

I. РЕКОМБИНАЦИЯ И СТРУКТУРА ХРОМОСОМ

ХАРАКТЕРИСТИКА И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ГЕТЕРОХРОМАТИНА У ДРОЗОФИЛЫ

А. Ф. СМИРНОВ, М. Г. СМАРАГДОВ

Кафедра генетики и селекции ЛГУ

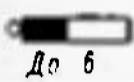
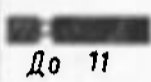

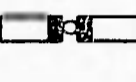

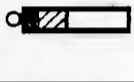
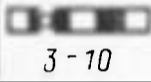
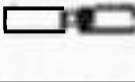



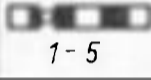
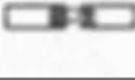
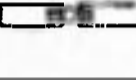

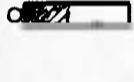
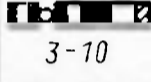

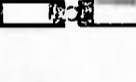

Благодаря появлению новых методов анализа организации генетического аппарата эукариот цитогенетика значительно продвинулась вперед. Это в полной мере относится и к одной из ее нерешенных проблем — проблеме структурной и функциональной роли гетерохроматина в хромосомах. Для того, чтобы понять природу гетерохроматина, необходимо ответить по крайней мере на следующие вопросы: 1. Каковы критерии, позволяющие отличить эу- от гетерохроматина? 2. Каковы молекулярные особенности гетерохроматина? 3. Какова биологическая значимость гетерохроматина? В настоящей работе мы попытаемся ответить на все эти вопросы, в основном привлекая известный нам материал по *D. melanogaster* — единственному организму, у которого гетерохроматин изучали генетическими, биохимическими и цитологическими методами. Следует указать, что термин гетерохроматин мы будем употреблять лишь в значении конститутивного гетерохроматина [23].

Что же такое гетерохроматин? Рассмотрим кратко критерии, которые обычно используют для определения гетерохроматина. Исторически первым обнаруженным свойством гетерохроматина была его аномальная конденсация в клеточном цикле. В настоящее время различают: во-первых, относительно большую конденсацию гетерохроматина (гетероникноз) по сравнению с эухроматином почти на протяжении всего клеточного цикла (исключением может быть конец S-фазы, т. е. время, когда реплицируется гетерохроматин); во-вторых, существование особого цикла конденсации — деконденсации, резко отличного от цикла других районов хромосом (аллоцикличность). Практически исследователи имеют дело либо с плотно упакованными глыбками интерфазного гетерохроматина, либо более спирализованными и выявляемыми методами дифференциального окрашивания районами профазных — метафазных хромосом.

Если исследованию гетерохроматина хромосом посвящено много работ, то связь его с интерфазным гетерохроматином изучена в меньшей степени. Так, например, найдена корреляция между числом интерфазных хромоцентров и числом C-сегментов на метафазных хромосомах у *Anacyclus* [56] и ржи [12], а у *Lilium longiflorum* только небольшая часть конденсированного интерфазного хроматина соответствует конститутивному гетерохроматину [39]. У *Drosophila melano-*

gaster во всех хромосомах различными цитохимическими методами выявлены одни и те же гетерохромативные районы. Вместе с тем в интерфазе разные авторы наблюдают различное число хромоцентров. Существование же связи между метафазным и интерфазным гетерохроматином показано только для Y-хромосомы с помощью дифференциальной окраски хромосом [43].

Есть ли основания сомневаться в универсальности свойства конститутивного гетерохроматина находиться в конденсированном состоянии в интерфазе? Анализируя число хромоцентров в нейробластах *D. melanogaster*, Купер [38] сделал вывод об отсутствии конденсации гетерохроматина в части интерфазы. Исследования на *Microtus agrestis* показали, что в некоторых тканях в интерфазе гетерохроматин не образует хромоцентра [61] и может находиться как в виде плотно конденсированного хромоцентра, так и в виде диспергированных нитей [63].

Окраска	X	Y	2	3	4	Число интерфазных хромоцентров
Орсеин	 До 6	 До 11				0,1
Акрихин		 3-10				1,2 и более
Гимза С		 1-5				1 и более
Хехст 33258		 3-10				1-5

■ 1 ▨ 2

Конститутивный гетерохроматин в геноме *D. melanogaster*.

Цифры под хромосомами — число дисков от профазы до метафазы митоза. 1 — яркое окрашивание; 2 — бледное окрашивание.

