

УДК: 575.113.15

Развитие представлений о гене О.В.Горенская, О.В.Таглина, Л.И.Воробьева

Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина (Харьков, Украина)
ogavg@bk.ru

Понятие о гене отражает уровень развития современной генетики. Постепенно менялось классическое представление о гене как о единице мутации, функции и рекомбинации, предложенное Т.Морганом в 1926 году. Открытия делимости гена, внутригенного кроссинговера, перекрывающихся генов показали многообразие сложноорганизованных генных сетей. В настоящем обзоре рассмотрены основные этапы становления знаний о генах как о материальных носителях наследственной информации. Показаны особенности структурной организации генов прокариот и эукариот. Собраны современные данные о функционировании и особенностях регуляции генетической активности.

Ключевые слова: ген, экзон, интрон, сплайсинг.

Розвиток уявлень про ген О.В.Горенська, О.В.Тагліна, Л.І.Воробйова

Уявлення про ген відображає рівень розвитку сучасної генетики. Поступово змінювалося класичне уявлення про ген як про одиницю мутації, функції та рекомбінації, запропоноване Т.Морганом в 1926 році. Відкриття подільності гену, внутрішньогенного кросинговеру, генів, що перекриваються, показали різноманіття складноорганізованих генних мереж. В огляді розглянуті основні етапи становлення знань про гени як про матеріальні носії спадкової інформації. Зібрані сучасні дані про структуру гена, функціонування та особливості регуляції генетичної активності.

Ключові слова: ген, екзон, інтрон, сплайсинг.

The evolution of ideas about the gene O.V.Gorenskaya, O.V.Taglina, L.I.Vorobyova

The idea about the gene reflects the level of development of modern genetics. The classical concept about the gene as a unit of mutation, recombination and function, proposed by T.Morgan in 1926, has undergone remarkable changes. The divisibility of the gene, intragene crossing over, overlapping genes which discovered have shown diversity and complexity of gene networks. In the review the basic stages of formation of knowledge about genes as material carriers of the hereditary information have been considered. The analysis of collected modern information about the gene structure, function and about features of the gene activity regulation has been performed.

Key words: gene, exon, intron, splicing.

Одним из центральных вопросов генетики является проблема гена. Представления о гене, его структуре и функциях во все времена отражали уровень развития, достижения и нерешенные задачи генетики.

Существование дискретных единиц наследственности было постулировано Грегором Менделем в его работе «Опыты над растительными гибридами», опубликованной в 1856 г. в г. Брно. Анализируя результаты скрещиваний различных линий гороха, он пришел к выводу, что отдельные признаки контролируются некими факторами, которые не исчезают, не сливаются, а комбинируют и проявляются у потомков в определенных численных соотношениях (Мендель, 1935).

В 1909 г. В.Йогансен предложил называть менделевские наследственные факторы генами, совокупность генов организма – генотипом, а их проявление – фенотипом (Йогансен, 1935). В 1902–1907 гг. У.Саттон и Т.Бовери предположили связь генов с хромосомами, а Т.Морган и его сотрудники (А.Стертевант, К.Бриджес, Г.Меллер) доказали это исследованиями на ставшей впоследствии классическим объектом генетики плодовой мушке *Drosophila melanogaster* (Биологический..., 1986).

Основные представления о гене были сформулированы Т.Морганом в рамках хромосомной теории наследственности и изложены в работе «Теория гена» (1926 г.). О генах сложилось представление как о материальных частицах, лежащих в хромосоме (занимающих определенные

участки – локусы) и образующих в пределах каждой хромосомы одну группу сцепления. При этом, согласно представлениям того времени, группы сцепления генов могли нарушаться вследствие кроссинговера, происходящего между гомологичными хромосомами. Гены могут быть реплицированы и закономерно распределяются в митозе и мейозе.

Согласно представлениям Моргана, ген – это: 1) единица мутации, т.е. ген изменяется как единое целое; возможно появление новых форм генов или аллелей, что приводит к изменениям в фенотипе; 2) единица рекомбинации, т.е. кроссинговер никогда не наблюдали в пределах гена; только в межгенных промежутках; 3) единица функции, т.е. все мутации одного гена нарушают одну и ту же генетическую функцию, что выражается в их некомплементарности у особей F1 при попарном скрещивании мутантов.

