

УДК 575

ПРОБЛЕМА ИЗМЕНЧИВОСТИ. ФЕНОМЕНОЛОГИЯ И МЕХАНИЗМЫ

© 2013 г. С.Г. Инге-Вечтомов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургский государственный университет;
С.-Петербургский филиал Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН,
С.-Петербург, Россия, e-mail: ingevechtomov@gmail.com

Поступила в редакцию 13 мая 2013 г. Принята к публикации 1 ноября 2013 г.

Правильно назвать значит правильно понять.
Конфуций, VI–V в. до н. э.

ВВЕДЕНИЕ

В одном обзоре невозможно рассмотреть все аспекты изменчивости: соотношение наследственной и ненаследственной изменчивости, спонтанной и индуцированной, изменчивости в экосистемах, качественные и количественные закономерности изменчивости, значение разных типов изменчивости в эволюции и т. д. Мы сосредоточимся преимущественно на первом аспекте – соотношении наследственной и ненаследственной изменчивости с неизбежными экскурсами в сопредельные области.

«Генетика есть физиология наследственности и изменчивости» (Бэтсон, 1906. Цит. по: Гайсинович, 1988). Это определение характеризует предмет настоящего обзора и значение исследования изменчивости как основы генетики. В то же время напомним высказывание К.А. Тимирязева: «Общая теория наследственности представляется мне столь же мало возможной, столь же мало нужной, как общая теория изменчивости» (Тимирязев, 1890. Цит. по: Гайсинович, 1988). Очевидно, что Климентий Аркадьевич был не прав, во-первых, поскольку через десять лет, когда были переоткрыты законы Менделя, были заложены основы именно общей теории наследственности. По-видимому, он был не прав и, во-вторых, хотя следует признать, что **общая теория биологической изменчивости**

отсутствует и в наше время. Этот момент и определяет содержание данного обзора.

Попробуем дать определение изменчивости. Примем, что изменчивость есть свойство любой исследуемой совокупности однородных сущностей (в частности биологических объектов), описывающее их разнообразие как объективное явление. В первом приближении можно предположить, что изменчивость, наблюдаемая на данном уровне организации (материи), есть результат комбинаторики элементов разнообразия предшествующего, более низкого (предыдущего) уровня организации. Классический пример – изменчивость (разнообразие) химических элементов есть результат комбинаторики элементарных частиц, воплощенных в Периодической системе элементов Д.И. Менделеева. Этот пример относится к системе так называемых нормальных (парадигмальных) наук (Кун, 1977).

Подобный подход затруднен в биологии как преимущественно допарадигмальной науке и генетике (скорее, парадигмальной дисциплине), поскольку он сталкивается с трудностями, определяемыми многоуровневостью организации биологических систем. Механизмы биологических явлений преимущественно, если не исключительно, – молекулярные, в то время как феноменология воплощается на клеточном и организменном уровнях. Осознание этого факта

определяет особенности современного этапа в исследовании изменчивости как неотъемлемого свойства живых систем, их функционирования и эволюции.

КЛАССИФИКАЦИЯ ИЗМЕНЧИВОСТИ

Общепринятая классификация изменчивости представлена на рис. 1 (Инге-Вечтомов, 2010). В основе классификации лежит разделение изменчивости на наследственную и ненаследственную, или модификационную. Это разделение восходит к дарвиновскому рассмотрению неопределенной (наследственной?) и определенной (модификационной?) изменчивости.

При этом мы обычно подразумеваем, что наследственная изменчивость (прежде всего, мутационная) неопределенна, поскольку она воплощается в разнонаправленных по проявлению вариантах спонтанных или индуцированных внешними воздействиями изменений. При этом рассматривают неопределенность в отношении реакции на факторы внешней среды, что ярче всего воплощают мутации, адаптивную ценность которых не определяют индуцирующие их внешние воздействия. К проблеме определения понятия «мутация» мы вернемся в дальнейшем.