Замечено, что число и расположение хромоцентров у эукариотов может меняться в зависимости от типа ткани или функционального состояния одной и той же ткани [55]. По-видимому, в интерфазном ядре могут происходить взаимодействия гетерохромативных районов между собой, вследствие чего число хромоцентров варьирует. Так, нам удалось показать, используя щадящую методику приготовления препаратов хромосом из нейробластов *D. melanogaster*, присутствие в интерфазных ядрах от 1 до 5 ярко флуоресцирующих после окраски Хехстом 33258 хромоцентров (рисунок).

У некоторых эукариотов, например *D. melanogaster* [65] и амфибий [18], в раннем эмбриогенезе гетерохроматин не обнаружен. Если подобные наблюдения будут подтверждены, то не исключено, что отсутствие конденсации гетерохроматиновых районов в раннем эмбриогенезе имеет какое-то биологическое значение.

Рассмотрим другое свойство гетерохроматина, его позднюю репликацию. Эта особенность гетерохроматина была открыта в 1959 г. Лима де Фариа с помощью автордиографии (см. [10, 8]). Впоследствии поздняя репликация гетерохроматина была подтверждена с помощью метода слияния двух ядер, одно из которых находится в S-фазе, а другое — в метафазе [64], а также путем замены тимина 5-бром-

дезоксиридинол в репликационном пуле, с последующей окраской реплицировавшихся хромосом красителем Хехст 33258 [42].

Все больше накапливается фактов о деконденсации гетерохроматина во время его репликации. В мейозе и митозе в S-фазе обнаружено не менее двух этапов синтеза ДНК с соответствующим затуханием репликации в интервале между ними [39, 19], причем гетерохроматин реплицируется и деконденсируется в конце S-фазы. Не исключена возможность репликации гетерохроматина по частям при сохранении в целом конденсированного состояния [3].

Следует отметить, что поздно реплицируется не только конститутивный гетерохроматин, но и факультативный гетерохроматин, а также районы хромосом (G-сегменты), выявляемые методом дифференциального окрашивания (см. таблицу).

Сравнительная характеристика химических и цитогенетических свойств хроматина

Свойство	Конститутивный гетерохроматин	Центрилярный гетерохроматин	Факультативный гетерохроматин	Эухроматин
Диски	С	G	—	—
Локализация в хромосоме	Тетрамер, центромер, вторич. перетяжки	Плечи	Любой район	Плечи
Время репликации	2/3—3/4 S	2/3—3/4 S	2/3—3/4 S	1/3—1/2 S
Генетическая активность	Нет	?	Нет	Есть
Контракция в интерфазе	Есть	?	Есть	Нет
Обратимость	Нет	?	Есть	Есть
Полиморфизм ДНК	Есть	Есть	Есть	—
Мультипликация	Множественно повт.	Умеренно повт. и уникальная	Умеренно повт. и уникальная	Умеренно повт. и уникальная
Повторительный состав	Ц, средняя по геному, AT	AT	Средняя по геному	Средняя по геному
Метилирование оснований	Есть	Есть	Нет	Нет
Особые белки	Негистонные	Негистонные	Гистоны	—

В качестве одного из механизмов возникновения полиморфизма гетерохроматина у эукариотов предполагается избыточная тандемная репликация (saltatory) определенных его районов [40, 16].

Таким образом, ни относительно большая конденсация конститутивного гетерохроматина в интерфазе, ни его поздняя репликация не могут рассматриваться как атрибут только конститутивного гетерохроматина, и поэтому на основании только этих свойств нельзя строго судить о принадлежности гетерохроматина к конститутивному.

Рассмотрим другое свойство гетерохроматина — его относительную обедненность генами. В 1927 г. работами Штерна было показано, что потеря Y-хромосомы отражается лишь на подвижности спермиев. В 1932 г. Мейер и Пайнтер обнаружили генетическую инертность аринтеромерной области X-хромосомы, которая позднее была названа Гейцем гетерохроматиновой. Это свойство гетерохроматина удивительно, поскольку у *D. melanogaster* сегментная моносомия более 3% генома летальна [44]. Из сотен локусов, идентифицированных в X-хромосоме *D. melanogaster*, лишь bb, su(i) и X^{abo} локализованы в околоцентрилярном гетерохроматине [50]. Не исключено, что su(i) лежит в смежном с гетерохроматином эухроматиновом районе [23].

В проксимальном гетерохроматине 2-й хромосомы обнаружено 13 локусов (7 в 2L плече и 6 в 2R), включая известные гены (*lt*, *R1*) [34]. В полностью гетерохроматиновой Y-хромосоме найдено кроме *NO* (ядрышковый организатор) 7 факторов фертильности (2 в коротком плече и 5 в длинном плече), причем эти гены работают только в сперматоцитах (см. [4]). Гены *ki* и *eg-2* по неуточненным данным находятся в околоцентровом гетерохроматине 3-й хромосомы, а гены *zi* и *bt* — в гетерохроматине 4-й хромосомы [32, 62].