Разрешающие возможности применяемых методов анализа на тот момент были таковы, что ген можно было определить только как часть хромосомы, неделимую при возникновении мутаций и в процессе рекомбинации с другими генами. Однако уже в 30-е годы XX века появились экспериментальные доказательства делимости гена.

Н.П.Дубинин на примере мутации гена *scute* (редукция щетинок) у дрозофилы показал несостоятельность концепции Моргана о преобразовании гена как элементарной неделимой единицы при мутациях в объяснении новых фактов. Применение рентгеновых лучей позволило Н.П.Дубинину, А.С.Серебровскому и другим получить обширную серию аллелей *scute*. Соседний ген – *achaete* также оказался сложным и влиял на тот же признак. Собственно гены *scute* и *achaete* практически представляют собой обширный единый локус с общим внутренним планом строения. Анализ отдельных аллелей и изучение их взаимоотношений у гетерозигот привели к выводу, что этот локус представляет собой сложную систему. Мутации в отдельных его участках приводят к различным фенотипическим проявлениям – отсутствию разных щетинок. У компаундов по рецессивным аллелям редуцированы только те щетинки, которые нарушались обоими аллелями, а щетинки, развивающиеся у мутантов по одному из них и редуцированные у мутантов по другому, в компаунде оказывались нормальными. И если два аллеля нарушают развитие совсем разных щетинок, то в компаунде они дают возврат к норме. Данное явление было названо ступенчатым аллелизмом (Серебровский и др., 1928). Анализируя различные мутации локуса *ac* и *sc*, авторы сделали вывод, что ген не всегда мутирует как единое целое: мутации, затрагивая различные его участки, по-разному могут проявляться в фенотипе. В соответствии с существующими на тот период разрешающими способностями генетического анализа явление ступенчатого аллелизма послужило доказательством возможности «частичной» мутации гена. Таким образом, была впервые доказана делимость гена и показано, что ген не является единицей мутации. В целом же можно было говорить о том, что ген дискретен и мутации отдельных его частей (центров) могут проявляться в фенотипе.

Согласно современным представлениям, любая пара оснований в ДНК может мутировать. Наиболее обширный класс точечных мутаций – это транзиции, менее представленный класс – трансверсии. Достаточно часто встречаются инсерции и делеции нуклеотидов, приводящие к сдвигу рамки считывания, изменяя последующие кодоны (Maki, 2002). Многочисленные замены аминокислот в результате мутаций могут изменить структуру белка достаточно сильно для того, чтобы нарушить его функцию. Различные варианты одного и того же гена создают серии множественных аллелей и лежат в основе генетического полиморфизма видов.

Огромный вклад в понимание структуры и функции ген внесли Дж.Бидл и Е.Тейтум, которые в начале 40-х годов показали, что мутации ауксотрофности у нейроспоры прерывают цепи метаболизма на конкретных этапах (Beadle, Tatum, 1941). При этом аллельные мутации всегда затрагивают один и тот же этап биосинтеза. Так было сформулировано важнейшее положение биохимической генетики: «один ген – один фермент». Это положение означает, что один ген кодирует фермент, катализирующий одну из биохимических реакций. Но поскольку белки могут состоять из различных полипептидных цепей, кодируемых разными генами, гипотеза «один ген – один фермент» получила более точную формулировку: «один ген – одна полипептидная цепь», т.е. один ген контролирует синтез одной полипептидной цепи. Например, гемоглобин А состоит из двух мономеров α -цепей и двух мономеров β -цепей (Hardison, 2012).

