



МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени М.В.ЛОМОНОСОВА

**М.А. Монахова, З.Г. Кокаева,
А.А. Синюшин**

**ИЗБРАННЫЕ ГЛАВЫ
ЦИТОГЕНЕТИКИ**

2017

УДК ББК

Рекомендовано к опубликованию решением Ученого и Учебно-методического советов биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

Авторы:

М.А. Монахова — доцент, к.б.н. (гл.2 – 6, 8);

З.Г. Кокаева — старший научный сотрудник, к.б.н. (гл. 1 – 6 , 8);

А.А. Синюшин — доцент, к.б.н. (гл. 9)

Монахова М.А., Кокаева З.Г., Синюшин А.А.

Избранные главы цитогенетики: Учебное пособие по цитогенетике - М.: , 2017. – 134 с.: ил.

Учебное пособие посвящено развитию хромосомной теории наследственности от зарождения и до настоящего времени.

Приведены сведения об этапах формирования цитогенетики в недрах классической цитологии, рассматривается роль отечественных исследователей в формировании цитогенетики как науки.

Особое внимание уделено развитию интерфазной цитогенетики и её роли в изучении структурно-пространственных характеристик цитогенетической системы. Дается характеристика архитектоники интерфазного ядра, основной структурой которого являются разные типы хроматина. Приводятся данные о применении фенотипа интерфазного ядра в качестве биосенсорной системы в цитогенетическом мониторинге и при изучении эпигенетических механизмов наследственности.

Во второй части учебного пособия рассматриваются вопросы организации и структуры хроматина. Отдельная глава посвящена эволюции кариотипа, начиная от классических исследований до современных открытий, связанных с явлением синтении.

Рекомендовано в качестве пособия по цитогенетике для студентов, специализирующихся в области генетики, гистологии, эмбриологии и смежных биологических дисциплин

Глава 9. Кариотип и эволюция

Основная проблема эволюционной биологии, – различие в масштабах времени эволюционных событий и потенциального времени наблюдения за этими событиями. Пожалуй, именно поэтому само существование эволюции до сих пор подвергается сомнению даже в околонучных кругах. За редкими исключениями учёным не удаётся непосредственно наблюдать ход эволюции. Именно поэтому об изменениях организмов с течением времени и направлении этих изменений можно судить по своеобразным «приметам времени» – например, сравнивая нуклеотидные последовательности или ряд морфологических структур.

Одной из наиболее удобных для анализа «примет времени» является кариотип. Большое значение для развития эволюционной цитогенетики сыграло осознание того факта, что хромосомы не только являются «транспортной формой» ДНК, но и имеют свой собственный фенотип – именно его и называют **кариотипом**. Под кариотипом понимают совокупность признаков полного набора хромосом, присущая клеткам данного вида. Иногда под кариотипом понимают схематическое представление хромосомного набора. В отечественной биологии большую роль в открытии видоспецифичности кариотипа сыграли такие классики цитогенетики, как Г.А. Левитский и, позже, М.С. Навашин. Сравнивая число и морфологию хромосом у родственных видов, можно было реконструировать возможные эволюционные события. Так, М.С. Навашин установил родственные отношения между кариотипами нескольких видов малохромосомного рода скерда (*Crepis*: Asteraceae).

Долгое время основными характеристиками кариотипа были **хромосомное число** (ХЧ – число хромосом в соматических клетках), **центромерный индекс** (отношение длины короткого плеча к длине всей хромосомы) и вторичные перетяжки (наличие спутников или сателлитов). В

1969 г. в Ленинграде в свет вышла фундаментальная сводка «Хромосомные числа цветковых растений» (Л.: «Наука», 1969). Этот колоссальный труд содержал в себе сведения обо всех известных к тому времени ХЧ и огромную библиографию. Инициатором создания этой сводки выступил М.С. Навашин, не доживший до её опубликования. Эта книга остаётся актуальной и в настоящее время, а многие научные журналы, как отечественные, так и зарубежные, регулярно публикуют заметки о новых хромосомных числах. ХЧ используют как филогенетический маркер в обработках многих таксонов (в первую очередь, в ботанике).

Большое значение для изучения динамики кариотипа в эволюции сыграла разработка методики дифференциального окрашивания хромосом. Если до этого момента можно было только констатировать изменение ХЧ или центромерного индекса, то теперь у исследователей появилась возможность точно определять характер хромосомных перестроек. Большое число работ было выполнено на мелких млекопитающих (грызунах, насекомоядных), для которых характерны изменчивые кариотипы. С использованием методики дифференциального окрашивания целый ряд видов, прежде казавшихся однородными, удалось разделить на несколько «криптических» видов («видов-двойников»). Классический пример подобного явления – два вида полёвок (*Microtus arvalis* и *M. rossiaemeridionalis*) с разными ХЧ, практически не отличающиеся по классическим критериям вида ($2n = 46$ и $2n = 54$ соответственно). Подобный же «взрыв» в микросистематике состоялся с внедрением современных методов ДНК-анализа и определения нуклеотидных последовательностей, десятилетия спустя.