Таким образом, на гетерохроматин, занимающий около четверти генома *D. melanogaster*, приходится всего несколько десятков генов из 1000 известных для дрозофилы нелетальных генов. Обедненность гетерохроматина генами хорошо согласуется с данными по отсутствию транскрипционной активности в гетерохроматиновых районах дрозофилы [32] и в гетерохроматине других эукариотов.

Еще одно свойство гетерохроматина, о котором принято упоминать, — низкая частота рекомбинации — наиболее полно изучено у *D. melanogaster*. Оказалось, что для гетерохроматина характерна низкая частота спонтанного мейотического кроссинговера. Следствием этого является несоответствие между физической и рекомбинационной длиной гетерохроматина. Например, во 2-й хромосоме *D. melanogaster* физическая длина гетерохроматина составляет около 25% всей длины хромосомы, а его рекомбинационная длина — всего лишь 0,1% [34]. Напротив, индуцированный кроссинговер у самцов *D. melanogaster* (в норме у самцов спонтанного кроссинговера нет [68]) больше в гетерохроматиновых участках [5, 6].

Вместе с тем известно, что частота спонтанной митотической рекомбинации в гетеро- и эухроматиновых районах одинакова, а индуцированная рекомбинация больше в гетерохроматиновых областях [20].

Обращает на себя внимание факт влияния гетерохроматиновых районов на частоту и распределение рекомбинации в смежных эухроматиновых районах хромосом. Оказалось, что у трех близких видов кузнечиков *Atractomorpha*, различающихся по количеству и местоположению гетерохроматина, частота и общая картина локализации хиазм существенно изменялись [41, 48]. У *D. melanogaster* зависимость частоты и распределения кроссинговера от локализации гетерохроматина и соотношения эу- и гетерохроматина в геноме была обнаружена с помощью инверсий $In(1)sc^8/sc^8$ и транслокаций $T(X,4)$ (см. [46]).

Особенно сильно влияние гетерохроматина на рекомбинацию в пограничных с ним областях. Установлено, что частота мейотических обменов в таких районах уменьшена [54, 31]. Они более чувствительны к факторам, модифицирующим частоту рекомбинации. Частота сестринских хроматидных обменов в митозе в этих районах увеличена, тогда как в гетерохроматине сестринские обмены практически не встречаются, а в эухроматине частота их появления пропорциональна количеству ДНК [24, 38, 25].

Таким образом, не приходится сомневаться в существовании корреляции между локализацией гетерохроматина и частотой и распределением обменов. Вместе с тем это свойство гетерохроматина очень трудно использовать в качестве критерия гетерохроматина, с одной стороны, в силу его недостаточно всесторонней изученности, а с другой — в силу зависимости его проявления от пола, типа клеток (половые или соматические), вида обменов (сестринские или межхромосомные) и т. д.

В эухроматине, приближенном к гетерохроматину в результате хромосомных перестроек, наблюдается изменение активности генов (эффект положения). Эффект положения был изучен у *D. melanogaster*, *D. virilis* и мыши. Механизм этого явления имеет много общего со способом образования факультативного гетерохроматина [1]. Вместе с тем способность гетерохроматина вызывать эффект положения трудно использовать в качестве критерия гетерохроматина по ряду причин. Во-первых, существует обратный эффект положения, т. е. изменение проявления генов, в норме расположенных в гетерохроматине, после перемещения их в эухроматин. Во-вторых, известен перескакивающий эффект, т. е. изменение активности дистального к гетерохроматину гена, а не проксимального. В-третьих, гетерохроматин неоднороден по способности вызывать эффект положения. Например, известно, что гетерохроматин, расположенный рядом с локусом *b_b*, оказывает большее влияние на ген *w*, чем гетерохроматин, проксимальный к центру [12]. И наконец, нестабильно само проявление эффекта положения.

Накоплено довольно много фактов в пользу того, что рентгеновые лучи, митомицин-С, фтордезоксисуридин и др. оказывают наибольшее влияние именно на гетерохроматиновые районы хромосом [32, 58]. Однако есть основания не относить эту дифференциальную чувствительность хроматина к разряду фундаментальных свойств гетерохроматина и тем более использовать ее как критерий гетерохроматина. В литературе известны факты большей или такой же, как у гетерохроматина, чувствительности эухроматина к гамма-лучам [52], рентгеновым лучам [35], ультразвуку [29], митомицину-С [22]. Очевидно, что дифференциальная конденсация эу- и гетерохроматина и объединение гетерохроматиновых районов хромосом друг с другом играют в этом явлении важную роль.

