

СВЯЗЬ МЕЖДУ ГЕНОМ И ВНЕШНИМ ПРИЗНАКОМ (феноменология проявления генов)

1. ВВЕДЕНИЕ

Быстрое и блестящее развитие генетики после повторного открытия законов Менделя общеизвестно. В настоящее время генетику относят к одной из наиболее точных отраслей биологии, однако не к общей генетике, а преимущественно к механизму наследования (*sensu stricto*), локализации гена и частично к мутационным исследованиям. При этом феногенетика, или анализ развития мутантных, генообусловленных признаков находится еще в начальной стадии своего развития, имеет в своем распоряжении мало фактического материала и едва ли способна выдвинуть столь плодотворные и конкретные теории, как, например, хромосомная теория наследственности в ее современном виде. В последние годы, однако, постоянно растет потребность и интерес к феногенетике и уже имеется плодотворный задел для серьезного наступления на эту область.

Здесь меня не будет или почти не будет занимать причинно-аналитическая, физиолого-онтогенетическая сторона феногенетики. Я сделаю лишь первый шаг к генетической физиологии развития, а именно к так называемой феноменологии проявления генов. Этим я обозначаю расчленение и классификацию всеобщих явлений в чудовищно многогранной и изменчивой области проявления самых различных наследственных признаков. Как мы увидим в конце изложения, знание феноменологии проявления генов имеет значение не только как первая ступень генетической физиологии развития, но и позволяет сформировать определенные представления о способе взаимосвязи между генами и признаками. Кроме того, оно может использоваться прикладной генетикой, прежде всего в области наследственной патологии человека, где оно существенно облегчит классификацию и генеалогический анализ изменчивых признаков.

2. ОБЩИЕ ФЕНОМЕНЫ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕНОВ

Мы хотим в дальнейшем перечислить некоторые феномены проявления генов и проиллюстрировать их примерами. Начнем с общеизвестного феномена доминантности — рецессивности.

2.1. Отношения доминантности

В первое время после вторичного открытия законов Менделя предполагалось, что большинство генов обнаруживает полную

доминантность или рецессивность, за небольшим исключением, когда гетерозиготы обнаруживали промежуточный фенотип. Постепенно при просмотре сотен к тому времени известных мутаций у дрозофилы было установлено, что в огромном большинстве случаев отношения доминирования не столь ясны. У большинства доминантных мутаций у дрозофилы, а также у многих других объектов обнаруживается неполное доминирование, в результате доминантные гомозиготы морфологически или физиологически отличаются от гетерозигот. У дрозофилы при внимательном изучении материала не обнаружено ни одной абсолютно доминантной мутации. В связи с этим теперь можно говорить лишь о степени доминирования, которая определяется путем сравнения обеих гомозигот с гетерозиготой.

Абсолютное доминирование нормальных аллелей является кажущимся для большинства рецессивных мутаций. При поверхностном рассмотрении, действительно, для большинства рецессивных мутаций гетерозиготы неотличимы от нормальных гомозигот. Однако точный анализ большинства таких случаев показывает, что отношения доминирования не столь просты. Или обнаруживаются небольшие морфологические отличия между гетерозиготами и нормальными формами, или выявляются различия в жизнеспособности, продолжительности жизни, скорости развития и в других физиологических свойствах. Наши сегодняшние знания о феномене доминирования мы можем обобщить. В подавляющем большинстве случаев имеет место определенная степень промежуточных отношений доминирования; лишь в немногих исключительных случаях находим мы абсолютное доминирование одного из аллелей. Также установлено, как мы увидим в дальнейшем, что доминирование может испытывать влияние ряда факторов. Грубо (в морфологическом смысле) мы можем, как и прежде, из практических соображений говорить о доминантных и рецессивных мутациях. Мы должны будем и в дальнейшем возвращаться к феномену доминирования.

