяжении 3 этапов мы проводили не родственное скрещивание, но теперь нам захотелось сделать инбридинг и повязать 3-ью с ее синим прадедом.

4 этап. 50г этой пестрой смеси смешиваем с синим сахаром. Получаем: 56,25% синего, 25%желтого, 12,5 зеленого, 6,25% красного. Синий – одновременно и отец, и прапрадед; красный - прапрабабка.

Мы знаем, что особь получает по 50% генов от отца и матери, но в этом случае отец является еще и прапрадедом и потому считается, что у него к отцовским 50% еще прибавляется остаток в 6,25%, который остался в материнской смеси. Вот эти 6,25% и являются коэффициентом инбридинга – это то количество кристалликов сахара, которые совпадают в этой смеси не только по цвету, но и по форме кристалликов. Применительно к собакам мы говорим, что это количество генов, находящихся в гомозиготном состоянии.

А теперь пересчитаем КИ для этого случая по формуле Райта.

Считаем ряды от синего до родителей пробанда:

$3 + 0 + 1 = 4;$

$(1/2)^4 = 1/16 = 0{,}0625;$

синий не инбредный, потому $\mathbf{f_a}=0$

$0{,}0625 \times (1+0)100 = 6{,}25\%.$

Все совпадает. Еще бы не совпасть, ведь мы допустили грубейшую ошибку в самом начале – предположили, что гены не связаны друг с другом и комбинируются независимо.

Но, как известно, гены последовательно соединены в линейные цепочки - хромосомы. А, кроме того, все высшие организмы, размножающиеся половым путем, имеют двойной набор хромосом. Давайте возьмем упрощенный пример, когда животное имеет лишь 3 пары хромосом. Предположим что в первой хромосоме сосредоточено 70% генов, во второй – 20%, и в третьей – 10%.

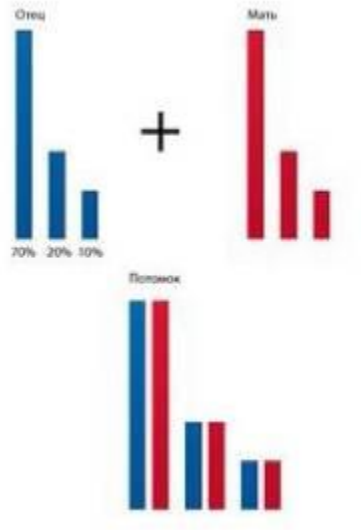


Рисунок 19

На рис. 19 изображена схема слияния отцовской и материнской половых клеток, в результате чего получился вот такой сине-красный потомок. Это соответствует этапу №1 в опытах с сахаром и, как видим, – соответствует полностью.

Теперь перейдем к этапу №2. С сахаром было все просто – отсыпали 50г и всего делов то. А вот в этом случае, оказывается, есть несколько вариантов получения половых клеток. Имеющийся набор хромосом можно разделить напополам 4-мя способами, получив при этом 8 оригинальных вариантов (рис. 20).

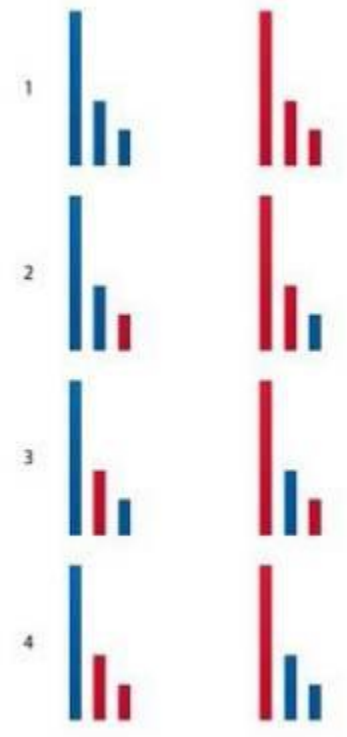


Рисунок 20

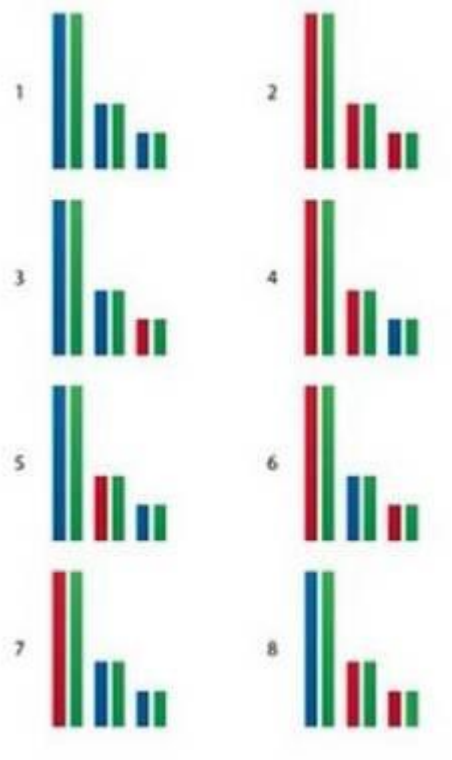


Рисунок 21

При вязке этих 8-ми особей с зеленым мы можем получить потомков со следующим генотипом (рис. 21).

Согласно опытам с песком и формуле Райта, на этом этапе каждому потомку достается по 25% генов от его деда и бабки. Давайте посмотрим, сколько же их досталось на самом деле: 1й - 50% от деда, 0% от бабки. 2й - 0% от деда, 50% от бабки. 3й - 45% от деда, 5% от бабки. 4й - 5% от деда, 45% от бабки. 5й - 40% от деда, 10% от бабки. 6й – 10% от деда, 40% от бабки. 7й - 15% от деда, 35% от бабки. 8й - 35% от деда, 15% от бабки.

Не существует даже теоретической возможности разделить поровну гены деда и бабки между половыми клетками, чтобы получить искомые 25% у внуков. Возможно, вы скажете, что я специально так хитро задала длину хромосом, чтобы не получалось. Да, специально! Но только лишь по той причине, что такая разница между хромосомами существует на самом деле. Конечно, у собаки не 3, а 39 пар хромосом и генов около 20000 и возможно эти гены распределены по хромосомам так, что существует возможность абсолютно или хотя бы приблизительно точного разделения. Но ведь и количество разных вариантов распределения хромосом при 39 парах несравнимо больше - 2^{39}, чем при 3 парах, и равное деление это всего лишь один или несколько вероятных вариантов из этого множества. Так что на этом этапе мы можем лишь сказать, что процент генов деда и бабки в геноме внуков колеблется в пределах от 0 до 50%, но точную цифру мы никак не можем узнать или вычислить. И потому переходить к следующим этапам нет никакого смысла.