Наследственную изменчивость принято подразделять на мутационную и комбинативную. При этом мутационная изменчивость подразумевает возникновение некоторых новых наследуемых вариантов. Поначалу в мутационной теории Г. де Фриза речь шла о чисто фенотипических характеристиках возникающих мутантов. Напомним, что тогда (1901 г.) еще не было ни понятия «ген», ни хромосомной теории наследственности. Несколько десятилетий потребовалось для превращения «мутационной

теории» (происхождения видов!) в «теорию мутационного процесса» (почувствуйте разницу!). Мутации принято подразделять на генные, хромосомные и геномные.

Комбинативную изменчивость связывают с перераспределением негомологичных хромосом, перераспределением хромосомных и нехромосомных генов, что происходит преимущественно в мейозе, а также и в митозе при парасексуальном процессе, и с кроссинговером, т. е. рекомбинацией участков гомологичных хромосом.

Принято особо выделять онтогенетическую изменчивость, объединяющую явления, в основе которых лежит регуляция экспрессии генетической информации, происходящая (регуляция) на всех уровнях организации и экспрессии генетического материала. Таким образом, **онтогенетическая изменчивость имеет черты, общие с модификационной изменчивостью**. Сюда же относят и явления дифференцировки, связанные с перестройками генетического материала, например, с образованием антител и вариациями иммуноглобулинов. Это роднит онтогенетическую изменчивость с наследственной.

Наконец, еще один тип изменчивости (и наследственности) – эпигенетическая, которая стала предметом интенсивного исследования в последние десятилетия (см.: Эпигенетика, 2010, 2012). **Эпигенетическую изменчивость связывают с наследуемыми в ряду клеточных (а иногда и половых) поколений вариациями в экспрессии генетической информации, но не затрагивающими первичную структуру генетического материала**.

Развитие молекулярной генетики, преимущественно с середины XX в., основанное на тенденциях здорового редуccionизма, и проникновение в механизмы генетических процессов выявило серьезные противоречия в



Рис. 1. Классификация изменчивости.

принятой классификации изменчивости. Это поставило под сомнение адекватность наших представлений об изменчивости и предвещает смену парадигмы в этой области генетики. Рассмотрим некоторые очевидные противоречия, возникающие на пути к разработке общей теории изменчивости.

МОДИФИКАЦИИ

Модификации принято связывать с адаптивными (и ненаследуемыми) изменениями организмов, адекватными внешним воздействиям. Отсюда и связь понятий «модификации» и «определенная изменчивость». Адаптивная реакция организма на изменяющуюся среду обитания основана на разнообразных механизмах регуляции экспрессии генетической информации на разных уровнях организации генетического материала и экспрессии генов.

В наши дни представления о модификациях как исключительно адаптивных изменениях не выдерживают критики. Напомним возникновение морфозов, которые достигают у дрозофилы огромной частоты при воздействии некоторых химических веществ на определенные стадии развития (Рапопорт, 1939). Морфозы не наследуются. В этом отношении они соответствуют принятому определению модификаций. В то же время они не представляют собой адекватной, или адаптивной, реакции на применяемое воздействие.

Модификации могут проявляться и независимо от внешних воздействий. Впервые это показал Б.Л. Астауров (1927) на примере

спонтанной (автономной, по Астаурову) изменчивости проявления мутации *tetraptera* у дрозофилы (рис. 2), имевшей неполную пенетрантность и варьирующую экспрессивность.

Сопоставляя частоты «уродов», имеющих лишнее правое и лишнее левое крыло, с частотой симметричных аномалий, Б.Л. Астауров пришел к выводу о том, что мутантный ген имеет естественное неустойчивое проявление, реализующееся независимо на левой и правой сторонах тела дрозофилы. Это, несомненно, модификационные изменения, никак не связанные с адаптивной реакцией организма. Более того, речь шла фактически о спонтанной неоднозначности в экспрессии гена (как мы сказали бы сейчас) или о спонтанной модификационной изменчивости по аналогии со спонтанным мутационным процессом. В наши дни такие представления проникли даже в научно-популярные публикации, увы, без ссылки на Б.Л. Астаурова (см., например, Уэннер, 2008).