2.2. Гетерогенные гены

Следующий всеобщий феномен заключается в том, что у каждого объекта имеется ряд различных генов, которые обуславливают одинаковые или почти одинаковые внешние признаки. Этот феномен лучше всего может проиллюстрировать рис. 1, на котором приведен целый ряд генов. Некоторые из них локализованы в разных хромосомах; одни — доминантные, а другие — рецессивные, но все они, как один, обуславливают внешне один и тот же признак — короткие щетинки у *Drosophila melanogaster*. На рис. 1 приведены не все так называемые Minute гены; сегодня этих генов известно по крайней мере вдвое больше. При внимательном

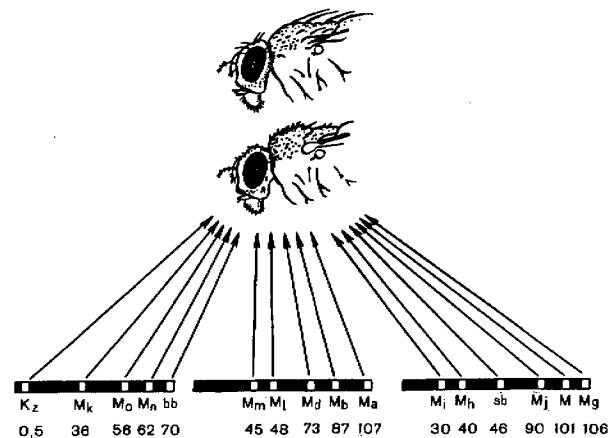


Рис. 1. Гетерогенная группа Minute у *Drosophila melanogaster*.

Вверху голова и торакс нормальной мухи; под ней — мутанта Minute (короткие щетинки); внизу 3 длинные хромосомы *Drosophila melanogaster* с разными генами, мутации которых обуславливают один и тот же признак.

сравнении сходных признаков внутри такой гетерогенной группы можно установить, что отдельные гены даже в деталях их действия едва ли отличаются друг от друга. В случае гетерогенной группы фенотипическое сходство различных мутаций усиливается еще тем, что все эти гены обуславливают не только одинаковые короткие щетинки, но и одинаковые комплексы признаков, т.е., помимо коротких щетинок, они вызывают аномальную сегментацию брюшка и замедленное развитие.

У объектов, которые генетически хорошо изучены и у которых известно много мутаций, обнаруживается целый ряд подобных гетерогенных групп. У дрозофилы в настоящее время даже трудно найти мутационно возникший признак, который морфологически по своему выражению был бы единственным в своем роде; даже для такого атактистически возникающего признака, как превращение гальтер в крылья, нам известны уже мутации трех различных генов. В общем говоря, имеется значительно больше различных мутаций генов, чем признаков.

На рис. 2 представлена гетерогенная группа *abnormes* *Abdomeny Drosophila funebris*. Здесь мы впервые имеем в основном то же самое, что и в группе Minute: отдельные мутации различных генов обуславливают одинаковые или подобные абдоминальные признаки. Однако здесь выявляется следующее: те же самые аномальные абдоминальные признаки могут возникать в определенных условиях как ненаследственные модификации. С помощью рентгеновского облучения удалось также получить этот признак в виде длительной модификации. Эта гете-

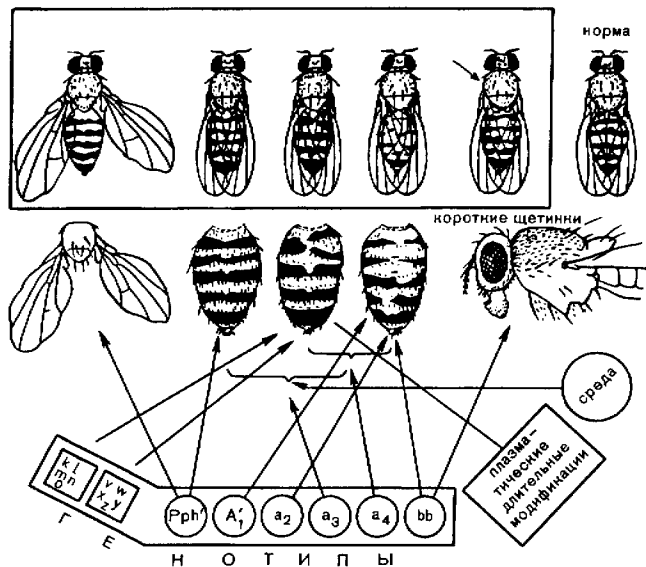


Рис. 2. Гетерогенная группа abnormes Abdomen у *Drosophila funebris*.