Но это еще далеко не все. Давайте посмотрим на особь 1 и 2 с рис. 3, ведь фактически это получились не внуки, а дети одного из предков: синего или красного, при этом каждый из них совсем не родственен другому предку. А ведь рекомбинация и дальше будет происходить подобным образом, и у сине-зеленого потомка, когда начнут вырабатываться половые клетки, то 1/8 их часть будет содержать 3 синие хромосомы, а у красно-зеленого будет такое же количество чисто красных гамет. Получается, что и правнуки синего и красного могут также получить 50% генов своих уже достаточно далеких предков, а это уже получается форменная чушь. Чтобы таких чудес не случалось в реальности, природа предусмотрела дополнительную меру для более активного перемешивания генов предков – кроссинговер. Я коварно ввела всех в заблуждение, когда на рис. 2 изобразила полностью синие и красные хромосомы. На самом деле происходит разрыв цепочек ДНК и обмен отдельными участками (см. рис. 18).

Разрыв может произойти в любом месте ДНК, также возможны множественные перекресты и обмены, а это означает, что количество вариантов перераспределения генов между двумя гомологичными хромосомами, с учетом большой длины хромосом, стремится к бесконечности. После кроссинговера вообще теряется смысл выражений «отцовская хромосома», «материнская хромосома» - теперь каждая хромосома имеет и синие и красные отрезки.

Тот, кто знает математику, сейчас скажет, что элемент хаотичности, который вносит кроссинговер, только на руку нам. Вышесказанная фраза «на этом этапе мы можем лишь сказать, что процент генов деда и бабки в геноме внуков колеблется в пределах от 0 до 50%, но точную цифру мы никак не можем узнать или вычислить», хоть и остается справедливой, но теперь каждый вариант распределения из этого промежутка не равновероятны. Процесс наследования генов от деда или бабки будет описываться кривой нормального распределения или кривой Гаусса (рис. 22).

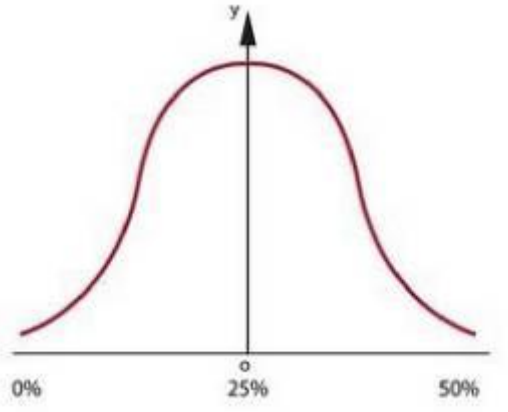


Рисунок 22

Согласно графику, вероятность того, что потомок получит 0 или 50% генов деда/бабки стремится к нулю, а наибольшую вероятность имеет среднее значение для этого отрезка - 25%.

И что же это получается, что вычисленный по формуле Райта, коэффициент инбридинга хоть и не точно, но с очень высокой степенью вероятности верен? А и опять нет!

Потому, что опять не учтены все физические параметры, описываемой системы. Мы изначально предположили, что хромосома – это не просто цепочка последовательно соединенных генов, но что она состоит только из генов. Однако это не так. В ДНК, состоящих из миллионов нуклеотидов, гены встречаются с той же частотой, что и жизнь в пустыне Сахара. Геном собаки пока не расшифрован, но если учесть, что в геноме человека лишь 1,5% нуклеотидов являются кодирующими последовательностями (генами), а все остальное – мусорная ДНК, и что человеческий геном самый замусоренный в сравнении с другими биологическими видами, то можно приблизительно прикинуть, что у собак гены занимают 2, максимум 3% от общей длины ДНК. Кроме того, гены распределены между хромосомами очень неравномерно. Есть богатые генами хромосомы, а есть практически полностью мусорные.

Но и это еще не все – в геноме собаки есть множество генов абсолютно одинаковых для всех представителей данного биологического вида. Плюс есть некоторое количество генов, которые одинаковы в рамках одной породы (ген бесшерстности у голых собак, ген коротконогости у такс и т.д.).

Так что еще в самом начале, играя с сахаром, мы допустили принципиальную ошибку, окрашивая всю порцию сахара в один цвет. А нужно было в половинной порции 50г брать приблизительно грамм 45 белого + 5г синего и смешивать с красно-белой смесью (45г белого + 5г красного), белые кристаллы сахара – это одинаковые гены в геноме обеих собак, а вот синие и красные – то, что их отличает. А хромосомы следовало бы изобразить в виде длинных белых полосок, на которых изредка кое-где вкраплены синие или красные точки.

При таком малом количестве и такой разбросанности генов на необъятных просторах хромосом, рекомбинация их при производстве половых клеток принимает совершенно непредсказуемый характер. Вычислить, как разойдутся гены нельзя ни точно, ни с какой-то долей вероятности.

Ну и, наконец, последний фактор, вносящий свою долю погрешности. В формуле Райта не учтено, что все гены представлены в геноме в виде аллельной пары и если предок, на которого делают инбридинг, был гетерозиготен по определенному гену, то инбридинг может и не привести к увеличению гомозиготности.

Пример. Пусть наш синенький на самом деле будет черненьким, в смысле окраса и будет нести ген коричневого пигмента – ***Bb***. При вязке с гомозиготным ***BB*** красным выстрелил сперматозоид с геном ***b***, сине-красный потомок получился ***Bb*** и коричневый ген у него точно от отца. Потом мы этого сине-красного вязали с зеленым, который тоже оказался черным гомозиготным и, о чудо

(хотя на самом деле никакое не чудо) опять сработала половая клетка с коричневым геном. То же самое повторилось и при вязке с гомозиготным **BB** желтым. Итак, мы получили правнучку синего с генотипом ***Bb*** и ген ***b*** без вариантов ей достался от прадеда. Потом мы сделали инбридинг, повязав пестренькую с синим, и в этом случае от пестрой участвовала яйцеклетка с геном ***b,*** а вот от синего в этот раз выступил сперматозоид с геном ***B.***

В опытах с сахаром и в рисунках хромосом мы бы посчитали эту пару генов одинаково синими, т.е. гомозиготными, а на самом деле это самая что ни на есть гетерозиготная пара. **Вывод:** заниматься вычислениями КИ это бесполезное и бессмысленное занятие. Та информация, которую нам дает этот коэффициент, можно высказать простыми человеческими словами: инбридинг 1:2, 2:1, 2:2 это очень близкий инбридинг и не стоит его применять без архиважной надобности, а также и не следует в пределах одной родословной накапливать слишком много инбридингов на одних и тех же собак.