Особо следует отметить, что к модификационным изменениям (по общепринятому их определению) может приводить и фенотипическое проявление первичных изменений генетического материала (см. далее) до их устранения системами репарации (Степченкова и др., 2009). Таким образом, оказывается, что в основе мутаций и некоторых модификаций могут лежать общие механизмы. Это важно понимать при исследовании и дифференциации врожденных и наследственных аномалий, в частности у человека.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Обратимся к мутациям. Прежде всего, настораживает отсутствие общепринятого определения мутации. Рискну предложить еще одно определение мутации, не претендующее на истину в последней инстанции.

Мутация – наследуемое изменение генетического материала, не сводимое к характеристикам генетического материала (генотипа) родителей.

Это определение не включает попытки отмежеваться от понятия рекомбинации, что характерно для многих других определений и что представляется нам непродуктивным. Тем не менее предлагаемое определение однознач-

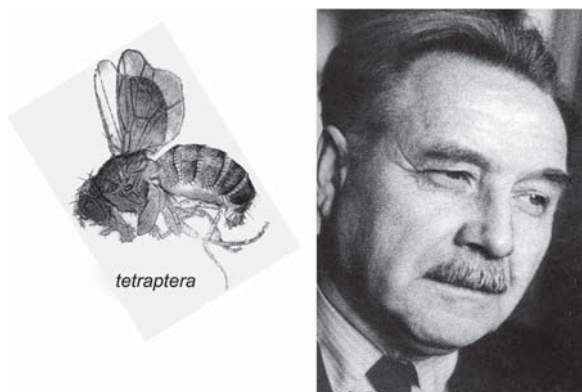


Рис. 2. Борис Львович Астауров (1904–1974) и исследованный им мутант *tetraptera* *D. melanogaster*.

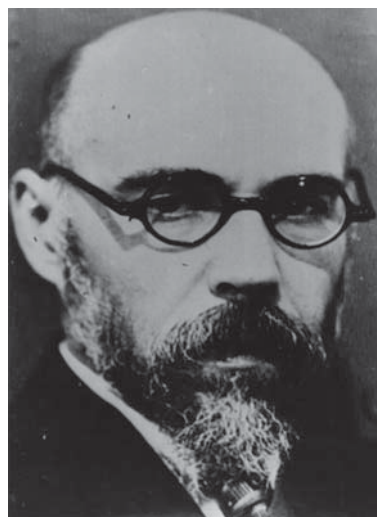
но отделяет мутации от рекомбинационных событий. Тогда словосочетание «транспозонный мутагенез» оказывается неприемлемым, поскольку внедрение транспозона куда бы то ни было есть по своему механизму событие рекомбинации и, строго говоря, к мутациям относиться не должно.

Если принять наше определение, то не выдерживает критики подразделение мутаций на генные, хромосомные и геномные. **Хромосомные мутации – тоже суть события преимущественно рекомбинационные**, как предположил А.С. Серебровский еще в 1929 г. (Serebrovsky, 1929). Ныне это представление стало общепринятым. При этом нужно помнить, что рекомбинация может быть как гомологичной, тогда это – кроссинговер, так и негомолгичной, тогда это приводит к перестройкам как внутри-, так и межхромосомным.

Мутации и хромосомные перестройки, разделяемые по их конечному результату, тем не менее, **имеют общие черты по механизму возникновения**.

Здесь вполне уместен еще один исторический экскурс в развитие теории мутационного процесса. Представления о первичных событиях, приводящих к мутациям, связаны, прежде всего, с именами Н.В. Тимофеева-Ресовского и М.Е. Лобашева.

В 1935 г. вышла знаменитая «зеленая тетрадь», или «работа трех мужчин», посвященная разработке **теории мишени** применительно к изучению мутационного процесса у дрозофилы



Александр Сергеевич Серебровский (1892–1948).

(Timofeeff-Ressovsky *et al.*, 1935), в которой мутацию гена (в действительности рецессивные, сцепленные с полом летали) рассматривали как одноактный переход гена из одного аллельного состояния в другое в результате попадания ионизирующей частицы или кванта энергии непосредственно в ген. Трудно преувеличить значение этой работы для всего последующего развития молекулярной биологии. Сложные биологические процессы были удачно упрощены для понимания физиков, что в результате привлекло многих из них в биологию (см. Шредингер, 1972; Welch, 1995).