Этот признак обуславливается рядом различных самостоятельных мутаций. Он может быть получен в виде «длительной модификации», возникает под воздействием известных внешних условий, как ненаследственная модификация и может в известных культурах, содержащих множество различных мутаций, ослабляющих жизнеспособность мух, встречаться чаще, чем ненаследственные модификации. Мутации bb и Pph вызывают, кроме того, появление еще и других сопутствующих признаков.

рогенная группа охватывает не только различные случаи наследственного abnormes Abdomen, но также различные случаи, в которых возникают внешне одинаковые, но не наследуемые признаки. Это явление параллелизма между наследственными и ненаследственными признаками также не единственный пример, а общий широко распространенный феномен в изменчивости различных организмов. На основании нашего сегодняшнего знания мы могли бы утверждать, что все, что выступает как наследственная изменчивость, может быть получено и с помощью генных мутаций. Но не наоборот: имеется кажущееся преобладание наследственных признаков над ненаследственными. Это становится понятным, если подумать, что обусловленные генными мутациями эндогенные факторы специфичнее и дифференцированнее, чем внешние факторы, могут влиять на физиолого-онтогенетические процессы.

На том же примере abnormes Abdomen мы видим еще одно явление. Как уже упоминалось, возникают, особенно под действием определенных внешнесредовых факторов, отдельные ненаследственные вариации abnormes Abdomen. Теперь представьте,

Таблица 1. Возникновение ненаследственных модификаций abnormes Abdomen в различных линиях *Drosophila funebris*

Линия	Общее число мух	Число мух abnormes Abdomen	Мухи abnormes Abdomen, %
ev, Va ¹ , m, iz	3139	33	1,05
st, cv, ri, vti ² , sc	6341	129	2,03
D ¹ , st, cv, ri, vti ² , ci	1367	39	2,05
ev	4226	—	—
Va ¹	3452	5	0,14
m	4133	11	0,26
D ¹	2267	—	—
st	3481	14	0,40
cv	4417	3	0,07
vti ²	2832	—	—
ri	8421	3	—

что в генетически различающихся культурах процент возникновения таких ненаследственных вариантов может очень сильно отличаться. Прежде всего благодаря определенным комбинациям различных мутаций, ни одна из которых не имеет ничего общего с abnormes Abdomen, процент ненаследуемых аномальных модификаций брюшка будет сильно повышаться. Это можно видеть в табл. 1. В таких случаях мы имеем дело в известной степени с пограничной областью между наследственными и ненаследственными признаками. Эти модификации, как таковые, ненаследственны, однако в определенных наследуемых линиях они возникают с повышенной частотой. Можно было бы предположить не без основания, что в своей основе они имеют наследственную предрасположенность. В общем это говорит о том, что во всех линиях дрозофилы, которые содержат многие различные мутации, понижающие в комбинации жизнеспособность организмов, все типичные ненаследуемые модификации, прежде всего различные тератологические случаи, которые также встречаются довольно случайно, будут возникать значительно чаще.

Следовательно, мы видим, что в изменчивости организмов так же, как в физиологии, имеется больше раздражителей, чем реакций; это ведет к тому, что возникает далеко идущий параллелизм между различными наследственными и между наследственными и ненаследственными признаками.