Если тесный инбридинг такая неприятная вещь, то не стоит ли вообще от него отказаться и даже запретить использовать в разведении? В этом есть рациональное зерно, однако не стоит выплескивать вместе с водой и младенца. Даже от кровосмешения может быть польза. Кобеля, которого известные специалисты оценивают как восходящую звезду, прочат большое будущее, а владельцы невест заранее резервируют очередь на вязку, желательно бы проверить в близком инбридинге. Далеко не все наследственные заболевания сейчас тестируются в лабораториях и если удастся селекционным методом как можно раньше выявить наличие вредной мутации в геноме кобеля, то это позволит избежать того колоссального вреда, который можно было нанести породе, используя такого неблагополучного производителя. Второй плюс – щенки, полученные в тесном инбридинге на выдающегося представителя породы, являются своеобразным хранилищем генетических последовательностей своего предка. Да, сами они могут быть хуже своего знаменитого родителя, но зато могут оказаться весьма ценными производителями.

Аутбридинг (неродственное разведение) – еще один незаслуженно обиженный метод племенного разведения. Дурную славу получил из-за того, что в биологии понятие аутбридинг имеет исключительно широкое толкование и подразумевает не только скрещивание животных, у которых общие предки отсутствуют как минимум на протяжении шести поколений, но также организмов принадлежащих к разным породам и даже видам. Сейчас некоторые породы собак настолько генетически однородны, что у них аутбридинг может быть только формальный, а на самом деле, в сравнении с дикими животными, это самый настоящий инбридинг и хорошо если умеренный. Но есть также породы с не устоявшимся фенотипом, с заметно несхожими внутрипородными типами. В таких породах аутбридинг следует применять с осторожностью, но все равно применять. Иначе как сближать различные типы и добиваться стабильности в породе?

Кроме того, аутбридинг включает в себя ауткроссинг – метод подбора пары, при котором сука и кобель принадлежат к разным заводским племенным линиям. Это очень важный этап в развитии племенных линий, позволяющий обогащать линию новым генетическим материалом и привносить в поголовье нужные и полезные признаки.

По методам разведения вроде бы все, но меня мучает совесть. Мыслимо ли это - взять и лишить собаководов удовольствия высчитывать коэффициент инбридинга! Поэтому всем любителям математики предлагаю адекватную замену - Закон Харди-Вайнберга.

Замечательный закон популяционной генетики, сформулированный в 1908 независимо английским математиком Г. Харди и немецким врачом В. Вайнбергом. Закон утверждает, что в теоретической идеальной популяции распределение аллелей будет оставаться постоянным из поколения в поколение. Если численность популяции диплоидных организмов велика, если в ней отсутствуют мутации, миграция и отбор по изучаемому гену, то частоты генотипов ***AA, Aa*** и ***aa*** в популяции остаются одинаковыми из поколения в поколение и связаны с частотами генов простыми соотношениям: частота гомозигот $AA = p^2$

частота гетерозигот ***Aa* = *2pq***

частота гомозигот ***aa* = *q***

где ***A*** и ***a*** — аллели несцепленного с полом гена,/? — частота аллеля ***A, q*** — частота аллеля ***a***.

***p* + *2pq* + *q* = 1 (100%)**

Наверное, лишь редкие читатели смогли понять, но все не так страшно, если не ошибаюсь, это уровень 5-го класса средней школы - квадрат суммы. Давайте рассмотрим практический пример, и вы убедитесь, что ничего особо сложного в этих формулах нет. Представьте себе огромный необитаемый остров, на котором живут черные и коричневые собаки в количестве 1млн. особей. И вот мы такие умные и любопытные приперлись на этот остров, чтобы заняться научными изысканиями. Взяли мы образцы тканей у каждой собаки и провели анализ ДНК по локусу ***B***. И обнаружили мы то, что и должны были обнаружить: у части собак оказался генотип ***BB***, у других ***BЪ***, у третьих - ***ЪЪ***. Не поленились мы произвести и разнообразные подсчеты: 1млн собак, у каждой по два гена в этом локусе, всего - 2млн. генов. Из них 1,4 млн. (70%) оказались ***B***-генами, и 0,6млн. (30%)- 6-гены. Так вот закон Х-В как раз и утверждает, что это процентное соотношение будет оставаться постоянным. Будет ли поголовье расти или, наоборот, уменьшаться, не имеет значения. Единственное условие - поголовье должно оставаться многочисленным, так как при резком уменьшении его, статистическая погрешность станет настолько велика, что ни о какой статистике уже не может быть и речи.

Заодно мы посчитали и процентное соотношение особей с разными генотипами и оказалось что:

BB - 490тыс. - 49%

BЪ - 420тыс. - 42%

ЪЪ - 90тыс. - 9%

Все это занимательно и интересно скажете вы, но какой нам от этого прок? А польза есть. Представьте себе, что нет у нас оборудования для проведения генетической экспертизы, да и времени и средств такая экспертиза занимает очень много. Пользуясь формулой Х-В нам достаточно было бы просто пересчитать - сколько на острове черных, а сколько коричневых собак. Затем потратить всего лишь 5 минут на вычисления всех вышеприведенных цифр, вместо того, чтобы корпеть месяцами за электронным микроскопом. Но самое главное, представьте, что речь идет не об окрасе, а о какой-то наследственной болезни, которая передается простым аутосомно-рецессивным способом (т.е. не связанным с полом), а остров - это порода, потому как каждая порода живет и развивается в себе, отрезанная от остальных собак. Редкими случаями вливания чужих кровей мы можем пренебречь. Пользуясь формулой, мы можем прикинуть приблизительное количество носителей мутантного гена в поголовье.