Способность гетерохроматиновых районов взаимодействовать друг с другом часто рассматривают как свойство гетерохроматина. Примеров тому достаточно: это образование хромоцентра у митотических и мейотических хромосом *D. melanogaster* [48], агрегация гетерохроматиновых теломеров ржи в лептотене [66] и соматическая конъюгация хромосом у млекопитающих [55].

Конечно, мы имеем дело с биологически обусловленным явлением, поскольку накапливаются данные об особой роли гетерохроматиновых районов хромосом в организации интерфазного ядра [67]. Однако это свойство гетерохроматина трудно использовать в качестве критерия, так как, во-первых, существует специфичность взаимодействия гетерохроматиновых районов, т. е. только вполне определенные гетерохроматиновые районы взаимодействуют между собой [45]; во-вторых, объединяться могут и эухроматиновые районы, например диски на политенных хромосомах *D. funebris*, содержащие гены 5S РНК [26].

Иногда упоминается еще одно свойство гетерохроматина, заключающееся в тесном прилегании друг к другу (*apposition*) гетерохроматиновых районов сестринских хроматид до метафазы [55]. Это явление хорошо прослеживается на колхициновых прометафазных хромосомах после дифференциальной окраски Хехстом 33258 и Гимза. На это было показано, что у *D. melanogaster* это свойство гетерохроматина, а не теломеры. Однако пока преждевременно говорить об использовании его в качестве универсального критерия гетерохроматина ввиду малочисленности.

Итак: только после установления всей совокупности основных его свойств можно строго утверждать о принадлежности изучаемого хро-

матина к гетерохроматину. Эти свойства в порядке их значимости следующие: 1) обедненность генами, 2) конденсированное состояние в интерфазе, 3) поздняя репликация, 4) аномальное рекомбинационное поведение гетерохроматина.

Перейдем теперь к рассмотрению молекулярных особенностей гетерохроматина. За последние годы достигнут значительный прогресс в понимании молекулярной природы гетерохроматина благодаря появлению методов анализа степени повторяемости блоков нуклеотидов ДНК и дифференциального окрашивания хромосом. Несомненно, строго доказанным фактом является обогащаемость гетерохроматина многократно повторяющейся ДНК. Так, у *D. melanogaster* известно шесть фракций сателлитной ДНК, три из которых расшифрованы [30]. Все они расположены в гетерохроматиновых районах хромосом. Однако точная локализация известна только для сателлита IV, а именно центромерный гетерохроматин 2-й хромосомы и Y-хромосома [57]. Во всех остальных работах гибридизация сателлитной ДНК осуществлялась на политенных хромосомах, у которых весь гетерохроматин объединен в хромоцентр.

Элементарной структурной единицей эу- и гетерохроматина является нуклеосома (—) [51]. Однако нуклеосомы в гетерохроматине, по-видимому, упаковываются иным образом, нежели в эухроматине. Известно, что у *D. melanogaster* эу- и гетерохроматин не отличаются ни по количеству, ни по степени модификации гистонов, кроме гистона H3 [36]. По-видимому, гетерохроматин обеднен негистоновыми белками и обогащен метилированными основаниями ДНК [27]. Существуют предположения о различии в эу- и гетерохроматине количества связанных двухвалентных ионов металлов [56]. Таким образом, пока неясно, за счет каких взаимодействий и химических компонентов гетерохроматин остается конденсированным на протяжении большей части клеточного цикла.

Существует довольно много предположений относительно функциональной роли гетерохроматина [1, 9, 13, 37, 50, 58]. Ради удобства изложения их можно разделить на три группы: 1. Гипотезы, приписывающие гетерохроматину собственные специфические функции (регулирование генов, вкрапленных в него). 2. Гипотезы, по которым гетерохроматин является лишь регулятором генетических процессов в эухроматине. 3. Гипотезы смешанного типа, т. е. предполагающие и 1-е и 2-е свойства гетерохроматина одновременно с уклоном в ту или другую сторону.

Гипотезы, относящиеся к первой группе, наиболее умозрительны и пока не имеют веских подтверждений, за исключением локуса *bb*. Они были сформулированы еще классиками цитогенетики (см. [7]). Недавно генетическими методами удалось показать взаимодействие между генами *abo* и *da* во 2-й хромосоме *D. melanogaster* и определенным гетерохроматиновым районом в X-хромосоме — локус *X^{abo}* [50]. Авторы работы высказывают предположение о присутствии в гетерохроматине X-хромосомы генов, находящихся под контролем генов второй хромосомы и активных только в яйцеклетке. Продукты этих генов необходимы в больших количествах.