Эволюция кариотипа происходит по тем же закономерностям, что и эволюция морфологических признаков: вновь возникающие мутации (в данном случае — хромосомные и геномные) сразу оказываются на «весах» естественного отбора. Если эти мутации не снижают адаптивной ценности генотипа, они сохраняются в

популяции. Таким образом, практически все эволюционные изменения кариотипа сводятся к хромосомным перестройкам и геномным мутациям.

Мутации	
Хромосомные	Геномные
<ol style="list-style-type: none"> 1. Делеции 2. Инверсии 3. Дупликации 4. Транслокации 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Полиплоидия (эу- и анэуплоидия) 2. Робертсоновские транслокации

Если генные мутации приводят к изменению профиля экспрессии одного или нескольких генов, то хромосомные и геномные мутации зачастую меняют морфологию хромосом и/или размер генома. И то, и другое имеет очень серьёзные последствия для эволюции, которые мы рассмотрим ниже.

9.1. Эволюционное значение хромосомных мутаций

Большое значение для генома могут иметь *дупликации*. В этом случае генетический материал сохраняется в ядре, а число копий некоторых локусов оказывается увеличенным. В результате появляется несколько генов, выполняющих сходную функцию. Такие гены называют *паралогичными* или *паралогами*. С точки зрения классического генетического анализа это – «повод» для контроля признака по типу кумулятивной полимерии: от количества функциональных аллелей в нескольких структурно и функционально сходных генах зависит выраженность признака. Известно много примеров таких событий. Так, *hox*-гены, регулирующие дифференцировку различных сегментов тела у животных, расположены тандемными кластерами («голова-к-хвосту»), а последовательность их экспрессии вдоль переднезадней оси тела совпадает с их положением в составе тандемного кластера. Очевидно, что эти гены возникли в результате дупликаций. Особенность их

экспрессии такова, что, вероятно, естественный отбор жёстко действовал против разделения *hox*-кластера путём транслокаций, сохраняя их тандемное расположение.

Одной из первых описанных дупликаций была мутация *Bar* у дрозофилы, охарактеризованная в работах К. Бриджеса и Г.Дж. Мюллера в 1930-х гг. В результате неравного кроссинговера сегмент 16А в X-хромосоме оказывался дублицированным (*Bar*) или утроенным (*double Bar*). У мутантов уменьшалось число фасеток глаза (фенотип «полосковидные глаза»). Это было связано с аномальной гетерохроматизацией сегмента у мутантов. Таким образом, дупликация может иметь негативные последствия для организма.

Особенное значение дупликации имеют в эволюции растений. Специфика онтогенеза у растений во многом связана с их неподвижным образом жизни. Расселение растений происходит путём пассивной диссеминации, и оказавшись в неблагоприятных условиях растение вынуждено решать возникающие проблемы, «не сходя с места». Кроме того, у растений с их открытым ростом всю жизнь сохраняются очаги морфогенеза (меристемы), в которых образуются новые органы – например, листья или цветки. В зависимости от условий и стадии онтогенеза один и тот же орган может развиваться по-разному. Например, план строения «лист» может *на одном организме* реализоваться как семядоля, низовой лист, лист срединной формации, «теновой» или «световой» лист, прицветник, чашелистик, лепесток, тычинка или плодолистик. Считается, что подобная пластичность онтогенеза связана с существованием множества сходных копий одного и того же гена (паралогов), которые направляют развитие одной и той же «типовой» структуры по несколько отличающимся траекториям.

Заметим, что подобный же эффект – существование паралогичных генов – может достигаться и при

полиплоидизации¹, о чём речь пойдёт ниже. Кроме того, паралогичные гены могут дублировать функции друг друга при мутациях, поэтому сильно дублированный геном более устойчив.

Из курса общей генетики вы помните, что **инверсии** играют роль «запирателей» кроссинговера. В самом деле, гомологичные хромосомы, отличающиеся наличием инверсии, будут испытывать затруднения при образовании бивалента и, следовательно, при прохождении кроссинговера.

Инверсии вносят значительный вклад в изменчивость кариотипа в популяциях и между различными видами. Среди различий между кариотипами шимпанзе и человека и других человекообразных обезьян — протяжённая перичентрическая инверсия (хромосома 5). Наиболее значительные последствия для организма имеют **делеции**, приводящие к потере генетического материала. Так, у человека делеции по некоторым хромосомам имеют патогенное значение (например, связанный с множественными нарушениями развития «синдром кошачьего крика» возникает вследствие «дефишенси» в коротком плече хромосомы 5).

Делеции некоторых хромосом в принципе неизвестны — вероятно, носители таких хромосомных перестроек погибают, не доживая до рождения. Источником делеций являются двунитевые разрывы ДНК, не подвергнутые своевременной репарации. Однако в случае голоцентрических хромосом² (например, у осок или у нематоды *Caenorhabditis elegans*) даже фрагменты могут сохраняться в ядре, нормально расходясь к полюсам в анафазе. Известно, что в систематике осок (*Carex*), группы и без того довольно сложной в таксономическом отношении,

¹ В этом случае, правда, едва ли будет наблюдаться тандемное расположение паралогов.