Преобразуем формулу/? **+ *2pq* + *q* = 1,** это у нас квадрат суммы: ***(p+q)***

=1 *p+q* = Vl = 1

Например, мы знаем, что в породе 4% собак болеют какой-то нехорошей болячкой с простым аутосомно-рецессивным способом наследования. Это принципиально! Если вы услышите, что способ наследования полигенный или многофакторный аутосомно-рецессивный, то на этом все вычисления прекращайте. Данный термин в генетике - это приличный аналог выражения «черт его знает, как оно наследуется». Чтобы пользоваться законом Х-В, нужен конкретный носитель -рецессивный ген. Итак, 4% (или 0,04, если за 100% мы берем единицу) это количество гомозигот по рецессивному гену - ***q q* = 0,04 *q*= л/0,04 = 0,2** вычислив ***q,*** мы можем легко найти/? ***p* + 0,2 = 1**

$p = 0{,}8$ подставляем значения p и q в начальную
формулу $0{,}8^2 + 2pq + 0{,}2^2 = 1$ $0{,}64 + 2pq + 0{,}04 = 1$
$2pq = 1 - 0{,}64 - 0{,}04 = 0{,}32$

Или 32% собак являются гетерозиготами и носителями неблагополучного гена.

Закон Х-В позволяет нам увидеть подводную часть айсберга. Незначительное количество больных собак в породе серьезно расслабляет заводчиков, подумаешь, какие-то жалкие проценты. Как видим, всего лишь 4% больных особей в поголовье, означает, что носителей мутантного гена почти треть от всех собак. Если распределение больных особей внутри породы неоднородно и наблюдается отличие внутри отдельных племенных линий на, казалось бы, незначительные 1-2%, то, произведя расчеты, вы узнаете, на сколько больше количество носителей порочного гена в этих линиях в сравнении с более благополучными линиями. К сожалению, эти расчеты не дают стопроцентной гарантии, однако те, кто следует по жизни путем наиболее выигрышных вероятных исходов, в конечном итоге выигрывает.

Вдобавок, закон Х-В поможет нам доказать еще и с помощью математики, что целый ряд наследственных аномалий в основном не является следствием конкретных мутаций. Выберем лишь те аномалии, которые легко определяются внешним осмотром и при которых у собак слишком мала вероятность получить допуск в разведение – крипторхизм, нарушение прикуса, отсутствие резцов и клыков, в тех породах, где подобное недопустимо. Манипуляциями владельцев, направленными на исправление недостатков, пренебрежем, как нечастым явлением.

Доказывать будем от противного и потому предположим, что за проявление аномалии ответственна рецессивная мутация в одном из генов. Возьмем достаточно высокий для перечисленных аномалий процент распространения в поголовье – 1%. Согласно формуле Х-В, при таком проценте рецессивных гомозигот, носителей этого гена должно быть 18%.

На что мы обратим внимание в первую очередь – в любой породе, у любого активно используемого кобеля производителя, имеющего сотни щенков, всегда найдутся щенки с такими пороками. Получается, что каким-то удивительным образом все лучшие кобели являются выходцами из ограниченной группы гетерозигот и никогда не бывают из гораздо большей группы генетически «чистых» собак. Это более чем странно и уже этого достаточно, чтобы усомниться в мутационной теории происхождения аномалий. Но мы пойдем дальше и вспомним одно из главных требований для того, чтобы закон Х-В действовал – в популяции должен отсутствовать отбор по изучаемому гену. А кинологи только тем и занимаются на протяжении многих десятилетий, что отсеивают эти воображаемые гены из популяции.

Давайте вернемся на тот самый остров, где живут черные и коричневые собаки и похитим все 90 тыс. коричневых собак. Коричневый окрас в островном поголовье не исчезнет, через некоторое время выщепятся от гетерозиготных особей щенки такого окраса. Но теперь *b*-генов на острове будет всего лишь 23%, ведь мы умыкнули из 0,6млн. аллелей целых 180 тыс. штук. На этом мы не остановимся, наведаемся на остров еще через несколько лет и опять вывезем на Большую Землю всех коричневых собак. И еще раз, и еще раз. Согласно закону Х-В в период нашего отсутствия никаких изменений в соотношении генов не должно происходить, во всякий свой приезд мы просто переводим систему в новое исходное состояние, но далее оно стабильно сохраняется. Со временем количество коричневых генов на острове уменьшится до мизерных чисел и все меньше и меньше коричневых собак нам придется вывозить.

То же самое мы делаем, когда исключаем из разведения собак с определенными пороками, мы делаем это непрерывно, годами, десятилетиями, но процент аномалий остается в поголовье практически неизменным. Строгую науку математику не обманешь – если закон не выполняется, если количество порочных особей не уменьшается, значит, изначальное предположение было неверным – не конкретная рецессивная мутация является основной причиной аномалии.

Что же делать, если селекционная генетика не предлагает простых понятных рецептов? А то же, что делали раньше. Во-первых: вязать лучшее с лучшим. Это на самом деле не так просто, порой вязка с нужным кобелем сопряжена с большими трудностями и хлопотами. Нужно уметь видеть реальные достоинства и недостатки собак, не ослепляясь блестящей мишурой многочисленных титулов и не пугаясь их отсутствия. Нужно уметь анализировать уже полученные пометы производителя и отмечать - какие признаки тот передает устойчиво, а какие – не очень. Нужно уметь разделять лучших представителей породы и лучших производителей, далеко не всегда это одно и то же. Близкий инбридинг следует применять не потому, что у кого-то из заводчиков в таком инбридинге родился Чемпион Мира, не в надежде – авось что-то выйдет, а имея конкретные цели и задачи. Слишком отдаленный аутбридинг с кобелем абсолютно иного типа, да еще и привезенного из тех дальних стран, где местные кинологические организации на метизацию пород смотрят сквозь пальцы, следует применять не для того, чтобы у щенков была крутая родословная, а если в этом кобеле есть нечто интересное, что очень пригодится в местном поголовье. Нужно разделять пороки и аномалии на те, с которыми можно и нужно бороться селекционными методами и на те, которые следует принять как данность или же бороться путем корректировки стандартов пород. Не приписывать себе лишних заслуг и не корить себя там, где бессилен на что-то повлиять. Хотя… это уже не имеет никакого отношения к генетике.

ЛЕКЦИЯ №6 НЕМЕНДЕЛЕВСКАЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ.

Надеюсь, что предыдущие лекции окончательно и бесповоротно убедили читателей, что традиционное представление о механизмах передачи наследственной информации, культивируемое школьной программой и общеобразовательными статьями, отличается от реального порядка вещей, как детский рисунок отличается от настоящего ландшафта. Классическая генетика начала и средины XX века основывалась на менделизме и хромосомной наследственности; изменчивость и эволюция связывались со случайными мутациями и кроссинговером. Некоторые отклонения от законов Менделя объяснялись неполным доминированием части аллелей, множественным аллелизмом (увеличение число копий генов), наследованием сцепленным с полом, а неклассическое (неменделевское) наследование связывали с цитоплазматической наследственностью.