Гипотезы, относящиеся ко второй и третьей группам, наиболее многочисленны. Однако хотелось бы подчеркнуть, что все они в той или иной степени отражают реальные свойства гетерохроматина и лишней раз подчеркивают его полифункциональность.

Появление методов дифференциального окрашивания хромосом позволило выявить лабильность гетерохроматина. Так, для растений многочисленные работы подтверждают существование количественных

и качественных различий сателлитных ДНК в гетерохроматине и рас-
пространение гетерохроматина у особей в популяциях, инбредных ли-
ниях и близкородственных видах [12, 47, 53]. У *Anacyclus* прослежи-
вается тенденция к увеличению количества гетерохроматина при пе-
реходе от многолетних видов к однолетним [47]. Причем это увеличе-
ние гетерохроматина происходит в интеркалярных и теломерных рай-
онах хромосом, а количество прицентромерного гетерохроматина не
изменяется. Этими же авторами было установлено, что увеличение
гетерохроматина у однолетних растений приводит к ускорению кле-
точного цикла и развития. Многие структурные изменения хромосом
растений рода *Secale* обусловлены скачкообразным изменением коли-
чества прицентромерного гетерохроматина [21]. Видовые отличия хро-
мосом orchids обусловлены некодирующей повторяющейся ДНК и ге-
терохроматином [47].

Существует предположение, что растения толерантны к хромосо-
мному полиморфизму, а поэтому он эволюционно выгоден им, в то вре-
мя как животным вреден и часто приводит к летальности [59]. По-
видимому, это предположение справедливо. Однако, что касается ге-
терохроматина, то именно его изменения меньше всего сказываются
на выживаемости и у животных [9, 2, 33].

Таким образом, имеются убедительные данные об участии гете-
рохроматина в эволюции эукариотов. Более того, не исключено, что
у эукариотов именно этот способ эволюции геномов — ведущий по
сравнению с мутированием отдельных генов. У млекопитающих, обла-
дающих высоким уровнем анатомической изменчивости по сравнению
с амфибиями, относительно повышена и скорость хромосомных изме-
нений, тогда как скорости появления спонтанных мутаций у этих
групп видов близки [49]. Вероятно, у ядерных организмов выработал-
ся новый путь достижения изменчивости за счет перетасовки целых
блоков генов, а именно подавление активности одних на фоне активи-
зации других генетических единиц. Такой процесс напоминает ситуа-
цию, складывающуюся в онтогенезе при клеточной дифференцировке.

Почему именно для гетерохроматиновых районов хромосом ха-
рактерна роль активаторов изменчивости генотипа? Видимо потому,
что гетерохроматиновые районы имеют тенденцию к тесному синнап-
сису и относительно генетически инертны. Все это способствует ча-
стым перестройкам по гетерохроматиновым районам хромосом. На
генную активность гетерохроматина оказывает влияние через спирали-
зацию эухроматиновых районов.

Интеркалярный гетерохроматин, размещенный по всему геному и,
вероятно, обогащенный промежуточными повторами, возможно, тоже
выполняет функцию знаков пунктуации на хромосомном уровне, т. е.
разбивает эухроматин на блоки, которые относительно свободно мо-
гут перемещаться в геноме [11]. Следовательно, если, как мы писа-
ли выше, конститутивный гетерохроматин ответствен за быструю
адаптацию организмов, то накопление мутаций в умеренно повторяю-
щейся ДНК (регуляторные зоны генов) приводит к дивергенции ви-
дов.

Итак, в гетерохроматине играет решающую роль в эволюции гене-
тического аппарата эукариотов, регуляции генной активности и обес-
печении определенного взаимодействия генов. По меткому выражению
Халла [33], гетерохроматин как раз и является орудием генной инже-
нерии в природе, позволяющим высшим организмам быстро приспо-
собляться к изменениям окружающей среды.

Summary

The present status of our knowledge of heterochromatin is reviewed. It seems unavoidable to conclude that heterochromatin is the chromosome regions which have only a few genes, tightly packing in the cell cycle and replicate DNA in late S-period.