² Голоцентрическими называют хромосомы, вся поверхность которых может связываться с микротрубочками веретена деления.

ХЧ не очень удобно в качестве маркера: даже в пределах вида ХЧ могут различаться.

Особое значение в эволюции кариотипов имеют **транслокации**. При подобных перестройках структура хромосом меняется, но весь материал остаётся в ядре. Во многих случаях транслокации не приводят к образованию ацентрических фрагментов, а значит, не нарушают нормального протекания делений клетки. В ряде случаев в результате транслокации возникают ацентрические и дицентрические фрагменты. Последние приводят к возникновению мостов и разрывов. При этом в результате таких перестроек кариотип мутанта резко приобретает отличия от исходной формы, которые затрудняют ход мейоза у гетерозиготы по транслокации (т.е. у гибрида; рис. 45). Гетерозигота обладает пониженной фертильностью: например, у растений процент нормальной пыльцы и сформированных семян будет составлять около 50%. Это является результатом неправильного расхождения хромосом, и, как следствие, к несбалансированности гамет по хромосомному набору.

Таким образом, транслокации – неплохой кандидат на роль «системных мутаций», которые создают все предпосылки для видообразования. На роль транслокаций в эволюции указывал М.С. Навашин, сформулировавший так называемую «дислокационную гипотезу»). Его коллега Е.Н. Герасимова получила линию скерды (*Crepis tectorum*), у которой все хромосомы были перестроены по сравнению с диким видом. Исходным материалом были радиационные мутанты *Crepis tectorum*, полученные при облучении семян. Тщательный отбор сбалансированных транслокаций и перевод их в гомозиготное состояние позволили получить жизнеспособную и фертильную форму, полностью репродуктивно изолированную от исходной формы с нормальным кариотипом (рис. 45, 46).

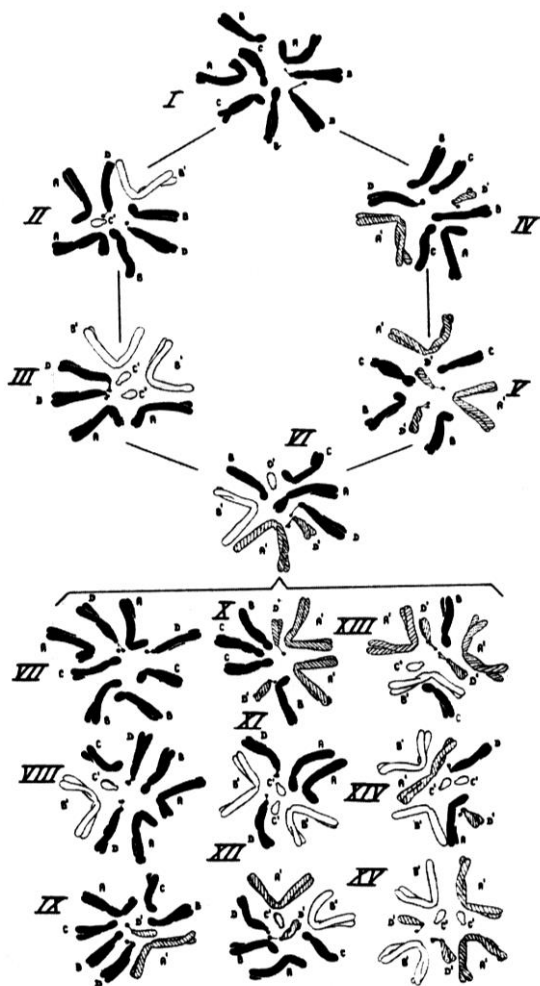


Рис. 45. Получение *Crepis nova* [из статьи: Герасимова Е.Н. (1939) ДАН СССР 25]. I — *Crepis tectorum*; II и IV — гетерозиготные транслоканты; III и V — гомозиготы по транслокациям; VI — гибрид F₁ от скрещивания двух гомозигот по различным транслокациям; VII-XV — различные комбинации хромосом в F₂. Вариант XV — *C. nova*, гомозиготная по обеим транслокациям и не имеющая ни одной общей хромосомы с исходным видом.