Это была простая, понятная парадигма. В то самое время, когда физика преодолела механистическое мировоззрение, царившее в науке со времен Галилея и Ньютона, в биологии, наоборот, создалась маленькая «механистическая заводь». Хотя ученые того времени решительно отбросили концепцию "человека-машины" времен механицизма XVIII в., но лишь для того, чтобы заменить схожей упрощенной схемой: все живое лишь на первый взгляд устроено сложно, стоит открыть простейшие законы, типа законов Менделя, да идентифицировать все гены и сразу же устройство живых организмов и механизмы наследственности станут ясны и понятны. Понадобились годы и десятилетия и масса фактов, не вписывающихся в традиционную генетику, чтобы ученые пришли к пониманию того, что недостаточно иметь полную информацию о ДНК какого-либо организма, чтобы понять, как функционирует этот организм. Необходимо знать характер функциональных связей между всеми элементами в организме. Как квантовая физика не опровергла законы классической физики, а лишь указала границы, в которых эти законы работают, так и современная генетика, не отменяет классическую генетику, а дополняет ее.

По ходу предыдущих лекций не раз и не два отмечался творческий подход организма к собственной наследственной информации. В этой лекции я попробую перечислить большинство известных на сегодняшний день координирующих и интегрирующих процессов в клетке, вносящих коррективы и помехи в классическую модель наследования. Возможно, кое-что из

представленного поможет понять некоторые «чудеса», с которыми заводчики сталкиваются в своей работе.

1) Цитоплазматическая наследственность, которая как раз и породила термин - «неменделевская наследственность». В лекции по цитологии я обращала внимание на то, что у митохондрий есть собственный геном, в котором хранится информация о белках этой органеллы. Особенностью митохондриальной ДНК является ее наследование по материнской линии, от матери к детям. В сперматозоиде практически нет митохондрий, а даже если отдельные отцовские митохондрии попадают в яйцеклетку, то они блокируются на молекулярном уровне. Синтез АТФ главная, но не единственная функция митохондрий, кроме этого митохондрии принимают активное участие во многих биохимических реакциях и синтезируют некоторые аминокислоты и гормоны. Мутации в митохондриальных ДНК могут быть причиной различных наследственных заболеваний центральной нервной системы, эндокринной системы, почек, печени, скелетных и мышечных аномалий и др.

К сожалению, на предмет наследственных заболеваний митохондриальная ДНК собак не изучается. Возможно, в ближайшем будущем это изменится, кинологи узнают о причинах некоторых болезней собак и получат надежный способ их предотвращения.

Кроме ДНК митохондрий в цитоплазме есть разные фрагменты чужеродных ДНК и РНК, в основном вирусной природы. Эти последовательности иногда способны воспроизводиться синхронно с геномом хозяина и наследуются не только по материнской, но и по отцовской линии. Фактически, это симбионты организма, характер их наследования носит непредсказуемый характер, а количество сильно варьирует в разных клетках и у разных особей. А уж какие нарушения в работе организма могут вызывать эти непрошеные гости – даже представить себе сложно. Все что угодно может быть, на то он и вирус.

Полезные выводы из этой информации мы можем сделать такие: от матери и отца щенок получает равное количество хромосомных генов, но цитоплазматические гены передаются в основном от матери, то есть в сумме от матери передается больше генов, чем от отца.

Следующее – крайне нежелательно вязать собак вскоре после перенесенных ими вирусных заболеваний. Нужно дать организму придти в себя и «почиститься» от вредного мусора. Также следует отметить, что у взрослых животных число включений меньше, чем у молодых собак. Так что не следует спешить с вязкой юниоров в том случае, если собаки болели в детстве какими-либо инфекциями.

2) Мутации. Оценивая производителей по их потомству и планируя вязки, не стоит забывать о том, что в организме постоянно происходят мутации и ваши тщательно выверенные планы могут быть легко разрушены перестановкой всего лишь нескольких нуклеотидов в очень важном гене и, как назло, у самого лучшего щенка в помете.

3) Кроссинговер. Приводит не только к перемешиванию генов в гомологичных хромосомах. Если произойдет обмен неравными участками ДНК, то это может привести к мутациям, притом не только генным, затрагивающие структуру одного гена, но и хромосомным, перестраивающим структуру целой хромосомы.

4) Регуляция экспрессии гена. В традиционной генетике считалось, что хромосомы состоят сплошь из генов и каждый кусочек ДНК несет полезную информацию. Со временем выяснилось, что кодирующие сегменты составляют ничтожную часть ДНК. Сам ген имеет дискретную структуру и состоит из кодирующих сегментов экзонов и некодирующих интронов. И вся цепочка ДНК, аналогично, состоит из информационных последовательностей – генов и бессмысленных сегментов, так называемая мусорная ДНК. Геном собак еще не секвенирован, но по аналогии с

другими видами, можно предположить, что информативная часть генома собаки составляет около 3%. Ранее эти мусорные участки полагали ненужным балластом, ведь никакой информации о белках они не содержат. Но и тут ученых ждал сюрприз – оказалось, что часть этих некодирующих последовательностей выполняют регуляторные функции, влияя на работу генов. Более того, именно эти регуляторные последовательности играют ключевую роль в эволюции млекопитающих, потому как по белкам и кодирующим их генам все млекопитающие отличаются друг от друга крайне незначительно. Даже у таких несхожих человека и мыши 95% одинаковых белок-кодирующих генов.

Регулировать экспрессию генов могут несколько элементов:

а) Промоторы - расположенные в непосредственной близости от гена (в пределах 100-200 пар нуклеотидов) последовательности, которые служат для РНК опознавательным знаком и местом связывания с хромосомой. И только после этого РНК может снять копию с ДНК. Мутации в промоторах затрудняют работу РНК, что приводит к снижению количества синтезируемого белка.

б) Энхансеры – короткие последовательности нуклеотидов, с помощью регуляторных белков помогают РНК переписывать информацию с ДНК и, как следствие, трансляция белка идет ускоренными темпами. В отличие от промоторов, энхансеры могут располагаться в областях значительно отдаленных от регулируемого гена.

в) Сайленсеры – антиподы энхансеров, работают точно так же, но вместо активирования процесса транскрипции, наоборот, подавляют его.