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бирштейн В. Я. Гетерохроматин, мозаичный эффект положения гена у *Drosophila* и проблема гетерохроматизации хромосом. — Успехи соврем. биол., 1976, т. 81, № 2, с. 225—243.
2. Графодатский А. С., Терновский Д. В., Исаенко А. А., Раджаб-ли С. И. Структурный гетерохроматин и количество ДНК в группе видов куницеобразных. — Генетика, 1977, т. 13, № 12, с. 2123—2128.
3. Захаров А. Ф., Егорова П. А. Асинхронность репликации ДНК в гетерохроматиновых районах хромосом. — Успехи соврем. генет., 1971, вып. 3, с. 100—101.
4. Лейбович Б. А. Генетическая организация X-хромосомы *Drosophila*. — Генетика, 1977, т. 12, № 5, с. 919—927.
5. Мамон Л. А., Петрухина Т. Е., Рашева В. И., Ватти К. В. Цитогенетическое изучение гетерозиготных транслокаций на частоту кроссинговера у *D. melanogaster*. — Генетика, 1977, т. 13, № 8, с. 1378—1385.
6. Мглинец В. А. Индуцированный облучением кроссинговер у самцов *D. melanogaster*. Цитологическое исследование кроссинговеров. — Генетика, 1972, т. 8, № 2, с. 82—91.
7. Прокофьева-Бельговская А. А. Гетерохроматизация как изменение цикла хромосомы. — Журн. общей биол., 1945, т. 6, № 2, с. 93—124.
8. Прокофьева-Бельговская А. А. Репродукция хромосом. — Успехи соврем. генет., 1971, вып. 3, с. 80—99.
9. Прокофьева-Бельговская А. А. Гетерохроматиновые районы хромосом, строение и функции. — Журн. общей биол., 1977, т. 38, № 5, с. 735—753.
10. Смирнов А. Ф., Смарагдов М. Г. Хромосомы как надмолекулярные образования. — В кн.: Физиологическая генетика, 1976, М., с. 471.
11. Смирнов А. Ф., Смарагдов М. Г. ДНК хромосом и проблемы организации генома эукариотов. — Успехи соврем. генет., 1978, вып. 7, с. 131—149.
12. Тихонович И. А., Фадеева Т. С. Изучение гетерохроматина в карпотипах форм генетической коллекции ржи. — Генетика, 1976, т. 12, № 3, с. 5—14.
13. Хесин Р. Б., Лейбович Б. А. Структура хромосом, гистоны и активность генов у дрозофилы. — Молек. биол., 1976, т. 10, № 1, с. 3—33.
14. Шабалкин П. П. Временные закономерности синтеза ДНК в митотическом цикле. — Цитология, 1977, т. 19, № 5, с. 474—477.
15. Back F. The variable condition of eu- and heterochromatin. — Intern. Rev. Cytol., 1976, vol. 45, p. 25—64.
16. Baimai V. Chromosomal polymorphism of constitutive heterochromatin and inversions in *Drosophila*. — Genetics, 1977, vol. 85, p. 85—93.
17. Baker W. K. Position effect variegation. — Advan. Genet., 1968, vol. 14, p. 133—169.
18. Barigozzi C. A general survey on heterochromatin. — Port. Acta Biol., Ser. A., 1950, p. 593—620.
19. Barigozzi C., Dollini S., Fraccoro M. In vitro study of the DNA replication patterns of somatic chromosomes of *Drosophila melanogaster*. — Exp. Cell Res., 1966, vol. 43, p. 231—234.
20. Becker H. J. Mitotic recombination map in *D. melanogaster*. — Naturwissensch., 1974, vol. 6, p. 441—448.
21. Bennet M. D., Gustafson J. P., Smith J. B. Variation in nuclear DNA in the genus *Secale*. — Chromosoma, 1972, vol. 61, p. 149—176.
22. Bourgeois C. A. Distribution of mitomycin C-induced damage in human chromosomes with special reference to region of repetitive DNA. — Chromosoma, 1974, vol. 48, p. 203—211.
23. Brown S. W. Heterochromatin. — Science, 1966, vol. 151, p. 417—425.
24. Carrano A. V., Wolff S. Distribution of sister chromatid exchanges in eu- and heterochromatin of the Indian Muntjac. — Chromosoma, 1975, vol. 53, p. 361—369.
25. Carrano A. V., Johnston G. R. The distribution of mitomycin C induced sister chromatid exchanges in the eu- and heterochromatin of the Indian Muntjac. — Chromosoma, 1977, vol. 64, p. 97—107.
26. Cohen M., jr. Ectopic pairing and evolution of 5S ribosomal RNA genes in the chromosomes of *D. juncebris*. — Chromosoma, 1976, vol. 55, p. 349—357.