2.3. Полифенные (плейотропные) гены

Приведенные выше примеры продемонстрировали нам феномен гетерогенных групп. Следующий феномен, который мы должны рассмотреть, это связь одного гена с различными признаками. Ранее часто взаимоотношения между геном и признаком пред-

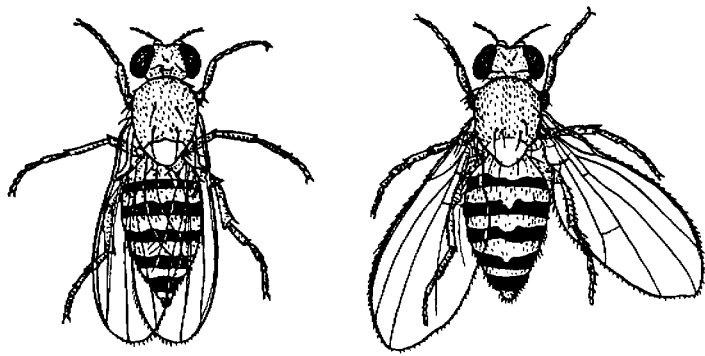


Рис. 3. Слева нормальная *Drosophila funebris*, справа плейотропная мутация polyrphan («грубые» глаза, смещенные и редуцированные щетинки, anomальное брюшко, растопыренные крылья и anomальные крыловые жилки).

ставляли упрощенно и схематически: мутация определенного гена вызывает определенное изменение признака; следовательно, организм можно обозначить как сумму признаков, а его генотип как сумму генов. Однако с течением времени все больше и больше наблюдали мутации, которые затрагивали одновременно несколько морфологических признаков. Такие гены можно, по L. Plate, обозначить как плейотропные, или полифенные гены.

На рис. 3 представлена такая мутация у *Drosophila funebris*, которая даже получила название polyrphan. Эта мутация обуславливает «грубые» глаза, anomальное брюшко, anomалии щетинок и крыловых жилок, растопыренные крылья. У каждого организма, который будет подробно изучен генетически, будут обнаружены такие плейотропные гены. В большинстве случаев, однако, действие генных мутаций морфологически не столь многосторонне; это приводит к тому, что могут быть предположены простые взаимосвязи между определенными генами и признаками. Сегодня, однако, можно с уверенностью утверждать, что при достаточно внимательном изучении наряду с главным признаком почти всегда можно обнаружить какой-либо добавочный признак, который вызывается той же самой генной мутацией. В большинстве случаев можно обнаружить лишь отчетливый альтернативный морфологический признак, который вызывается рассматриваемой мутацией. Можно обнаружить, однако, что очень многие другие признаки и пропорции тела испытывают количественные изменения, обусловленные тем же геном. Наряду с морфологическими часто обнаруживают также и физиологические признаки, которые проявляются в виде изменения жизнеспособности, продолжительности жизни, скорос-

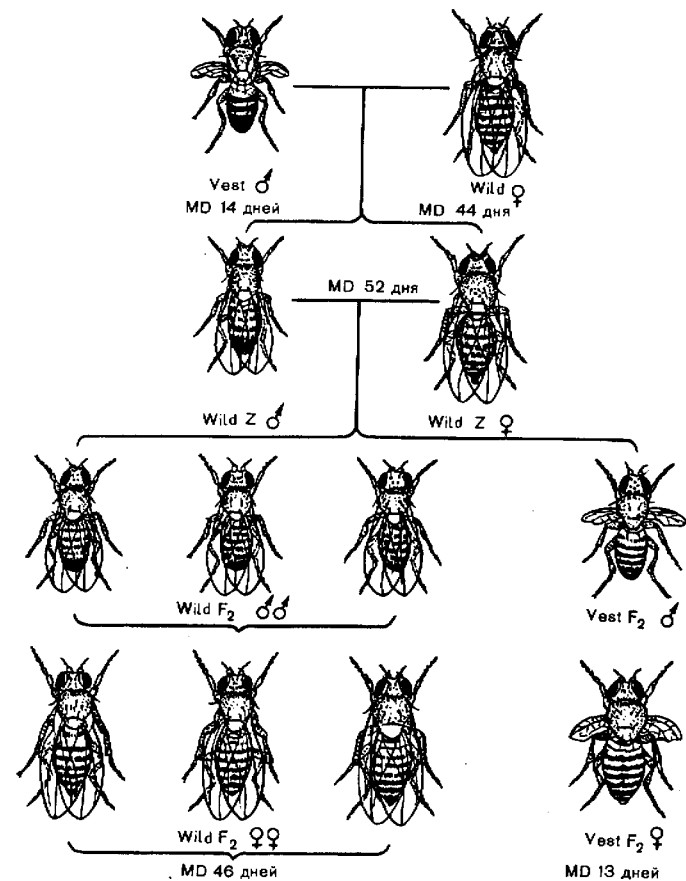


Рис. 4. Скрещивание нормальных *Drosophila melanogaster* с мутантами vestigial. Мутация *vg* обуславливает образование культи вместо крыльев и укорачивает продолжительность жизни (по Р.Перлу).