Параллельно в Ленинградском университете М.Е. Лобашев развивал свою **физиологическую гипотезу** мутационного процесса (Лоба-



Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский и Михаил Ефимович Лобашев (1960-е гг. Фото В.Д. Симоненко).

шев, 1947), согласно которой любое мутагенное воздействие сначала приводит к повреждению клетки и генетического материала. Эти первичные повреждения устраняют системы репарации. **Мутация – результат нетождественной репарации.** Не вдаваясь в детали и опуская исторические этапы их уточнения, отметим только, что прав оказался именно Лобашев, как стало очевидным к концу 60-х гг. прошлого века. К этому времени стали общепринятыми представления о ДНК как генетическом материале, а становление **мутаций стали связывать с процессами репарации, происходящей как в ходе репликации, так и при рекомбинации молекул ДНК.**

Изучение репарации ДНК, несущей первичные повреждения, продолжает активно развиваться и в наши дни, и количество фактов, получаемых при изучении различных молекулярных механизмов репарации, порой отстает от теоретических обобщений. Поэтому оставим эту область для самостоятельной лекции и попробуем представить только некоторую обобщенную схему судьбы первичных повреждений (модификаций первичной структуры ДНК, одностранных и двустранных разрывов) и их взаимопревращений в процессе репарации генетического материала (рис. 3).

При этом отметим, что разрывы ДНК лежат непосредственно как в основе генных мутаций, так и хромосомных перестроек, когда репарация происходит путем негомологичной рекомбинации. Этому способствует неслучайное пространственное расположение хромосом в интерфазном ядре, при котором контактируют участки негомологичных хромосом (например, см. рис. 4).

Итак, мутации генов и так называемые «хромосомные мутации» – существенно разные события, хотя и имеющие общие этапы в процессе возникновения.

Совсем иначе обстоит дело с так называемыми «геномными мутациями», приводящими к анеуплоидии и полиплоидии. В основе их возникновения лежат нарушения функций белковых элементов цитоскелета, взаимодействия нитей веретена с центромерами, в результате чего происходят потери или нерасхождение отдельных хромосом или целых геномов. Строго говоря, это – **модификационные (т. е. ненаследуемые) изменения белков, которые тем не менее влекут за собой наследственные изменения генома.**

Этот парадоксальный вывод следует учитывать, рассуждая о современном блочном принципе в теории молекулярной эволюции, в основу



Рис. 3. Судьба первичных повреждений ДНК.

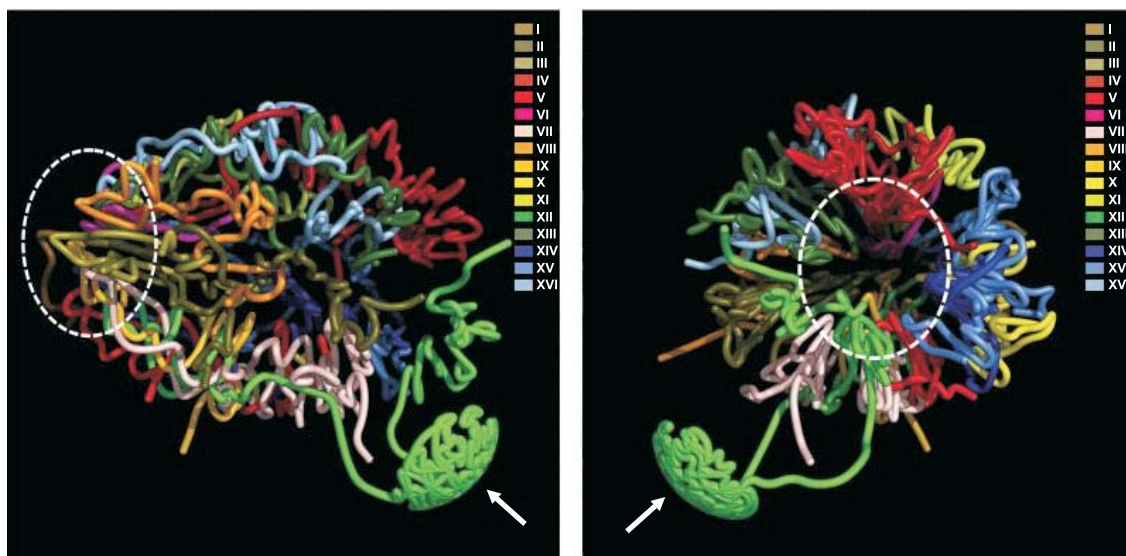


Рис. 4. Пространственная модель интерфазного генома дрожжей *S. cerevisiae*.