В 1949 году супруги М.Грин и К.Грин показали делимость сложного гена *lozenge* (блестящие, глянцеваы глаза) у дрозофилы посредством кроссинговера. Они получили гетерозиготных по разным аллелям этого гена особей (Iz^{BS}/Iz^g), 0,1% потомков которых имели либо нормальные глаза, либо более выраженное мутантное проявление по сравнению с гомозиготами по исходным аллелям. В качестве причины рассматривалась возможность кроссинговера внутри данного гена. Авторы

показали наличие, по крайней мере, трех аллелей, разделяемых кроссинговером. В более поздних исследованиях, при увеличении разрешающей способности генетического анализа, было доказано, что кроссинговер может иметь место между мутантными сайтами (участками) в пределах одного гена, хотя происходит это с низкой частотой, измеряемой в сотых и тысячных долях процента. Аллели такого типа было предложено называть псевдоаллелями или гетероаллелями (Green, Green, 1956).

В середине 60-х годов XX века Сеймур Бензер изучал область *rII* генома бактериофага T4 (Benzer, 1961). Он сопоставил молекулярные размеры этой области – 2700 нуклеотидных пар и рекомбинационную длину – 10%. Проведенные им исследования экспериментально доказали, что рекомбинация происходит между каждыми 5–6 нуклеотидами. В дальнейшем Ч.Яновский (Yanofsky et al., 1967) показал, что кроссинговер может разделять и соседние нуклеотидные пары.

По мере изучения молекулярной структуры гена, а также механизмов транскрипции и трансляции стало очевидным, что представление о гене как о единице функции тоже подлежит уточнению. Более того, изменилось и представление исследователей о том, что есть функция гена. В домоллекулярный период развития генетики под функцией гена понимали признаки, им определяемые (например, гладкие и морщинистые семена гороха, полосковидные (*Bar*) и белые глаза (*white*) у дрозофилы). Эта модель генетики сыграла свою фундаментальную роль, позволив доказать существование фенотипических признаков, имеющих очень простые (с генетической точки зрения) механизмы контроля. Если за функцию принимать синтез определенного белка, то в результате особенностей транскрипции эукариотических генов или вследствие различных мутаций такие гены могут детерминировать синтез белков с разными функциями.

Современное понимание структуры гена, его функционирования, регуляции его активности складывалось во второй половине XX века. В основу современных представлений положен матричный принцип, который был воплощен в центральной догме молекулярной биологии Френсиса Крика. Она определяет направление матричных процессов: в клетке возможен перенос генетической информации между молекулами ДНК и РНК и от РНК к белку (Crick, 1970).

Работами М.Е.Лобашова, Б.Л.Астаурова, Н.К.Кольцова установлена важнейшая роль взаимодействия генов в онтогенезе и показано, что каждый ген может характеризоваться разной экспрессивностью (степень проявления признака, контролируемого данным геном, в пределах одного организма), пенетрантностью (доля организмов, у которых изучаемый признак проявился) и специфичностью действия гена, которая определяется временем и местом его действия. Для генетически детерминированных признаков характерна определенная норма реакции, в пределах которой возможно изменение активности уровня экспрессии генов в зависимости от факторов окружающей среды. Кроме того, проявление гена (взаимодействующих генов) может подвергаться действию генов-модификаторов (Тузова, Ковалев, 2010).

Благодаря развитию новых молекулярно-генетических методов и реализации геномных проектов было показано, что у эукариот отсутствует связь между биологической сложностью, размером генома и числом генов. Так, у человека и рыбы фугу оказалось примерно равное количество генов – около 30000–40000 (www.fugubase.org; IHGSC, 2004). Гены, ответственные за поддержание базовых процессов жизнедеятельности клетки, названы генами «домашнего хозяйства» (*housekeeping genes*), или конститутивными генами (*constitutive genes*). Как правило, уровень их экспрессии остаётся приблизительно постоянным в любых условиях. Различают еще так называемые гены «роскоши» (*luxury genes*), которые экспрессируются в специализированных клетках и в определенное время. Количество этих генов больше в 2–3 раза по сравнению с генами «домашнего хозяйства» (Льюин, 2012).