г) Эффект положения – влияние месторасположения генов в хромосоме на их активность. Рассматривая строение ДНК, мы остановились на стадии двойной цепи нуклеотидов и закручивании ее в спираль. Но это еще не все, далее эта длиннейшая молекула запутывается, переплетается, обрастает разнообразными белками и простыми химическими соединениями. Структура хромосомы получается весьма неоднородна. Выделяют области с более плотной упаковкой – гетерохроматиновые, и области с менее плотной упаковкой – эухроматиновые. В гетерохроматиновых областях происходит уменьшение экспрессии генов, в эухроматиновых областях гены работают нормально.

д) Инсуляторы - участки ДНК, которые изолируют ген, находящийся между ними, от влияния энхансеров, сайленсеров, гетерохроматинового окружения и возвращают ему обычную активность. Они как бы говорят всем регуляторам – не нужно трогать этот ген, пусть работает, как положено.

Все перечисленные пункты относятся к генетической регуляции, геном регулирует сам себя. Но генетическая программа задается в момент оплодотворения, а организм существует в постоянно изменяющейся окружающей среде и должен мгновенно реагировать на любые перемены. Если бы производством белков управляли только гены, то клетка работала бы по принципу волшебного горшочка из детской сказки, приказали: «Горшочек, вари!», - и уже остановиться невозможно, от рождения и до конца жизни белки будут штамповаться в клетке непрерывно и в строго заданном количестве штук за единицу времени. Выжить в таких условиях невозможно, организму не нужны все белки сразу и в большом количестве. Ряд белков работают только в определенные моменты жизни: в период эмбрионального развития; в период роста и формирования; с наступлением половой зрелости. Есть белки, включающиеся в работу циклически – одни во время сна, другие во время бодрствования, третьи после приема пищи. Еще часть белков нужны организму в повышенном количестве лишь в определенных ситуациях: белки теплового шока при перегреве; адреналин в момент испуга; нейромедиаторы, отвечающие за возникновение чувства голода, только когда организм нуждается в питательных веществах, а после насыщения им следует отключаться.

Поэтому, кроме генетической регуляции существует еще и биохимическая регуляция с помощью целого семейства регуляторных белков, включая РНК. Белки действуют ситуативно, ведь организм – это открытая система и он просто обязан буквально ежесекундно менять свой протеом. Реализуются эти изменения не только регулированием активности генома, но даже его

изменением, о чем в следующих пунктах.

5) Мобильные генетические элементы (МГЭ). В традиционной генетике принято считать, что ген занимает строго определенное место в хромосоме – локус. Да и как иначе? Представьте себе, что какой-то ген сбежал со своей позиции; происходит кроссинговер, хромосомы начинают обмениваться гомологичными участками, а они-то уже не гомологичны! В результате в одной рекомбинированной хромосоме может оказаться два одинаковых гена, а во второй вовсе ни одного.

Однако же, как выяснилось недавно, в геноме присутствуют мобильные (подвижные) генетические элементы, которые осуществляют перемещения целых кусков ДНК либо путем вырезания из одного места и встраивания его в другое (транспозоны), либо путем образования копии родительского элемента, внедряющейся в новое место генома (ретротранспозоны). МГЭ способны активно размножаться и прыгать с место на место не только в пределах одной хромосомы, но и переносят информацию с одной хромосомы на другую. Подобные перетасовки могут вызывать генные и хромосомные мутации.

Вначале МГЭ посчитали чужеродными вредителями и геномными паразитами, тем более что некоторые из них и есть самые настоящие вирусы. Отчасти это правда, геномные перестройки, индуцируемые МГЭ, могут нанести вред организму. Но, в то же время, перестройки генома чаще всего не являются хаотичными и бестолковыми, это еще один из механизмов генной регуляции, который обеспечивает своевременное включение и выключение различных участков генома в зависимости от потребностей организма и является одним из инструментов направленной эволюции организмов.

Например, в ходе эмбрионального развития в нейронах происходит активизация ретротранспозонов, благодаря чему нейроны мозга оказываются генетически разнородными. Этот факт мы можем прибавить к уже известной информации о развитии мозга и формировании психики щенка, так же обеспечивающий уникальность и разнообразие каждой отдельной личности.

МГЭ является исходным материалом для формирования регуляторных элементов ДНК, рассмотренных в п. 4.

Еще МГЭ, так же как и неравномерный кроссинговер, могут создавать дополнительные копии генов.

Геном собаки на 35,5% состоит из МГЭ. Хорошо это или плохо, с учетом того, что деятельность МГЭ несет не только пользу организму, но и вред? Наверное, как и во всех биологических процессах - в норме эти перестройки идут на благо организма и вида, при нарушении естественного хода реакций начинается вредительство. Известно, что активность МГЭ значительно повышается при стрессе. Так что негативные факторы, воздействующие на организм, могут привести не только к соматическим нарушениям и заболеваниям, но даже изменить геном особи.

6) Метилирование/деметилирование ДНК. Еще один интереснейший способ регуляции активности генов у многих организмов, и у млекопитающих в особенности. Специальные ферменты - ДНК-метилазы как хищники нападают на отдельные участки ДНК, буквально выворачивают их наизнанку и насильственным образом присоединяют к цитозину (мы помним, что это один из 4-х нуклеотидов, составляющих цепь ДНК) метильную группу - CH_3. Соответственно, деметилирование – отсоединение метильной группы. Чем сильнее метилирован ген, тем слабее он работает. Образно выражаясь, метилирование – это навешивание кандалов на ген. Только этой напасти нам не хватало, скажете вы… и ошибетесь.

Снижение общего количества метильных групп в ДНК указывает либо на развитие опухоли, либо на старение организма. Установлено, что метилирование ДНК у животных уменьшается

с возрастом. По скорости потери метильных групп можно судить о возрасте организма и даже прогнозировать продолжительность жизни. В группе подопытных крыс исключили из рациона аминокислоту метионин (источник метильных групп) и у всех животных через две недели развился рак печени.

Как же так получается, что подавление генов оказывается полезным для организма? Дело в том, что метилирование ДНК происходит не случайным образом. Прежде всего, метилирование (умеренное) является элементарной системой опознавания "свой-чужой". Благодаря системе метилирования клетки способны отличать свой генетический материал от чужого и уничтожать коварные вирусы, проникшие в клетку.

В процессе обучения особи в ДНК нейронов изменяется характер метилирования, таким способом геном участвует в формировании памяти.