Каждая из 16 хромосом окрашена своим цветом (Zhijun Duan *et al.*, 2010. P. 363–367).

которого ставятся события дупликации генов, часто путем полиплоидизации с последующей их дивергенцией. Получается, что мы недооцениваем роль модификаций в эволюции.

При этом следует напомнить, что полиплоидия может возникать и в результате гибридизации, что уж никак к мутациям не относится.

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Согласно распространенной классификации **онтогенетическая изменчивость** занимает **промежуточное положение между наследственной и модификационной**. Как уже упоминалось, это и регуляция действия генов (о многочисленных механизмах которой следует рассказывать отдельно), и перестройки генетического материала, как в случае дифференцировки лимфоцитов. В последнем случае можно сказать, что ген для конкретной цепи иммуноглобулина не существует в половых клетках млекопитающих, а формируется в онтогенезе путем направленной сборки «заготовок» и последующего сайт-направленного мутагенеза в участках, кодирующих вариабельные фрагменты полипептидных цепей (рис. 5, 6).

Можно полагать, что более специфично с **онтогенезом связана эпигенетическая изменчивость**, при которой происходят некоторые изме-

нения, обычно **не затрагивающие первичную структуру ДНК**, но, тем не менее, устойчиво наследуемые в ряду клеточных делений. Эти изменения лежат в основе процессов детерминации (и трансдетерминации) и последующей дифференцировки стволовых клеток.

То, что эпигенетическое наследование должно быть связано с регуляторным состоянием гена, устойчиво передаваемым при клеточных делениях, впервые предположил в 1949 г. М. Дельбрюк (по: Jablonka, Lamb, 1995). В 1975 г. Р.Н. Чураев и В.А. Ратнер сформулировали **теорию эпигена** (Чураев, Ратнер, 1975; Чураев, 2005), объясняющую, каким образом то или другое из двух альтернативно регулируемых состояний может устойчиво наследоваться при взаимодействии двух взаимно репрес-

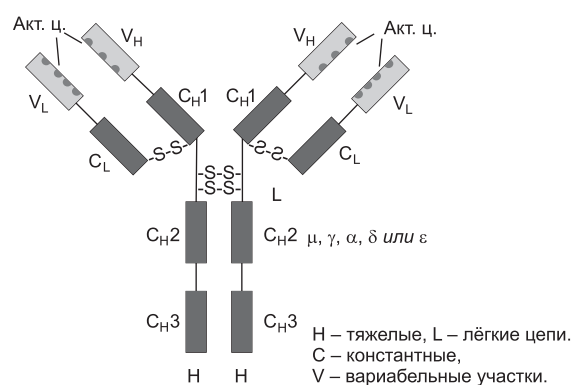


Рис. 5. Цепи иммуноглобулинов.

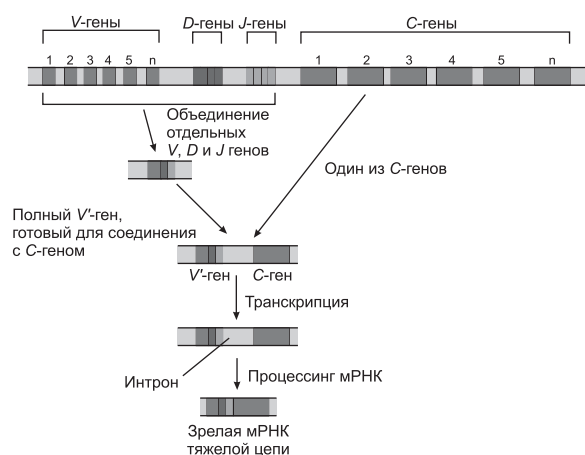


Рис. 6. Объединение участков генома, кодирующих тяжелую цепь иммуноглобулина (по: (Жимулев, 2002)).