Поскольку базовые процессы жизнедеятельности кодируются сравнительно небольшим числом генов, основная часть генома представлена регуляторной и некодирующей ДНК. И основной вклад в уровень сложности организма вносит не количество генов, а количество способов регуляции их экспрессии. К этим выводам пришли ученые международного исследовательского консорциума ENCODE (The Encyclopedia of DNA Elements), показавшие, что по крайней мере 80% генома человека является биологически активным. Первые результаты проекта были опубликованы в 2012 году (<http://genome.ucsc.edu/ENCODE/>).

Общая черта строения про- и эукариотических генов – наличие кодирующей области и, расположенных по ее флангам, регуляторных последовательностей. Регуляторные последовательности выполняют функции инициации и терминации транскрипции. Однако регуляторные участки, повышающие и понижающие уровень транскрипции (энхансеры и сайленсеры), могут быть расположены как внутри гена (например, входят в состав интронов), так и

на значительном расстоянии от него. Они действуют вне зависимости от их положения относительно направления транскрипции. Специфичность действия энхансеров и сайленсеров определяется инсуляторами. Кроме того, инсуляторы могут разделять два участка хроматина, резко различающиеся по пространственной структуре (Тузова, Ковалев, 2010).

Регионы эукариотической ДНК, составляющие ген, делятся на две категории – экзоны (участки ДНК, из которых состоит зрелая мРНК) и интроны (внутренние регионы гена, удаляемые из первичного транскрипта при процессинге и отсутствующие в зрелой РНК.). Ген начинается и заканчивается экзонами, которые соответствуют 3'- и 5'-концам мРНК (Льюин, 2012).

У *Saccharomyces cerevisiae* подавляющее число генов (около 96%) не содержит интронов, а интронсодержащие гены довольно компактны. У насекомых и млекопитающих лишь немногие гены имеют непрерывную структуру (у млекопитающих – около 6%). У человека, например, гены гистонов и интерферонов не имеют интронов (International Human Genome, 2004).

Переключение с преимущественно безынтронных генов на преимущественно прерывистые происходит на уровне низших эукариот. У грибов (за исключением дрожжей) для большинства генов уже характерна прерывистая структура, однако они содержат сравнительно малое число экзонов (~6) и имеют небольшую длину (~5 т.п.н.). Переход к длинным генам происходит у высших эукариот. Их размер становится значительно больше уже у насекомых. С увеличением длины гена корреляция между размером генома и сложностью организации организма исчезает. С увеличением размера генома интроны демонстрируют тенденцию к удлинению, при этом экзоны остаются довольно короткими (Duetsch, Long, 1999). При межвидовом сравнении родственных генов видно, что последовательности экзонов консервативны, тогда как интронов – вариабельны. Анализ структуры и функциональной активности интронов позволил выделить как минимум четыре основных группы (Льюин, 2012).

В интронах обычно нет открытых рамок считывания. За счет удаления интронов в мРНК формируется единая непрерывная рамка считывания. Однако некоторые интроны групп I и II содержат открытые рамки считывания и транскрибируются как функциональные белки. Экспрессия генетического материала, содержащегося в интронах, может придавать им мобильность. Так, интроны группы I митохондриальных (и некоторых других) генов дрожжей обладают способностью к перемещению – они представляют собой последовательности, способные вырезаться из ДНК и встраиваться в виде ДНК-копий в новые места генома, т.е. белки, кодируемые интронами первой группы, обладают активностью эндонуклеаз (Belfort, Roberts, 1997). Белки, кодируемые интронами второй группы, помимо эндонуклеазной активности (которая инициирует процесс транспозиции), также могут обладать активностью обратной транскриптазы (Lambowitz, Zimmerly, 2004).

В исключительных случаях в интронах могут находиться промоторы – участки, с которых начинается транскрипция. Наличие нескольких промоторов в одном гене обуславливает альтернативную транскрипцию, т.е. образование различных изоформ мРНК. Так, ген дистрофина человека имеет длину более 2500 т.п.н. (Koenig et al., 1987) и является крупнейшим из известных на данный момент генов. Для гена дистрофина показано существование более десяти изоформ экспрессируемых белков, картировано 8 различных промоторов, активность которых является зачастую тканеспецифической (Roberts, 2001). Один промотор мышечного типа и два мозгового, активные в кортикальном отделе мозга и в клетках Пуркинью соответственно, экспрессируют полноразмерную молекулу дистрофина, в то время как пять других промоторов обеспечивают экспрессию последних доменов взаимоисключающим способом, главным образом в немышечных и в немозговых тканях (Chamberlain et al., 1988; Nudel et al., 1989). Пре-мРНК дистрофина подвергается альтернативному сплайсингу, что увеличивает разнообразие белковых продуктов (Lidov et al., 1995).