ти развития и т. п. Известным примером является мутация vestigial у *Drosophila melanogaster*, которая обуславливает образование недоразвитых крыльев и укорачивает продолжительность жизни. Скрещивание с *vg* представлено на рис. 4. Точные исследования, которые были проведены на *Ephestia* [1] и на дрозофиле [2], показали, что почти каждая мутация вызывает специфическое изменение жизнеспособности организма. Интересно при этом то, что в комбинации двух или более мутаций изменения жизнеспособности не просто суммируются. Например, бывает комбинирование двух мутаций, каждая из которых снижает

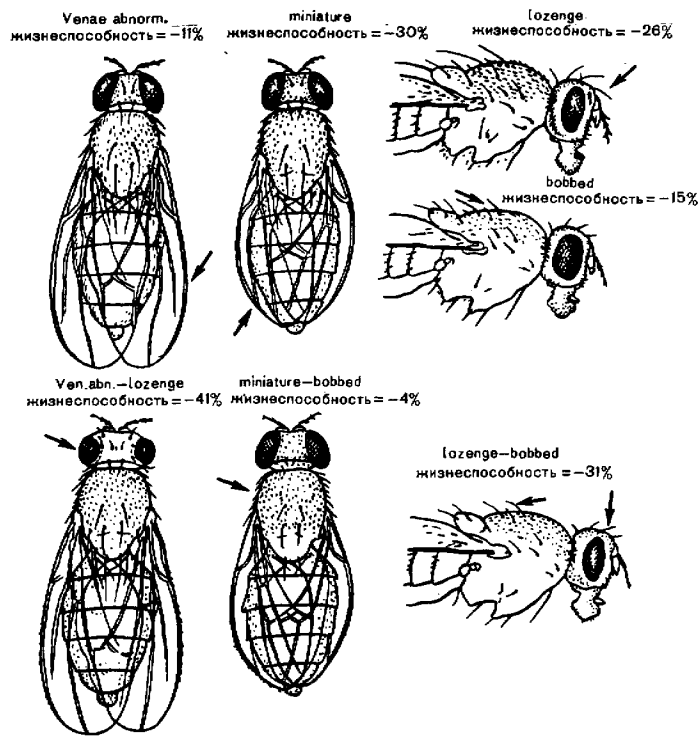


Рис. 5. Четыре различные мутации и три комбинации из двух этих мутаций у *Drosophila funebris*. Все 4 мутации вызывают снижение жизнеспособности; комбинация miniature-bobbed восстанавливает нормальную жизнеспособность (снижение около 4 % у m bb по сравнению с почти 30 % у m и 15 % у bb).

ет жизнеспособность, ведет к восстановлению нормальной жизнеспособности. На рис. 5 и в табл. 2 — данные о выживаемости некоторых мутаций и их комбинациях у *Drosophila funebris*.

Приведенные примеры необходимы для того, чтобы показать, что сегодня мы можем предположить, что действие одной генной мутации может выражаться преимущественно в изменении одного признака, но при этом часто затрагиваются еще многие признаки и свойства.