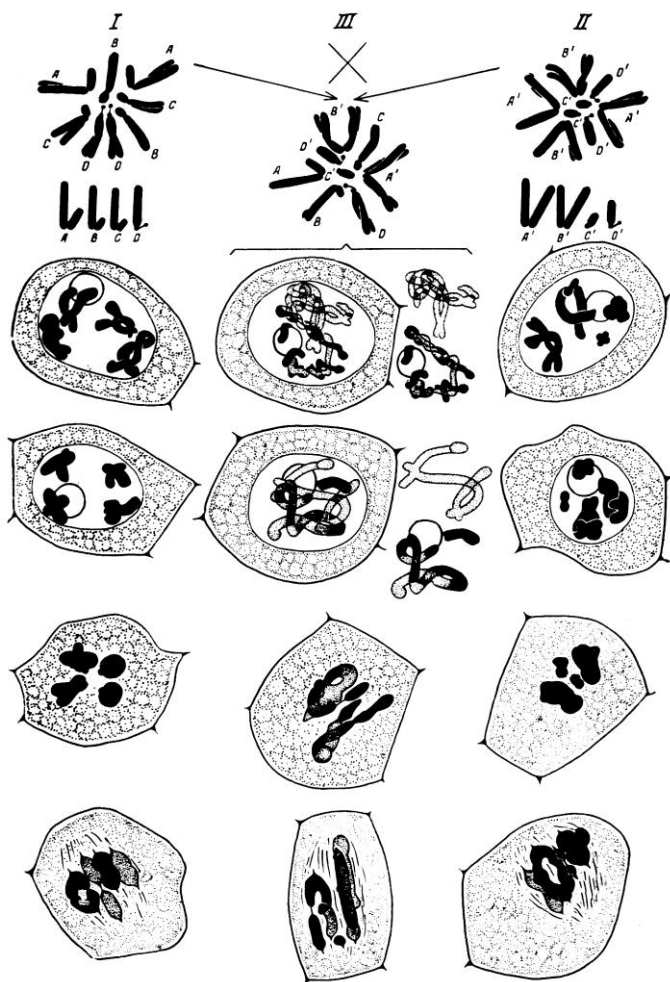


Рис. 46. Пример нарушений конъюгации в профазе первого деления мейоза у гибридов F_1 от скрещиваний *Crepis tectorum* (I) \times *C. nova* (II). Из статьи [Герасимова Е.Н. (1939) ДАН СССР 25].

Данная линия была названа «*Crepis nova*» («скерда новая»), а весь эксперимент можно рассматривать как блестящее доказательство роли транслокаций в эволюции и видообразовании. Уже в эпоху молекулярных маркеров и

тонкого картирования хромосом было обнаружено множество примеров того, что у близких таксонов хромосомные наборы (и, следовательно, карты групп сцепления) состоят из протяжённых блоков, в которых порядок локусов сохранён.

Это явление получило название **макросинтении**.

Таким образом, в ходе эволюции хромосомы изменяются в основном путём перегруппировки крупных участков. Этот процесс в англоязычной литературе получил меткое название «shuffling» («перетасовка колоды карт»). Чем более таксоны родственны друг другу, тем более крупные области сходства можно найти между их хромосомными наборами. Некоторые хромосомы длительное время сохраняются неизменными. Например, X-хромосома плацентарных млекопитающих несёт одни и те же гены («правило Оно³»). Это связано с тем, что транслокации между X-хромосомой и аутосомами нарушают процесс дозовой компенсации, который у млекопитающих связан с инактивацией одной из X-хромосом у самок и превращением её в *тельце Барра*. Транслокации между аутосомами не находятся под столь жёстким адаптивным «запретом».

Чем более близко родство между видами, тем более протяжёнными оказываются области сходства между их хромосомами (макросинтении). Например, хромосома 1 дельфина афалины почти полностью соответствует хромосоме 1 человека, а фрагменты хромосомы 2 человека синтены хромосомам 10 и 18 дельфина (*Bielec et al. (1998) Cytogenet. Cell Genet. 81: 18*). Это явление может быть использовано, например, при идентификации новых генов. Так, хромосомный набор гороха обнаруживает значительную степень синтении с хромосомным набором люцерны (рис. 47). При этом сравнительно небольшой геном люцерны *Medicago truncatula* (около 0,4 млрд п.н.) был секвенирован значительно раньше, чем достаточно большой (около 4,8

³ Названо в честь выдающегося японского биолога Сусуму Оно (Ohno).

млрд п.н.) геном гороха посевного. Таким образом, появился новый инструмент для установления структуры генов. Картирование гена у гороха позволяло уточнить сегмент группы сцепления, в которой этот ген локализован, - разумеется, речь о *генетической* карте. Далее, пользуясь сведениями о синтении хромосом гороха и люцерны, можно было определить, какие гены локализованы в соответствующем районе *физической* карты люцерны, и выбрать наиболее возможные последовательности-кандидаты. Именно так, например, был идентифицирован «менделевский» ген, мутантный аллель которого в гомозиготе определяет развитие белых цветков.

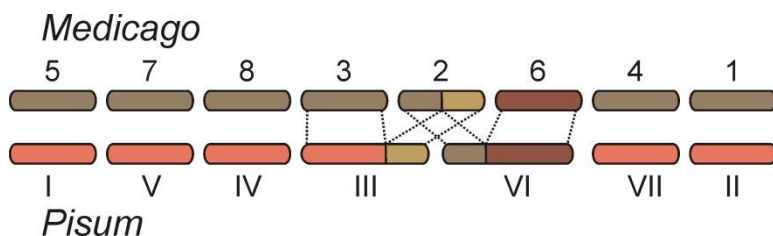


Рис. 47. Макросинтения между хромосомными наборами гороха и люцерны.