При транскрипции ДНК считывается полностью, затем образовавшаяся пре-мРНК подвергается процессингу: участки РНК, транскрибируемые с интронов, вырезаются, а участки РНК, синтезированные на экзонах, сшиваются. В большинстве случаев с одного и того же гена синтезируются белки с частично разными последовательностями аминокислот. Это так называемый альтернативный сплайсинг. У человека альтернативно экспрессируется около 60% генов (International Human Genome, 2004). У дрозофилы детерминация пола происходит в результате взаимодействия между собой серии генов, при этом события альтернативного сплайсинга определяют формирование мужских либо женских признаков. Так, в результате альтернативного сплайсинга гена *doublesex* (*dsx*), у каждого пола образуется свой набор белков: белковые продукты, свойственные мужским особям, блокируют дифференцировку по женскому типу, а «женские» белки, в свою очередь, подавляют экспрессию «мужских» генов (Lynch, Maniatis, 1996). У человека ген кальцитонина располагается в 11-

й хромосоме и состоит из 6 экзонов. В результате различного сплайсинга экзонных последовательностей образуются две альтернативные мРНК. Одна отвечает за кальцитонин щитовидной железы и включает экзоны 1–5. Вторая мРНК обуславливает синтез полипептида, являющегося предшественником CGRP (calcitonin gene-related peptide) и состоящего из экзонов 1–3, 5 и 6. (Rosenfeld et al., 1981).

Сплайсинг является, как правило, внутримолекулярной реакцией. Однако некоторым организмам (трипаносомы, нематоды) свойственен транс-сплайсинг (Nilsen, 1990). Известен пример генетического кодирования единой полипептидной цепи глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы человека двумя генами, находящимися в разных хромосомах (шестой и X-хромосоме). Два самостоятельных транскрипта объединяются (Kanno et al., 1989). Аналогичные особенности обнаружены и при синтезе ацетилтрансферазы. Функционально активный белок образуется в результате транс-сплайсинга двух мРНК, транскрибируемых с разных хромосом (Yang et al., 2004).

В некоторых случаях интроны могут функционировать как экзоны, а экзоны – как интроны. При этом в одном из вариантов некоторая последовательность воспринимается как интрон и удаляется, а в другом – остается в последовательности в виде экзона. Примером может быть альтернативный сплайсинг первичного транскрипта митохондриального гена цитохрома b у пекарских дрожжей: в одном варианте сплайсинга вырезаются все интроны, а в результате сшивания шести экзонов образуется мРНК цитохрома b, в другом варианте образуется мРНК, включающая экзоны 1 и 2 и рамку считывания второго интрона, кодирующая белок матуразу, необходимый для сплайсинга, протекающего по первому варианту.

Некоторые эукариотические гены организованы в кластеры, но у них отсутствуют общие регуляторные участки, как в оперонах прокариот. К ним относятся, например, гены α - и β -цепей гемоглобина HbA (Hardison, 1998). Однако во многих случаях родственные гены расположены в разных хромосомах, например, ген лактатдегидрогеназы LDH A – на хромосоме 11, а ген LDH B – на хромосоме 12.

Наряду с функциональными генами у эукариот есть псевдогены, которые, как правило, возникают путем потери активности в результате мутаций, нарушающих одну (или несколько) стадий экспрессии гена. Нарушения могут затрагивать сигналы инициации транскрипции, сплайсинг в местах соединения интронов и экзонов или провоцировать преждевременную терминацию трансляции. При этом белок, если и образуется, является дефектным, не функциональным. Один из вариантов псевдогенов – так называемые процессированные псевдогены. Они могут возникать путем вставки в случайное место генома ДНК-копии, полученной с мРНК (Hirotsume et al., 2003).