Усиленному же (отключающему) метилированию подвергаются функционально бесполезные и даже опасные последовательности ДНК. В частности, большинство МГЭ подвергаются усиленному метилированию, и это правильно – прыгать по геному можно лишь под контролем клетки. Получается, что метилирование – это хорошо и полезно. Но, и это справедливо для любого процесса в организме, хорошо и полезно только нормальное течение процесса. Стоит вмешаться одному из множества тератогенных факторов и метилирование пойдет с нарушениями – полезные гены будут подавлены или вовсе отключены; вредные, наоборот, деметилированы. Особенно опасно, когда освобождаются от «кандалов» онкогены, а гены-супрессоры (подавляющие развитие опухоли) инактивируются.

Считалось, что родительский геном подвергается полному деметилированию сразу же после оплодотворения яйцеклетки сперматозоидом, вся приобретенная информация пропадает и не передается по наследству. Новый организм должен выстраивать свою собственную систему управления и регулирования генома и родительские указки ему ни к чему. Но оказалось, что профиль метилирования некоторых генов восстанавливается точь-в-точь, как это было в отцовских или материнских генах. В частности - случайное метилирование ДНК иногда наследуется. Вот вам и «за грехи родителей дети не отвечают». Еще как отвечают. Негативное воздействие среды не только изменяет геном самой особи, но может передаваться по наследству в течение нескольких поколений. Это лишний раз подтверждает важность правильного содержания и активного образа жизни для будущих производителей.

К счастью, природа предусмотрела и обратную возможность вернуться к исходному состоянию гена – здоровый образ жизни помогает преодолеть «родовое проклятие» и деметилировать полезные гены. Также не следует в рационе собак допускать дефицита фолиевой кислоты и витамина B_{12}, которые участвуют в образовании аминокислоты метионина — донора метильных групп в клетке. Собакам категорически противопоказано вегетарианство, ведь растительная пища не содержит витамин B_{12}.

7) Парамутация - взаимодействие двух аллельных генов, находящихся в гетерозиготном состоянии, которое приводит к наследуемому изменению экспрессии одного из аллелей, без изменения последовательности нуклеотидов**.** Некоторые гены, подвергшиеся метилированию, оказываются «заразными» для второго, нормального аллеля в своей паре. В результате чего второй аллель тоже подвергается метилированию, его активность снижается или даже ген переходит в неактивное состояние.

Какие неприятные сюрпризы может преподнести парамутация заводчикам собак? Предположим, что сука имеет определенный фенотипический недостаток, от которого вы желаете избавиться. Вы выбираете кобеля, у которого нет подобного недостатка, но, увы, никакого исправления фенотипа не происходит, и все дети получаются в маму. Вы хоть и расстраиваетесь, но не опускаете руки, ведь потомки несут в рецессиве полезный ген, полученный от отца. И если далее подобрать этим собакам партнеров с желаемым признаком, то около половины щенков будут уже

искомого типа. Но и в следующем поколении никаких положительных подвижек не происходит. Нужный вам отцовский ген уже «заразился» излишком метильных групп и активность его снизилась. Когда, в каком поколении произойдет «освобождение» гена – неизвестно. Но когда оно произойдет, это может оказаться еще одним сюрпризом для заводчиков – вроде бы давненько не было ничего подобного в поголовье и, вдруг, на' тебе – откуда только взялось!

Не стоит так уж сильно бояться парамутаций, это достаточно редкое явление. Далеко не всякий метилированный ген может парамутировать, есть даже случаи, когда ген имеет несколько аллельных вариантов, но только один из них проявляет страсть к парамутации. Тем более, не стоит пытаться предполагать парамутацию в тех случаях, когда разные фенотипические признаки (особенно окрас) зависят от конкретных и известных генных мутаций, а не от метилирования гена.

8) Посттрансляционная модификация белка - это химическая модификация протеина уже после его сборки из аминокислот. Матричная РНК достаточно свободно обращается с программой, выписанной в геноме, и может с помощью альтернативного сплайсинга накроить множество разнообразных вариантов формулы белка. Белок может полимеризоваться разными способами, образуя различные пространственные и функциональны формы Но и этого природе оказалось мало! После трансляции белок начинают «украшать», как новогоднюю елку, присоединяя к нему разные химические соединения. Это и уже знакомое нам метилирование, а, кроме того - ацетилирование, фосфорилирование, гликозилирование, убиквитинирование, в зависимости от того, какую группу прицепят к белку. Возможно даже изменение химического состава некоторых аминокислот, отщепление небольших фрагментов белка и разрезание аминокислотной цепи.

Особо следует выделить модификацию гистонов. Гистоны - белки, которые укладывают нить ДНК в компактную хромосому. Преобразования гистонов влияют на способ упаковки хромосомы, а, следовательно, и на то - будут ли гены активными или нет. Этот пункт можно считать дополнением к п.4, и отнести к биохимической регуляции генома.

Так что наши попытки заполучить интересный фенотипический признак от какого-либо производителя, могут наткнуться не только на нежелание организма оставить активным ген, необходимый для реализации этого признака, но клетка может подгадить на самом последнем этапе и модифицировать уже готовый белок, изменив его функцию в нежелательную сторону.

9) Трансвекция - восстановление нормального фенотипа в результате взаимодействия по-разному поврежденных генов, находящихся в разных хромосомах. Например, в хромосоме, доставшейся щенку от отца, оказался поврежден непосредственно сам ген, кодирующий белок, а в хромосоме, полученной от матери, погиб энхансер, контролирующий этот же ген, что так же делает невозможным транскрипцию гена. По теории, в этом случае белок не может производиться вообще, а щенок будет иметь те или иные проблемы, в зависимости от того, что это за ген и белок, вплоть до летального исхода. Но, в подобных случаях иногда происходит сближение двух гомологичных хромосом, нормальный энхансер первой хромосомы воздействует на нормальный ген второй хромосомы и белок благополучно синтезируется. На первый взгляд, трансвекция - весьма полезная штука, позволяет организму нормально существовать. Только вот такое, вроде бы благополучное животное, на самом деле носитель сразу двух вредных мутаций, которые будут передаваться по наследству всем его потомкам, затем, переходя в гомозиготное состояние вызывать какие-то проблемы с экстерьером или аномалии развития.

10) Геномный импринтинг - процесс, при котором главенство (термин – доминантный в данном случае не уместен) определенных генов устанавливается в зависимости от того, от какого родителя унаследован ген. Используется еще название – эффект материнского предка или эффект отцовского предка, в зависимости от того, чей ген экспрессируется, а чей отключается. Отключение генов происходит с помощью метилирования. В геноме млекопитающих около 100-

200 генов подвергаются специфическому метилированию во время формирования мужских и женских половых клеток. Это метилирование относится к строго наследуемому, часть генов в яйцеклетке, и совсем другая группа генов в сперматозоидах оказываются надежно выключены, что дает возможность проявиться аллелю, полученному от второго родителя.