Отдельную категорию явлений, происходящих с кариотипами в эволюционных масштабах, составляют так называемые **робертсоновские транслокации** – слияния двух акроцентрических хромосом с образованием одной (суб)метацентрической. Хорошо известен пример с хромосомными наборами человека и современных человекообразных обезьян. У последних ХЧ составляет 48 (у человека – 46), и две акроцентрические хромосомы соответствуют двум плечам хромосомы 2 в кариотипе человека. Это явление было открыто с применением дифференциального окрашивания. Широкое применение этой методики позволило открыть множество примеров робертсоновских транслокаций в разных эволюционных линиях. Чтобы учесть подобные события, в дополнение к

хромосомному числу (ХЧ) было введено понятие «основного числа» (*nombre fondamental*, **NF**), под которым понимают **число плеч в кариотипе**⁴. Очевидно, что в результате робертсоновской транслокации ХЧ меняется, а NF — нет. Существует наблюдение, что такого рода хромосомные перестройки представляют собой одну из основных линий эволюции кариотипов млекопитающих. В этом классе отмечена тенденция к уменьшению числа хромосом и увеличению доли метацентриков в кариотипе. Интересно, что сами по себе робертсоновские транслокации могут не приводить к стерильности гибридов. Так, у домашней свиньи и дикого кабана кариотипы отличаются по одной – вероятно, эволюционно молодой – перестройке подобного рода. Гибриды первого поколения от скрещивания свиньи с кабаном вполне фертильны. В зависимости от сочетания робертсоновских метацентриков и акроцентриков в гаметах могут возникать как стерильные, так и вполне нормальные гаметы. Поэтому носители робертсоновской транслокации часто оказываются со сниженной плодовитостью, а не полностью стерильными.

Можно резюмировать, что хромосомные мутации приводят к перестройке кариотипа, меняют морфологию хромосом и с эволюционной точки зрения могут служить средством быстрой репродуктивной изоляции. Хромосомные aberrации в гомозиготе обычно не нарушают фертильность организма.

9.2. Геномные мутации: полиплоидия

Перейдём к рассмотрению роли геномных мутаций в эволюции. Говоря о геномных мутациях, в первую очередь имеют в виду **аутополиплоидию**: увеличение числа

⁴ Иногда «основным числом» называют количество хромосом (n), лежащее в основе полиплоидного ряда.

хромосом кратно гаплоидному набору. Подобные явления описаны как возможный путь дифференцировки клеток у многоклеточного организма. Хорошо известны политенные хромосомы у животных (например, у личинок двукрылых) и растений (в эмбриональных структурах у покрытосеменных). Полиплоидны мегакарициты в костном мозге, паркетные клетки эпидермиса растений и т.д. Изменение пloidности всего организма – явление более значимое с эволюционной точки зрения.

Принято считать, что аутополиплоидия обычна у растений и редка у животных. В самом деле, многие виды растений в природе представляют собой совокупность кариотипов с разной пloidностью. Хорошо описаны подобные расы, например, у вороньего глаза (*Paris quadrifolia*) из семейства Мелантиевых: на обширном ареале этого растения встречаются популяции с числом хромосом равным 10 ($2n$), 15, 20 и т.д. Даже формы с нечётной пloidностью, несмотря на очевидные затруднения с протеканием мейоза, могут распространяться на больших территориях преимущественно за счёт вегетативного размножения. Открытая в XX в. возможность искусственного получения полиплоидов (в первую очередь, за счёт обработки семян, проростков или апексов побега алкалоидом безвременника (*Colchicum*) колхицином) привела к созданию многих сортов растений с полиплоидией. Существуют (или были предложены) сорта тетраплоидной гречихи, тетраплоидной календулы и мн. др.

Логика подобного направления селекции очевидна. Увеличение количества ДНК в ядре приводит к увеличению объёма ядра. Из-за существующего ядерно-цитоплазматического соотношения (у дифференцированных клеток объёма ядра и цитоплазмы соотносятся примерно как 1:4) полиплоидия приводит к увеличению размеров всех клеток и, следовательно, укрупнению всего габитуса. Это может иметь большое значение для селекции растений. Кроме того, у форм с нечётной пloidностью ($3n$, $5n$ и т.д.)

обычно не завязываются семена, и это также может иметь значение в селекции – например, у сортов банана.

К роли ядерно-цитоплазматического соотношения в эволюции, связанной с изменениями размера генома, мы ещё вернёмся позже.