2.4. Полярное проявление генов

В большинстве случаев обнаруживается, что генная мутация вызывает ослабление определенного признака в определенном направлении от нормы. Окраска может изменяться, усиливаться

Таблица 2. Относительная жизнеспособность (процент от жизнеспособности нормального типа) шести сцепленных с полом мутаций *Drosophila funebris* и некоторых комбинаций этих мутаций. Для последних также вычислены ожидаемые значения на основании аддитивного действия; различия между этими и эмпирически полученными значениями; различия между эмпирическими значениями жизнеспособности комбинаций и эмпирическими значениями менее жизнеспособного члена рассматриваемой комбинации

Генные мутации и их комбинации	Эмпирически полученные значения жизнеспособности, %	Предполагаемые значения на основании аддитивного действия в комбинациях, %	Различия между эмпирическими и предполагаемыми значениями для комбинаций, %	Отличия эмпирических комбинаций от наименьших рассматриваемых значений, %
eversae	104±0,4	—	—	—
singed ♂ ♂	79±1,0	—	—	—
♀ ♀	88±0,8	—	—	—
Venae abnormes	89±0,7	—	—	—
miniature	70±0,9	—	—	—
lozenge	74±1,2	—	—	—
bobbed	85±0,8	—	—	—
eversae-singed	103±0,5	82	+21	+24
eversae-Venae abnormes	84±0,8	93	-9	-5
eversae-bobbed	85±0,8	88	-3	±0
singed-Venae abnormes	77±0,9	78	-1	-11
singed-miniature	67±1,3	55	+12	-3
Venae abnormes-miniature	83±0,8	62	+21	+13
Venae abnormes-lozenge	59±1,2	66	-7	-15
Venae abnormes-bobbed	79±0,9	76	+3	-6
miniature-bobbed	97±0,3	59	+38	+27
lozenge-bobbed	69±1,0	63	+6	-5

или ослабляться, величина или форма органа может изменяться в определенном направлении; определенный признак может редуцироваться, ослабляться или в некоторых случаях формироваться вновь. Однако имеются также случаи, когда одна генная мутация ослабляет определенный признак, так что ослабление может происходить в двух противоположных направлениях от нормы. У дрозофилы известно много таких мутаций. На рис. 6 представлена изменчивость признака *Tetraptera*, вызываемого рецессивной мутацией в III-хромосоме. Гальтеры мухи с одной стороны могут превращаться в настоящие маленькие крылья, а с другой стороны тела могут редуцироваться до полного исчезновения [3]. На рис. 7 показано сходное явление у выше уже упоминавшейся мутации *Polyrhän* у *Drosophila funebris*: отдельные торакальные щетинки могут при этой мутации увеличиваться, удваиваться, но также и редуцироваться до полного исчезновения. В этом случае можно провести более глубокий анализ полярного действия гена. Все проявления этого гена могут быть

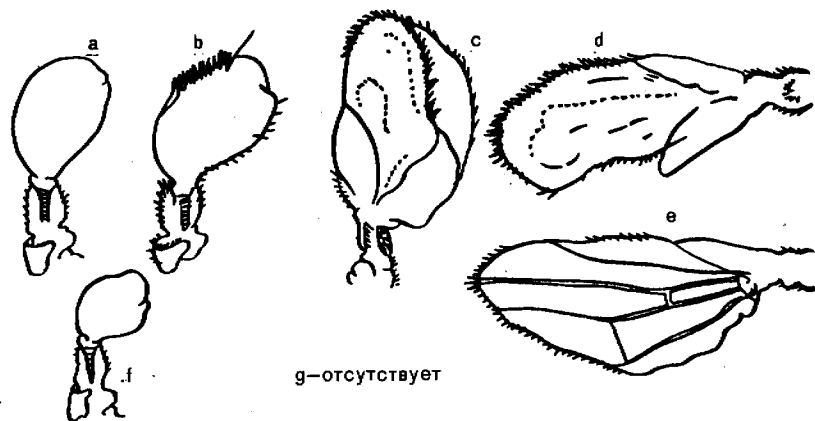


Рис. 6. Вариабельность признака tetraptera у *Drosophila melanogaster*, Мутация tetraptera обуславливает превращение гальтер (а) в крыле (b—e) или редуцию гальтер до полного исчезновения (f—g).

усилены вследствие понижения температуры и ослаблены в результате ее повышения. Это правило вытекает из анализа процента измененных щетинок. Так, показано, что при высокой температуре, когда действие ослаблено и число измененных щетинок мало, большинство щетинок обнаруживают плюсовые изменения. При низкой температуре действие гена усилено, число измененных щетинок выше, но почти все они редуцированы.