Существуют и еще варианты необычной структуры гена. Например, в гене *F8C* (восьмого фактора свертывания крови) человека, расположенного в длинном плече X-хромосомы (Xq28) локализованы два дополнительных гена (феномен «гена в гене») (Levinson et al., 1990). Один из этих генов (*F8A*) полностью расположен в интроне 22, ориентирован в противоположном направлении и сам при этом не содержит интронов. Первый экзон другого гена *F8B* также расположен в интроне 22, а следующие его области распределены до экзона 23–26; транскрибируется таким же образом, что и ген *F8C* (5'–3'). Оба гена экспрессируются во всех тканях (Freije, Schlessinger, 1992). Интрон 22 оказался необычным и в том отношении, что содержит CpG-островки (неметилированные CpG-динуклеотиды) на расстоянии около 10 кб от экзона 22 – предположительное место локализации бинаправленного промотора для генов *F8A* и *F8B* (Lakich et al., 1993).

Этот феномен («ген внутри гена») показан, в частности, и для бактериофага ϕ X174, у которого обнаружены частично перекрывающиеся кодирующие последовательности (Barrell et al., 1976). Более того, у некоторых бактерий одна из цепей дуплекса ДНК содержит два перекрывающихся гена, а комплементарный им участок второй цепи образует третий ген. Следовательно, обе цепи значимы и несут информацию, соответствующую трем генам. В этом случае такая сверхкомпактная организация перекрывающихся генов связана с наличием в геноме инсерционной последовательности IS5-элемента. Этот мобильный элемент может обуславливать, кроме того, и устойчивость к некоторым патогенам (Nielsen et al., 2014). Таким образом, за счет существования разных рамок считывания, перекрывания транскрипции, существования различных промоторов – ген не может однозначно считаться единицей функции.

Именно из-за сложности организации в современной генетической литературе нет общепринятого определения термина «ген». В настоящее время ген можно определить как участок молекулы ДНК (реже РНК), определяющий последовательность полипептидной цепи или одной молекулы РНК.

Теоретическое осмысление показанных закономерностей структуры гена, особенностей его регуляции привело к пониманию того, что все происходящие в организме процессы (биохимические, физиологические и др.) осуществляются за счет координированной экспрессии различных групп генов. Соответственно любой отдельный фенотипический признак является продуктом функционирования определенной генной сети. Понятие генных сетей было введено сравнительно недавно, и под генной сетью понимается совокупность координированно экспрессирующихся генов, их белковых продуктов и взаимосвязей между ними. Важным моментом в функционировании генной сети является ее связь с внешней средой, в том числе и с другими генными сетями (Колчанов и др., 2013).

В настоящее время в мире существует несколько баз данных, описывающих различные аспекты организации генных сетей про- и эукариот. Например, CSNDB (Cell Signaling Networks Database) (Igarashi, Kaminuma, 1997) содержит информацию о путях передачи сигналов в клетках человека. Создаются базы данных по взаимодействию генов, контролирующих клеточный цикл у человека и дрожжей, ранние этапы развития у дрозофилы.

Великий ученый, физик-теоретик, лауреат Нобелевской премии Вернер Гейзенберг говорил: «Мы можем понять что-то в природе, только если мы размышляем о ней...» (Гейзенберг, 1989). Скоординированная и кропотливая работа ученых, работающих в разных научных направлениях, позволит усовершенствовать теорию гена, разобраться в сложнейших процессах жизнедеятельности организмов, механизмах адаптации и онтогенеза и обеспечит возможность конструирования искусственных молекулярно-генетических систем с заданными свойствами.