Современные исследования показывают, что для растений, по всей видимости, полиплоидизация представляет собой одно из основных направлений эволюции. Геном увеличивается кратно гаплоидному набору. Далее происходит потеря части хромосом, возникают транслокации, и спустя значительное время только по ХЧ уже становится невозможным установить полиплоидную природу организма. При установлении нуклеотидных последовательностей целых геномов оказалось, что признаки древней полиплоидизации есть даже в небольших геномах с невысоким ХЧ — например, у *Arabidopsis thaliana* ($2n = 10$, размер около 157 Мб). В дальнейшем единожды умноженный хромосомный набор может вновь подвергаться полиплоидизации. Так, триба Виковых, к которой относится и старейший генетический объект, горох, несёт следы древней (около 60 млн лет назад) полиплоидизации. У некоторых представителей этой трибы описаны природные полиплоиды, имеющие возраст, измеряемый десятками тысяч лет. Таков, например, мышинный горошек (*Vicia cracca*).

Полиплоидный геном даёт куда больший «простор» для повышения уровня изменчивости. Очевидно, что у диплоидного организма максимальное число аллелей одного локуса – два (Aa), в то время как у тетраплоида одновременно может быть уже четыре разных аллеля. Наличие дополнительных копий одного и того же гена (не паралогов!) служит буфером от случайных мутаций. На примере пекарских дрожжей показано, что с повышением уровня пloidности возрастает скорость возникновения «полезных» мутаций, позволяющих получить адаптивное преимущество при культивировании на «неудобном» пищевом субстрате. У ди- и тетраплоидов (по сравнению с гаплоидными штаммами)

быстрее возникали клоны, лучше приспособленные к условиям среды, которые размножались быстрее прочих. С подробностями этого элегантного эксперимента вы можете ознакомиться самостоятельно [Selmecki et al. (2015) Nature **519**: 349].

У животных явление полиплоидии встречается существенно реже. Один из хорошо известных примеров – обычная для средней полосы России рыбка щиповка (*Cobitis*), на своём естественном ареале представленная несколькими кариорасами (2n, 3n, 4n). Морфологические различия между этими расами не очень ярки, сводятся в основном к количественным признакам. У ряда рыб, амфибий и рептилий триплоидия приводит к формированию партеногенетических видов или популяций, представленных особями только одного пола. Считается, что темпы эволюции у таких видов замедлены из-за отсутствия или редкости мейотической рекомбинации.

Тем не менее, в эволюции животных полиплоидия сыграла очень значительную роль. В геноме дрозофилы содержится один кластер *hox*-генов – важных регуляторов морфогенеза, расположенных в соседних локусах тандемно. У высших позвоночных (в том числе человека) уже четыре *hox*-кластера. Таким образом, можно заключить, что в своей эволюции животные претерпели как минимум два раунда удвоения генома. Пример с *hox*-кластерами – не единственное доказательство данного тезиса.

Возможно, одно из обстоятельств, которые препятствуют полиплоидии у животных, – наличие у них половых хромосом. Увеличение хромосом (в том числе и половых) может привести к дисбалансу и нарушению репродуктивных характеристик.

Как и в случае хромосомных мутаций, полиплоидия может служить механизмом быстрого – в течение одного поколения – формирования репродуктивной изоляции между формами с разным уровнем пloidности. Однако кратное увеличение числа хромосом может служить и механизмом

стабилизации кариотипа у отдалённых гибридов – это явление называют *аллополиплоидией*. Хромосомный набор у гибрида от скрещивания двух диплоидных видов подвергается удвоению, в результате чего получается *аллотетраплоид*. Именно удвоение хромосомного набора в классическом эксперименте Г.Д. Карпеченко позволило восстановить фертильность у межродового капустно-редечного гибрида (*Raphanobrassica*). У полученного аллотетраплоида каждая хромосома кариотипа капусты в мейозе успешно находит гомологичную пару и образует бивалент. Несмотря на неуспех этого эксперимента с хозяйственной точки зрения, он имел огромное теоретическое значение. Впервые на экспериментальном материале была показана возможность не просто стабилизации кариотипа отдалённых гибридов, но и сам путь формирования новых таксонов не путём дивергенции, а в результате объединения двух уже существующих эволюционных линий.

Позднее гибридная – аллополиплоидная – природа была подтверждена для множества таксонов растений. Общеизвестно, что мягкая пшеница представляет собой аллогексаплоид из трёх предковых видов злаков. Это обстоятельство затрудняет генетический анализ у этого растения, а также картирование его хромосом и получение нуклеотидной последовательности полного генома. У животных примеры подобных эволюционных слияний редки, но в принципе возможны.

9.3. Изменение размера генома при постоянном хромосомном числе

Чрезвычайно интересную категорию явлений в эволюционном преобразовании кариотипа представляют собой изменения размера хромосом с сохранением их числа. Например, практически у всех видов рода чина (*Lathyrus*, сем. Бобовых) $2n = 14$, в то время как размер генома варьирует в почти пятикратных пределах (от 3,43 пг ДНК на ядро у

L. miniatus до 14,60 пг у *L. vestitus*). Число подобных примеров можно существенно увеличить.

Подобное явление специалисты пытались охарактеризовать задолго до появления современных методов анализа генома, ещё в эпоху монохромного (не дифференциального) окрашивания микроскопических препаратов. Так, помимо ХЧ, NF и центромерного индекса, при описании кариотипа использовали *суммарную длину кариотипа* – сумму длин всех хромосом (например, в мкм). Этот показатель, к сожалению, варьирует в зависимости от нюансов подготовки материала – например, от температуры, при которой происходила фиксация образца. Однако уже давно было очевидно, что даже при сохранении постоянного ХЧ в той или иной группе может происходить укрупнение хромосом, увеличение суммарной длины кариотипа. Этот показатель может служить вполне информативной мерой величины генома.