27. Comings D. E. Nuclear proteins. — *Exp. Cell Res.*, 1977, vol. 105, p. 349—365.
28. Cooper K. W. Cytogenetic analysis of major heterochromatic elements (especially Xh and Y) in *Drosophila melanogaster* and the theory of heterochromatin. — *Chromosoma*, 1959, vol. 10, p. 535—586.
29. De la Maza L. M., Mosharrala E., Yasminen W. G. Effect on ultrasound on eu- and heterochromatin from normal and viral transformed mammalian cells. — *Exper. Cell Res.*, 1976, vol. 97, p. 448—451.
30. Endow S. A., Polan M. L., Gall J. G. Satellite DNA sequences of *D. melanogaster*. — *J. Molec. Biol.*, 1975, vol. 96, p. 665—692.
31. Friebe B., Linnert G. Chiasma formation in normal and mutant karyotypes of *Vicia faba*. — In: Abstracts of the Helsinki chromosome conference, Finland, 1977, p. 87.
32. Hannah A. Localization and function of heterochromatin in *Dr. melanogaster*. — *Advan. Genet.*, 1951, vol. 4, p. 87—125.
33. Hatch F. T. Satellite DNA and cytogenetic evolution. — *Chromosoma*, 1976, vol. 58, p. 155—168.
34. Hilliker A. J. Genetic analysis of centromeric heterochromatin of chromosome 2 of *D. melanogaster*. — *Genetics*, 1976, vol. 83, p. 765—782.
35. Holmberg M., Johanson J. Preferential location of X-ray induced chromosome breakage in the R-bands of human chromosomes. — *Hereditas*, 1973, vol. 74, p. 57—68.
36. Holmgren P. Histone content in relation to amount of heterochromatin and developmental stage in three species of *Drosophila*. — *Chromosoma*, 1976, vol. 54, p. 99—116.
37. Hsu T. C. A possible function of constitutive heterochromatin: the bodyguard hypothesis. — *Genetics*, 1975, vol. 79, p. 137—150.
38. Hsu T. C., Pathak S. Differential rates of sister chromatid exchanges between eu- and heterochromatin. — *Chromosoma*, 1976, vol. 58, p. 269—273.
39. Holm P. B. The premeiotic DNA replication of eu- and heterochromatin in *Lilium longiflorum*. — *Carlsberg Res. Commun.*, 1977, vol. 42, p. 249—281.
40. Imai H. T., Crozier R. H., Taylor R. W. Karyotype evolution in Australian ants. — *Chromosoma*, 1977, vol. 59, p. 341—393.
41. Klasteriska J., Natarajan A. T. Heterochromatin distribution and chiasma localization in the grasshopper, *Bryodemta tuberculata* (Fabk) (Acrididae). — *Chromosoma*, 1974, vol. 44, p. 393—404.
42. Laith S. A., Stetten G., Jurgens L. A. Recent development in the detection of DNA synthesis by Hoechst 33258 fluorescence. — *J. Hist. Cytoch.*, 1975, vol. 23, p. 193—205.
43. Levan A. E. B., Craymer L. Quinacrine fluorescence of *Drosophila* chromosomes. — *Doc. Infor. Serv.*, 1971, vol. 47, p. 133—134.
44. Lindsley D. L. Segmental aneuploidy and the genetic gross structure of the *Drosophila* genome. — *Genet.*, 1972, vol. 71, p. 157—184.
45. Mayfield J. E., Ellison J. The organization of interphase chromatin in *Drosophilidae*. — *Chromosoma*, 1975, vol. 52, p. 37—48.
46. Nankivell R. N., Nankivell R. N. Telomeric satellite DNA function in regulating recombination. — *Chromosoma*, 1976, vol. 56, p. 143—167.
47. Nagl W., Capesius Y. Repetitive DNA and heterochromatin as factor of karyotype evolution in phylogeny and ontogeny of orchids. — *Chromosomes Today*, 1977, vol. 6, p. 141—152.
48. Nokkala S., Puro J. Cytological evidence for a chromocenter in *D. melanogaster oocytes*. — *Hereditas*, 1976, vol. 83, p. 265—268.
49. Prager E. M., Wilson A. C. Slow evolutionary loss of the potential for interspecific hybridization in birds: A manifestation of slow regulatory evolution. — *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 1975, vol. 72, p. 200—204.
50. Parry D. M., Sandler L. The genetic identification of heterochromatic segment on the X-chromosomes of *D. melanogaster*. — *Genetics*, 1974, vol. 77, p. 535—539.
51. Raffner J. B., Branch A., Hamkalo B. A. Electron microscopy of whole mount metaphase chromosomes. — *Chromosoma*, 1975, vol. 52, p. 329—338.
52. Reddi V. P., Reddi V. B. Chromosome association at pachytene in the interchange heterozygotes of *Sorghum bicolor*. — *Canad. J. Genet. Cytol.*, 1976, vol. 17, p. 651—654.
53. Rees H., Narayan R. K. J. Evolutionary DNA variation in *Lathyrus*. — *Chromosomes Today*, 1977, vol. 6, p. 131—139.
54. Roberts P. A. Difference in behavior of eu- and heterochromatin: Crossing-over. — *Nature*, 1965, vol. 205, p. 725—726.
55. Schwarzsche H. G. Chromosomes in mitosis and interphase. Berlin, 1976, p. 182.
56. Schweitzer D., Ehrendorfer E. Giemsa banded karyotypes, systematic and evolution in *Anacyclus*. — *Plant Syst. Evol.*, 1976, vol. 126, p. 107—148.