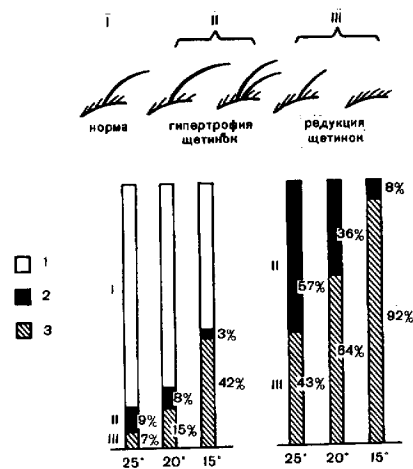


Рис. 7. Обусловленные мутацией Polyphan полярные колебания торакальных щетинок у *Drosophila funebris* в температурных экспериментах.

Вверху: 3 класса изменчивости этих щетинок (I норма, II увеличение и удвоение, III редукция). Внизу: частота встречаемости различных классов при трех различных температурах. Слева: повышение частоты измененных щетинок по мере снижения температуры; справа: относительная частота плюс- и минус-изменений при различных температурах. (1 — норма, 2 — плюсовые изменения, 3 — минусовые изменения).

Создается впечатление, что в этом случае ген действует, как большинство лекарств: при слабом действии — стимулирующе, при сильном — тормозяще. Это можно представить, если предположить, что первичный продукт гена является своего рода морфогормоном. Конечно, все полярно меняющиеся наследственные признаки объяснить подобным образом пока вряд ли возможно. Некоторые случаи, которые мы еще упомянем, по-видимому, возникают совсем по-другому.

2.5. Константно и вариабельно проявляющиеся гены

С помощью полярно меняющихся признаков мы подошли еще к одному очень важному феномену проявления генов: постоянство или изменчивость проявления отдельных генных мутаций. В экспериментальной генетике для опытов по наследованию, локализации генов и другим исследованиям механизма наследственности используют в основном лишь так называемые «х о р о ш и е», т.е. четко и постоянно проявляющиеся мутации. В противоположность им мутации с трудно обнаруживаемыми, варьирующими признаками и «п л о х о» проявляющиеся очень часто в дальнейшем не используют и в работе не учитывают. Если, однако, общие изменчивость и мутабельность будем трактовать одинаковым способом, то увидим, что для мутаций имеется шкала от таких, которые четко и постоянно проявляются при всех условиях, до таких, которые обуславливают лишь совсем небольшие, неотчетливые ослабления признаков или нуждаются в различных побочных условиях для своего фенотипического проявления. Мутации последнего типа, т.е. мало или слабо и вариабельно проявляющиеся, у всех организмов встречаются наиболее часто. При этом следует отметить, что ген сам по себе во всех случаях постоянен и не реагирует на влияние внешних и внутренних условий, кроме редких мутаций. Единственное исключение составляют определенные сильно мутабельные аллели, которые, однако, во всех наших дальнейших рассуждениях не используются. Мы говорим здесь о константном или вариабельном проявлении самих по себе константных генов.

Мы знаем, следовательно, с одной стороны, о генах, которые при всех практических и экспериментально созданных условиях проявляются одинаково и постоянно; с другой стороны, проходим через различные ступени варьирующего проявления генов, так сказать, к «г р а н и ц е н а с л е д с т в е н н о с т и». Известны мутации, которые в гомозиготных культурах лишь у очень небольшого процента индивидов проявляются фенотипически. При первом взгляде их можно спутать с упомянутыми выше редкими, ненаследственными модификациями. Плохие мутации (с варьирующим проявлением) для изучения механиз-

ма наследственности неудобны, но для фенотипических целей они интереснейший материал. В дальнейшем мы будем изучать феномен варьирующего проявления гена, который интересен еще тем, что мы в прикладной генетике, и прежде всего в области наследственной патологии человека, имеем дело преимущественно с вариабельно проявляющимися генами.