Основной механизм подобного увеличения размеров хромосом – экспансия геномных повторов и амплификация мобильных генетических элементов. Эти явления могут приводить к целому ряду изменений в активности генов. Так, у человека хорошо известны наследственные заболевания, связанные с экспансией тринуклеотидных повторов: болезнь Гентингтона, синдром Мартина-Белл («fragile X») и другие. Во втором случае избыточная амплификация области повторов вблизи гена *fragile X mental retardation (FMR)* на X-хромосоме приводит к аномальному метилированию регуляторной части гена и его инактивации. Очевидно, что повышение содержания повторов в геноме способствует инактивации определённых областей, переходу их в гетерохроматиновое состояние.

У некоторых организмов (например, у рачков-циклопов) естественный отбор поддерживает экспансию повторов, которая в результате приводит к накоплению различий между хромосомными наборами близких видов. Всё более несходные друг с другом хромосомы всё менее склонны

образовывать биваленты в профазе первого деления мейоза, и межвидовой гибрид оказывается стерильным. В результате повышается репродуктивный барьер и степень изоляции, что выгодно обоим видам. Избыточная – некодирующая – ДНК в эмбриогенезе подвергается диминуции. Под *диминуцией* понимают запрограммированную утрату части хроматина в соматических клетках при эмбриональном развитии некоторых многоклеточных животных.

Определять ХЧ и размер генома учёные умеют достаточно давно, в то время как число генов установить куда сложнее. Даже на имеющемся материале можно констатировать, что размер генома не обязательно приводит к увеличению количества генов. Однако даже в этом случае очевидно, что увеличение размера генома не может не повлечь за собой целый ряд последствий. Повышение содержания ДНК в ядре вне зависимости от её информационного содержания имеет два очевидных эффекта.

Первый из них – увеличение времени репликации. Чем больше ДНК содержится в ядре, тем более длительным становится клеточный цикл. Это может накладывать ограничения, например, на жизненную форму – однолетнее или многолетнее растение и т.д. Логично предположить, что репродуктивная стратегия (К- или г-) также может зависеть от размера генома.

Второе следствие увеличения размера генома – укрупнение клеток как результат сохранения ядерно-цитоплазматического соотношения, о котором мы уже говорили выше. Клетки становятся более крупными, и в некоторых случаях это играет важную роль в морфогенезе и особенностях метаболизма. Рассмотрим два примера.

У позвоночных с увеличением размера генома становятся более крупными эритроциты (рекомендуем обзор *Gregory T.R. (2001) Blood Cells, Molecules and Diseases 27: 830*). Это касается даже млекопитающих, эритроциты которых в дифференцированном состоянии лишены ядра. Самые большие геномы позвоночных отмечены у хвостатых

амфибий (84,49 пг у *Amphiuma*) и двоякодышащих рыб (132,83 пг у *Protopterus*). Укрупнение эритроцитов неизбежно влечёт за собой увеличение диаметра самых мелких кровеносных сосудов – капилляров, что сопровождается понижением давления в них. Есть точка зрения, что именно это обстоятельство отчасти объясняет низкую интенсивность метаболизма у амфибий.

У растений величина генома напрямую влияет на размер устьиц (эти клетки, в отличие от паркетных клеток эпидермиса, никогда не бывают полиплоидными), спор, пыльцевых зёрен (*Hodgson et al.* (2010) *Annals of Botany* **105**: 573). Показано, что с увеличением генома убывает таксономическое разнообразие: иными словами, видов растений с очень большим размером генома относительно немного. Один из возможных факторов отбора против слишком большого генома – укрупнение устьиц, что не может не влиять на экологические предпочтения вида, а также замедление клеточных делений. Так, у Бобовых трибы Виковых наиболее крупные геномы характерны или для однолетних, или для многолетних трав. Первые «предпочитают» завершить жизненный цикл ценой небольшого числа клеточных делений. Вторые формируют многолетний зимующий орган (клубень, корневище) и относительно небольшую надземную часть, отмирающую в конце сезона.

Таким образом, с одной стороны, хорошо известен так называемый **парадокс величины генома** (c-value paradox): размер генома (и, добавим, число хромосом) не коррелирует с уровнем организации. С другой стороны, наличие существования механизмов отбора – разных для различных таксономических групп – которые сдерживают «разрастание» генома. При этом неважно, за счёт каких причин оно происходит – за счёт полиплоидизации или вследствие экспансии повторов.