57. Sederoff R., Lowenstein L., Birnboim H. C. Polypyrimidine segments in *D. melanogaster* DNA. — Cell, 1975, vol. 5, p. 183—194.
58. Shah V. C., Lakhota S. C., Rao S. R. V. Nature of heterochromatin. — J. Sci. Indust. Res., 1973, vol. 32, p. 467—480.
59. Sharma, Archana. Genetic and chromosomal polymorphisms in plant and human systems. — In: Abstracts of the Helsinki chromosome conference, Finland, 1977, p. 106.
60. Shalet A., Lefevre G. The localization of ordinary sex-linked genes in section 20 of the polytene X chromosome of *D. melanogaster*. — Chromosoma, 1973, vol. 44, p. 183—202.
61. Sieger M., Peka F., Schwarzach H. G. Genetic inactivity of heterochromatin and heteropycnosis in *Microtus agrestis*. — Chromosoma, 1970, vol. 29, p. 349—364.
62. Sinclair D. A. Crossing over between closely linked markers spanning the centromere of chromosome 3 in *D. melanogaster*. — Genet. Res. Camb., 1975, vol. 11, p. 173—185.
63. Sissoeff J., Grisvard J., Guille E. Studies on metal ions—DNA interactions: specific behaviour of reiterative DNA sequences. — Prog. Biophys. Molec. Biol., 1976, vol. 31, p. 165—199.
64. Sperling K., Rao P. N. Mammalian cell fusion. — Chromosoma, 1974, vol. 45, p. 121—131.
65. Spofford J. B. Position effect variegation in *Drosophila*. — In: Genetics and biology of *Drosophila*. London, 1976, vol. 1c, p. 955—1009.
66. Thomas J. B., Kaltsikes P. A bouquet-like attachment plate for telomeres in leptotene of rye. — Heredity, 1976, vol. 36, p. 155—162.
67. Vogel F., Schroder T. M. The internal order of the interphase nucleus. — Human Genet., 1974, vol. 25, p. 265—297.
68. Woodruff R. C., Thompson J. N. An analysis of spontaneous recombination in *D. melanogaster* males. — Heredity, 1977, vol. 38, p. 291—307.
69. Yunis J. J., Yasmin W. G. Heterochromatin, satellite DNA, and cell function. — Science, 1971, vol. 174, p. 1200—1209.

ЭВОЛЮЦИЯ МЕХАНИЗМОВ РЕКОМБИНАЦИИ

Ю. И. ПАВЛОВ, В. С. МИХЕЕВ

Кафедра генетики и селекции ЛГУ

Рекомбинация — процесс, ведущий к изменению сцепления элементов генома [60], что регистрируют генетически, цитологически или физико-химически. Основу этого процесса составляют разрывы и соединения нитей ДНК [51].

Рекомбинация обеспечивает значительную долю генетической изменчивости, поэтому считается необходимой для эволюирующей популяции [28, 69]. В этом многие генетики видят единственную причину универсальности рекомбинации. Можно предполагать, что все элементы рекомбинации возникли в связи с определенными процессами метаболизма ДНК, и в этом случае появление рекомбинации — побочный продукт эволюции этих процессов [15, 16].

На наш взгляд, главная причина универсальности рекомбинации состоит в том, что рекомбинация является необходимым элементом функциональной организации живого, возникшим на самых ранних стадиях эволюции, т. е. «сама организация генетической информации несет в себе необходимость рекомбинации» [56].

В настоящее время выделяют 3 типа рекомбинации [59, 60]: общую, что соответствует RecA-зависимой рекомбинации между гомологичными участками ДНК у *Escherichia coli*; сайт-специфическую, что соответствует процессам включения и исключения генома фага λ ; незаконную, т. е. рекомбинацию между достаточно негомологичными районами ДНК, не зависящую от RecA. Принято считать, что механизм общей рекомбинации укладывается в видоизмененную модель Холлидея [3, 4, 34, 38, 52], сайт-специфической — связан с «липкими