Отобранные D- и J-сегменты перемещаются из различных районов хромосомы и формируют переменный ген, который соединяется с одним из константных C-генов. Интрон между переменной и константной последовательностями удаляется из РНК-транскрипта, в результате чего образуется молекула мРНК.

сирующихся оперонов (рис. 7). На рубеже веков эта теория получила блестящее экспериментальное подтверждение, когда эпиген, сконструированный методами генной инженерии, работал в клетках *E. coli* в полном соответствии с теорией (Tchuraev *et al.*, 2000).

Чураев и Ратнер «подглядели» свою модель эпигена в онтогенезе бактериофага λ . В то же время организация генетического материала эукариот отличается от таковой прокариот и их вирусов. У них нет оперонов, подобных бакте-

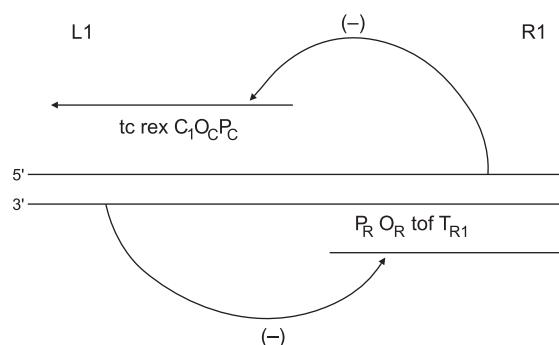


Рис. 7. Модель эпигена Р.Н. Чураева и В.А. Ратнера, 1975 (Чураев, 2005. С. 99–122).

Двухкомпонентный эпиген λ -фага. Белковые продукты цистронов C₁ и tof являются репрессорами для оперонов R1 и L1 соответственно. P_CO_C, P_RO_R – промотор-оперативные зоны оперонов L1 и R2, t_C t_{R1} – терминаторы транскрипции этих оперонов.

риальным единицам транскрипции и регуляции, включающим несколько генов. Регуляция экспрессии отдельных генов осуществляется на уровне хроматина, состоящего из ДНК и белков-гистонов. Идея активации и репрессии генов через модификации ДНК и гистонов хроматина, в первую очередь метилирования ДНК и ацетилирования, фосфорилирования и др. модификаций гистонов, стала основным предметом изучения исследователей эпигенетических механизмов. **Особое значение придают модификациям гистонов** через присоединение (или отщепление) как низкомолекулярных лигандов, так и убиквитин-подобных пептидов (Kouzaridis, Berger, 2007), как это частично суммировано в табл. 1.

Таблица 1

Типы ковалентной посттрансляционной модификации гистонов и их последствия (Kouzaridis, Berger, 2007, 2010)

Тип модификации	Влияние на транскрипцию	Гистоны (модифицируемый аминокислотный остаток)
1		
Ацетилирование	Активация	H3 (K9, K14, K18, K56) H4 (K5, K8, K12, K16); H2A? H2B (K6, K7, K16, K17)
Фосфорилирование	Активация	H3 (S10)
Метилирование	Активация Репрессия	H3 (K4, K36, K79) H3 (K9, K27); H4 (K20)
2		
Убиквитинирование	Активация Репрессия	H2B (K123) H2A (K119)
Сумоилирование	Репрессия	H2A (K126), H2B (K6, K7, K16, K17) H3 (?); H4 (K5, K8, K12, K16)

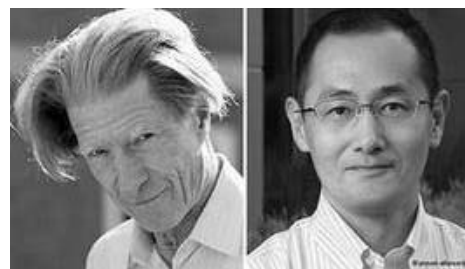
Эти подходы блестяще воплотились в открытии Ш. Яманаки, показавшего, что **соматические клетки могут быть превращены в не дифференцированные стволовые клетки** путем трансформации их всего четырьмя транскрипционными и регуляторными факторами (Takachashi, Yamanaka, 2006), получившего в 2012 г. Нобелевскую премию за это открытие (вместе с Дж. Гёрдоном). В дальнейшем такие клетки могут быть искусственно дифференцированы в клетки различных тканей и органов, что открывает огромные перспективы для выращивания индивидуальных «запасных частей» в замещающей терапии различных заболеваний человека.