Интересно отметить, что эти явления представляют собой довольно неожиданный путь эволюции, когда целый

ряд адаптаций и направление отбора в целом связаны с изменениями не кодирующих генов, а «молчащих» последовательностей (повторов, мобильных элементов). Такие изменения можно детектировать с использованием современных методов анализа – например, при флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с зондами к повторам определённых типов, а также при полногеномном секвенировании. На уровне световой микроскопии можно отмечать увеличение размеров хромосом и ядер у близких видов.

Один из авторитетнейших специалистов по эволюции размера генома M.D. Bennett в 1971 г. предложил понятие «*нуклеотипа*» – состояния ядра, которое влияет на фенотип независимо от информационного содержания. Этот термин едва ли можно признать удачным, поскольку он дублирует уже существующее понятие «*кариотип*», но с другим корнем, имеющим то же значение (лат. *nucleus* вместо греч. *karyon*). Тем не менее, концепция выглядит интересной и позволяет иначе взглянуть на роль ядра в онто- и филогенезе.

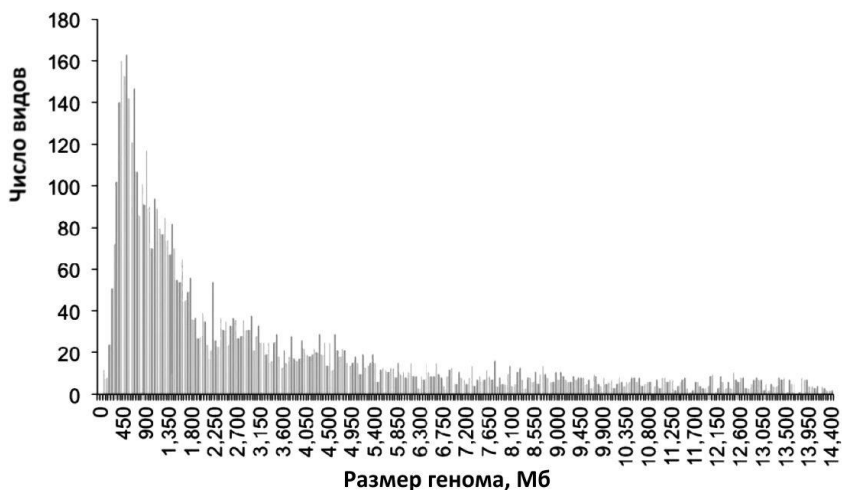


Рис. 48. Распределение видов цветковых относительно размеров генома. По [Michael T.P. (2014) Briefings in Functional Genomics 13], с изменениями.

Укрупнение генома имеет некоторый предел. Так, у цветковых растений очень большие геномы встречаются у сравнительно небольшого числа видов (рис. 48). Сходным образом распределяется и число хромосом, которое редко бывает очень большим.

Можно предположить, что свои минусы есть и у очень малого (например, $2n = 2$ у муравья *Mirmecia pilosula*⁵), и у очень большого ($2n$ около 450 у бабочки *Polyommatus atlantica*; у инфузорий за счёт полиплоидии ХЧ может превышать 10 тысяч) числа хромосом. Так, большое число хромосом даёт возможность образовывать больше сочетаний при случайном расхождении в мейозе, внося вклад в комбинативную изменчивость. В то же время можно предсказать, что образование бивалентов у видов с очень большим числом хромосом затруднено.

Как ни парадоксально, связь «размер генома – размер клеток» можно анализировать и на ископаемом материале. Пожалуй, это единственный пример, когда генетика, наука о наследственности и изменчивости, может работать с палеонтологическими находками⁶. Так, в ископаемом состоянии зачастую хорошо сохраняются споры и пыльца растений, а также эпидермис, по которому можно реконструировать размер устьиц и, следовательно, с определённой осторожностью судить о размере генома древних организмов. Изящная работа (*Laurin et al. (2016) Comptes Rendus Palevol. 15: 74*) была посвящена определению содержания ДНК у древней палеозойской амфибии по размеру лакун в окаменевшей костной ткани, которые остались от остеоцитов, «замурованных» в плотное межклеточное вещество.

⁵ Самцы муравьёв гаплоидны, и у этого вида имеют всего одну хромосому в ядре, т.е. представляют собой некий логический минимум.

⁶ Это не относится к археологическим находкам, из которых во многих случаях удаётся выделить пригодную для лабораторного анализа ДНК.

Подведём итоги краткому рассмотрению связи кариотипа и эволюции. Можно сформулировать три основных аспекта эволюционной роли изменений в структуре и числе хромосом.

1. Хромосомные и геномные мутации служат «приметами времени» – удобными и легко обнаружимыми маркерами в филогенетических реконструкциях и при установлении направления эволюционных событий.

2. Изменения кариотипа влекут за собой резкое обособление мутантов от исходного вида на репродуктивном уровне и, следовательно, могут быть начальным событием в ходе видообразования.

3. Преобразования хромосомного набора влекут за собой изменения размеров генома, что во многих случаях приводит к изменению адаптивной ценности вновь полученного кариотипа.