Список литературы

- Биологический энциклопедический словарь / Гл. ред. М.С.Гиляров. – М.: Сов. Энциклопедия, 1986. – 864с. /Biologicheskii entsiklopedicheskiy slovar' / Gl. red. M.S.Gilyarov. – M.: Sov. Entsiklopediya, 1986. – 864s./
- Гейзенберг В. Физика и философия. Часть и целое. – Москва: Наука, 1989. – 400с. /Geizenberg V. Fizika i filosofiya. Chast' i tseloye. – Moskva: Nauka, 1989. – 400s./
- Иогансен В. О наследовании в популяциях и чистых линиях. – М.: Сельхозгиз, 1935. – 57с. /Iogansen V. O nasledovanii v populyatsiyakh i chistyykh liniyakh. – M.: Sel'khozgiz, 1935. – 57s./
- Колчанов Н.А., Игнатъева Е.В., Подколотная О.А. и др. Генные сети // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2013. – Т.17, №4/2. – С. 833–850. /Kolchanov N.A., Ignat'yeva Ye.V., Podkolodnaya O.A. i dr. Gennye seti // Vavilovskiy zhurnal genetiki i seleksii. – 2013. – T.17, №4/2. – S.833–850./
- Льюин Б. Гены. – М.: БИНОМ: Лаборатория знаний, 2012. – 896с. /L'yuin B. Geny. – M.: BINOM: Laboratoriya znaniy, 2012. – 896s./
- Мендель Г. Опыты над растительными гибридами. – М.-Л.: Сельхозгиз, 1935. – 113с. /Mendel' G. Opyty nad rastitel'nymi gibridami. – M.-L.: Sel'khozgiz, 1935. – 113s./
- Серебровский А.С., Дубинин Н.П., Агол И.И. и др. Получение мутаций рентгеновскими лучами у *Drosophila melanogaster* // Журнал экспериментальной биологии. Сер.А. – 1928. – Т.4, вып. 3–4. – С. 61–180. /Serebrovskiy A.S., Dubinin N.P., Agol I.I. i dr. Polucheniye mutatsiy rentgenovskimi luchami u *Drosophila melanogaster* // Zhurnal eksperimental'noy biologii. Ser.A. – 1928. – T.4, vyp. 3–4. – S. 61–180./
- Тузова Р.В., Ковалев Н.А. Молекулярно-генетические механизмы эволюции органического мира. Генетическая и клеточная инженерия. – Минск: Беларус. Навука, 2010. – 395с. /Tuzova R.V., Kovalyov N.A. Molekulyarno-geneticheskiye mekhanizmy evolyutsii organicheskogo mira. Geneticheskaya i kletchnaya inzheneriya. – Minsk: Belarus. Navuka, 2010. – 395s./
- Barrell B.G., Air G.M., Hutchison C.A. Overlapping genes in bacteriophage phiX174 // Nature. – 1976. – Vol.264, №5581. – P. 34–41.
- Beadle G.W., Tatum E.L. Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora* // PNAS. – 1941. – Vol.27, №11. – P. 499–506.
- Belfort M., Roberts R.J. Homing endonucleases keeping the house in order // Nucleic Acids Res. – 1997. – Vol.25. – P. 3379–3388.
- Benzer S. On the topography of the genetic fine structure // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1961. – Vol.47, №3. – P. 403–415.
- Chamberlain J.S., Pearlman J.A., Muzny D.M. et al. Expression of the murine Duchenne muscular dystrophy gene in muscle and brain // Science. – 1988. – Vol.239. – P. 1416–1418.
- Crick F. Central dogma of molecular biology // Nature. – 1970. – Vol. 227, №5258. – P. 561–563.
- Duetsch M., Long M. Intron-exon structure of eukaryotic model organisms // Nucl. Acids Res. – 1999. – №27. – P. 3219–3228.
- Igarashi T., Kaminuma T. Development of a cell signaling Network Database // Pac. Symp. Biocomput. – 1997. – P. 187–197.