Гены, достаточные для трансформации фибробластов в плюрипотентные (стволовые) клетки (iPS) (Takachashi, Yamanaka, 2006)

Oct3/4 – транскрипционный фактор
Sox2 – транскрипционный фактор
c-Myc – транскрипционный фактор
Klf4 – белок, контролирующий движение по микротрубочкам

Еще раньше было оценено по достоинству открытие **интерференции РНК как механизма, вовлеченного в регуляцию экспрессии генетической информации**. Это открытие сделали К. Мелло и А. Файр, показавшие роль небольших (около 20 нуклеотидов) молекул РНК в репрессии генов у *C. elegans* (Нобелевская премия 2006 г.). Не говоря уже о большом теоретическом значении этого открытия, мы получили потенциальную возможность вмешиваться в течение некоторых наследственных заболеваний путем выключения генов, обуславливающих патологические эффекты, а также возможность маркирования генов без использования мутаций.

В то же время успехи той области, которую мы называем эпигенетикой, и, соответственно, касательно эпигенетической изменчивости следует принимать с осторожностью. Стоит ли употреблять понятие «эпимутация», если и в определении, что такое «мутация», до сих пор нет общего мнения. Само понятие эпигенетической наследственности (и изменчивости) не



Дж. Гёрдон

Ш. Яманака

Лауреаты Нобелевской премии 2012 г. за открытие индуцированных плюрипотентных стволовых клеток.

К. Мелло
(1960)А. Файр
(1959)

Лауреаты Нобелевской премии 2006 г. по физиологии и медицине за открытие интерференции РНК.

достаточно строго определено и включает в себя весьма разнородные явления. Эпигенетика отнюдь не сводится к модификации хроматина (ДНК и гистонов). **Пространственную организацию ядра также рассматривают как «механизм эпигенетической регуляции»** (Эпигенетика, 2012), хотя само словосочетание «эпигенетическая регуляция» по сути является тавтологией, как мы старались показать ранее. Нет необходимости останавливаться на этом подробнее, поскольку проблемы эпигенетики будут рассмотрены в статье Б.Ф. Ванюшина в данном номере журнала.

БЕЛКОВАЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ИЗМЕНЧИВОСТЬ

Еще одна область, несомненно, перекрывающаяся с эпигенетикой, – это **исследование белковой наследственности и изменчивости** (Эпигенетика, 2012). Открытие явления белковой наследственности связано с изучением инфекционных нейродегенеративных заболеваний, в которых в качестве инфекционного

агента выступали прионы – агрегаты (амилоиды) клеточных белков:

Куру

Смертельная семейная бессонница (FFI)

Болезнь Гершмана-Штрасслера-Шайнкера (GSS)

Болезнь Кройцфельда-Якоба (CJD)

Бычья губчатая энцефалопатия («Коровье бешенство»)

Скрэпи (овцы, козы, олени)

Существует также несколько десятков амилоидозов неинфекционного типа. Среди них болезни: Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона и многое другое. Общие положения теории прионогенеза были разработаны для млекопитающих С. Прузинером (Нобелевская премия 1997 г.) (рис. 8) и доказаны вскоре для дрожжей, у которых также были обнаружены инфекционные белковые агрегаты, которые ранее были описаны как цитоплазматические наследственные факторы (например, Сох, 1965), а после разработки теории прионов были использованы для белковой трансформации дрожжей (Prusiner, 1994; Fink, 2005).