Например, у человека и мыши отцовские копии одного из важных факторов роста – ИФР-II экспрессируются, а материнские – нет. Скорее всего, у собак точно так же. Даже не зная окончательный список всех импринтированных генов, но, подметив такую очевидную особенность, что экстерьер потомков зависит от кобеля несколько больше, чем от суки мы можем предположить, что у собак в эту группу генов входят некоторые факторы роста.

11) Инактивация Х-хромосомы - процесс, в ходе которого методом метилирования выключается одна из двух Х-хромосом, в клетках самок млекопитающих. Это позволяет самкам при генотипе ХХ иметь ту же экспрессию генов Х-хромосомы, что и у самцов при ХУ. Выбор Х-хромосомы, которая будет инактивирована, совершенно случаен и равновероятен. Учитывая, что организм собаки состоит из триллионов клеток, получается, что в 50% клеток работает Х-хромосома, полученная от матери, а в остальных 50% клеток экспрессируется отцовская Х-хромосома. Если в одной из хромосом есть мутация, то самка будет иметь мозаичный фенотип. Пример мозаичного фенотипа - черепаховый окрас кошек. На участках рыжего цвета работает Х-хромосома одного родителя, а на черных пятнах - второго родителя. У собак не известны подобные, видимые невооруженным взглядом признаки, связанные с мутациями в половых хромосомах, но это вовсе не означает, что отсутствуют мутации менее очевидные, но все же влияющие и на экстерьер, и на здоровье.

Кроме того, бывает еще отклонение от равновероятной инактивации, когда Х-хромосомы одного из родителей начинают превалировать от 75-80% до экстремального смещения, достигающего 90% и даже 100% клеток. Это крайне неприятная аномалия, которая может даже привести к бесплодию суки.

12) Мозаицизм - наличие в организме генетически различающихся клеток. Одна из форм мозаицизма у самок, связанная с мутациями в Х-хромосомах, рассмотрена в предыдущем пункте. Есть и другая форма, вызванная мутациями в прочих хромосомах и в самых разных генах. Обязательное условие того, чтобы мутация привела к мозаичному фенотипу – она должна случиться на ранних стадиях эмбрионального развития. Каждая эмбриональная клетка является родоначальницей большого пула клеток, и мутация в одной лишь эмбриональной клетке может привести к возникновению в каком-либо органе очага клеток с иным генотипом. Если мутация возникает в более поздние периоды, то незначительное количество аномальных клеток фенотипически не проявляется.

Возможно, вы обратили внимание, что некоторые пункты входят в явное противоречие с одной из центральных догм в биологии, которая гласит, что приобретенные признаки не наследуются. С критики взглядов творца первой эволюционной теории – Жана-Батиста Ламарка как раз и начинается знакомство школьников с учением об эволюции. Ламарк считал, что эволюция идет не случайным, а закономерным и направленным путем и назвал это "стремление природы к прогрессу", "стремление к совершенствованию". При этом организмы чутко реагируют на любые изменения внешней среды, и приспосабливается к ним.

Законы Ламарка:

1) активно используемый орган усиленно развивается, а ненужный исчезает;
2) изменения, приобретенные организмами при активном использовании одних органов и неиспользовании других, сохраняются у потомства.

Теории Ламарка были блестяще опровергнуты немецким ученым Августом Вейсманом. Он доказал опытным путем, что если крысам из поколения в поколение отрубать хвосты, это не приводит к рождению бесхвостых крысят. По результатам экспериментов и был сформулирован главный принцип так называемого вейсмановского барьера: соматические клетки организма не могут передавать информацию половым клеткам. Хотя коллеги Вейсмана и пошутили по этому поводу, мол, зачем нужно было мучить бедных мышей, достаточно было посмотреть на новорожденных мальчиков тех народностей, где уже тысячи лет практикуют обрезание, тем не менее, догма утвердилась и укрепилась, да так прочно, что любой посмевший ее оспорить награждался званием креациониста и лжеученого. Особенно после того, какими методами верный адепт теории Ламарка, незабвенный Трофим Денисович Лысенко громил «морганистов-вейсманистов», одна лишь мысль, что тебя сравнят с этим варваром от науки, заставляла многих современных ученых «не замечать» некоторых неудобных фактов. Однако факты не просто накапливались, но и, с развитием молекулярной биологии, находили объяснение. Так был открыт механизм метилирования ДНК, существование мобильных генетических элементов и другие изменения экспрессии генов не связанные с мутациями в ДНК.

Выделилось отдельное направление в биологии - эпигенетика. Предмет изучения эпигенетики – обратный поток информации. Если традиционная генетика изучает информационный поток в направлении ДНК – РНК – белок, то эпигенетика интересуется - как белки и РНК, откликаясь на сигналы извне, модифицируют геном.

Конечно, современное представление о наследовании приобретенных признаков сильно отличается от простого ламарковского механизма. И уж точно не прав был «народный академик», полностью отвергавший классическую генетику. Но природа оставила с носом и вейсманистов, еще раз доказав, насколько она умнее нас и сложнее наших представлений о ней. Против всякого лома у нее есть прием, на всякое действие у нее найдется противодействие, она гибкая и пластичная, мудрая и остроумная в своих решениях. Победить ее невозможно, постигнуть ее глубину очень сложно, но уяснить и принять главный принцип вполне по силам любому – нужно бережно относиться к тому, что создано природой, она не прощает свинского отношения к организму. И помнить, что организм принадлежит тебе только в том случае, если не собираешься размножаться.

Широчайший арсенал природных механизмов влияния на наследственность и изменчивость организмов не позволяют нам найти точные рецепты для изготовления собак с нужным нам экстерьером. Но изучение этих механизмов позволит нам бороться со многими болезнями и аномалиями, позволит видеть генетическую и биохимическую основу каждого фенотипического признака. Покажет, что не всегда то, что кажется нам красивым – полезно для животного. И может быть, когда-нибудь, даже заставит сделать реальные шаги для улучшения качества жизни наших любимцев и исправить то, что наворочали в кинологии за последние десятилетия. Без этого все слова о великой любви к собакам и об ответственности и профессионализме в кинологической деятельности останутся всего лишь пустым звуком.

ЛАРИСА АНАТОЛЬЕВНА ПАСЕЧНИК

С разрешения автора взято с сайта ***http://alvheim.ucoz.ru***