- IHGSC. Finishing the euchromatic sequence of the human genome // *Nature*. – 2004. – Vol.43. – P. 931–945.
- Freije D., Schlessinger D. A 1.6-Mb contig of yeast artificial chromosomes around the human factor VIII gene reveals three regions homologous to probes for the DXS115 locus and two for the DXYS64 locus // *Am. J. Hum. Genet.* – 1992. – Vol.51. – P. 66–80.
- Green M.M., Green K.C. A cytogenetic analysis of the lozenge pseudoalleles in *Drosophila melanogaster* // *Genet. Res.* – 1956. – Vol.1. – P. 452–461.
- Hardison R.C. Evolution of hemoglobin and its genes // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2012. – Vol.2. – a011627.
- Hardison R. Hemoglobins from bacteria to man evolution of different patterns of gene expression // *J. Exp. Boil.* – 1998. – Vol.201. – P. 1099–1117.
- Hirotsune S., Yoshida N., Chen A. et al. An expressed pseudogene regulates the messenger-RNA stability of its homologous coding gene // *Nature*. – 2003. – Vol.423, №6935. – P. 91–96.
- International Human Genome sequencing consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome // *Science*. – 2004. – Vol.291. – P. 1304–1350.
- Kanno H., Huang I.-Y., Kan Y.W. et al. Two structural genes on different chromosomes are required for encoding the major subunit of human red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase // *Cell*. – 1989. – Vol.58. – P. 595–606.
- Koenig M., Hoffman E.P., Bertelson C.J. et al. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals // *Cell*. – 1987. – Vol.50, №3. – P. 509–517.
- Lakich D., Kazazian H.H., Antonarakis S.E. et al. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A // *Nature Genet.* – 1993. – Vol.5. – P. 236–241.
- Lambowitz A.M., Zimmerly S. Mobile group II introns // *Annu. Rev. Genet.* – 2004. – Vol.38. – P. 1–35.
- Levinson B., Kenwrick S., Lakich D. et al. A transcribed gene in an intron of the human factor VIII gene // *Genomics*. – 1990. – Vol.7. – P. 1–11.
- Lidov H.G., Selig S., Kunkel L.M. Dpl40: a novel 140 kDa CNS transcript from the dystrophin locus // *Hum. Mol. Genet.* – 1995. – Vol.3. – P. 329–235.
- Lynch K.W., Maniatis T. Assembly of specific SR protein complexes on distinct regulatory elements of the *Drosophila* doublesex splicing enhancer // *Genes Dev.* – 1996. – Vol.10, №16. – P. 2089–2101.
- Maki H. Origins of spontaneous mutations specificity and directionality of base-substitution, frameshift, and sequence-substitution mutageneses // *Annu. Rev. Genet.* – 2002. – Vol.36. – P. 279–303.
- Nielsen L.E., Snestrud E.C., Onmus-Leone F. et al. IS5 element integration, a novel mechanism for rapid in vivo emergence of tigecycline nonsusceptibility in *Klebsiella pneumonia* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – Vol.58, №10. – P. 6151–6156.
- Nilsen T. Trans-splicing of nematode pre-mRNA // *Annu. Rev. Immunol.* – 1990. – Vol.47. – P. 413–440.
- Nudel U., Zuk D., Einat P. et al. Duchenne muscular dystrophy gene product is not identical in muscle and brain // *Nature*. – 1989. – Vol.337. – P. 76–78.
- Roberts R.G. Dystrophins and dystrobrevins // *Genome Biology*. – 2001. – Vol.2, №4. – P. 1–7.
- Rosenfeld M.G., Amara S.G., Roos B.A. et al. Altered expression of the calcitonin gene associated with RNA polymorphism // *Nature*. – 1981. – Vol.290, №5801. – P. 63–65.
- Yang L., Lee O., Chen J. et al. Human acyl-coenzyme A: Cholesterol acyltransferase 1 (acat1) sequences located in two different chromosomes (7 and 1) are required to produce a novel ACAT1 isoenzyme with additional sequence at the N terminus // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol.279, №44. – P. 46253–46262.
- Yanofsky C., Drapeau G.R., Guest J.R. et al. The complete amino acid sequence of the tryptophan synthetase A protein (α subunit) and its collinear relationship with the genetic map of the A gene // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1967. – Vol.57. – P. 296–298.

Представлено: П.Ю.Монтвід / Presented by: P.Yu.Montvid

Рецензент: Н.Є.Волкова / Reviewer: N.Ye.Volkova

Подано до редакції / Received: 15.10.2014