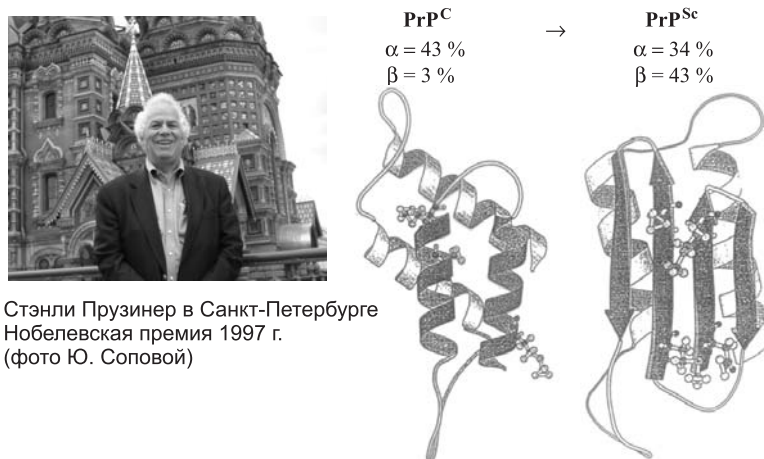
Как остроумно заметил Дж. Финк, история молекулярной генетики могла быть совсем иной, если бы белковая трансформация была открыта раньше, чем трансформация при помощи ДНК (Fink, 2005).

Возникновение амилоидов, в частности инфекционных амилоидов-прионов, **связано с перестройкой (модификацией) вторичной и третичной структур белка PrP^C** – одного

Инфекционный агент прионных заболеваний млекопитающих – белок **PrP (Prion Protein)**
proteinecious infection = pro-in → prion

из нормальных белков нервной системы млекопитающих, функция которого не до конца выяснена. Этот белок обогащается β -слоями, что превращает его в прионогенный белок PrP^{Sc} (Sc – от Scrapy) (см. выше и рис. 8). Последний агрегирует с вновь синтезируемыми гомологичными молекулами, изменяя их пространственную укладку «по своему образу и подобию», т. е. выступает в роли **пространственной, или конформационной, матрицы**. Таким образом происходит рост линейного агрегата, от которого периодически отщепляются фрагменты (не менее 15 белковых субъединиц), обладающие инфекционной природой: попадая в здоровый ранее организм, они служат своего рода центрами биологической кристаллизации, обеспечивая рост новых агрегатов. Существенно, что первичная структура белка при этом не изменяется, равно как и структура кодирующего его гена. Структура амилоидов изучена недостаточно, тем не менее, имеющиеся данные позволяют строить правдоподобные компьютерные модели, одна из которых представлена на рис. 9.

Если у млекопитающих известны прионы, предшественники которых кодирует один эволюционно консервативный ген *PRNP*, то у низших эукариот, прежде всего у **дрожжей-сахаромикетов**, описано уже более десятка **различных прионов** и кодирующих их струк-



Стэнли Прузинер в Санкт-Петербурге
Нобелевская премия 1997 г.
(фото Ю. Соповой)

Рис. 8. Прионизация белка PrP: превращение PrP^C → PrP^{Sc} (Prusiner, 1994. P. 4611–4614).

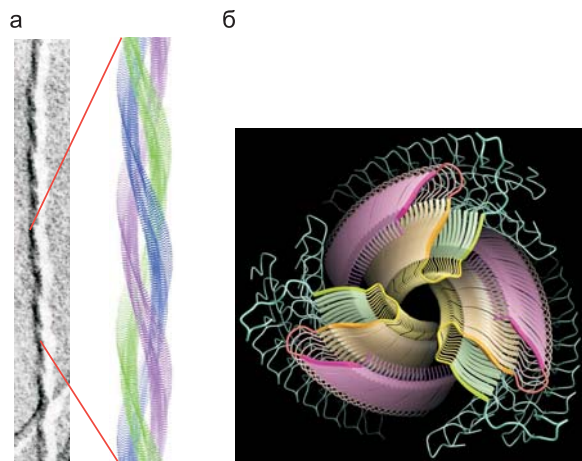


Рис. 9. Модель (параллельные суперскрученные β -слои) амилоидных фибрилл человеческого амилина (Kajava *et al.*, 2005. P. 247).

а – растянутая фибрилла, состоящая из трех цепочек агрегированных полипептидов; электронная фотография и ее реконструкция; б – компьютерная модель поперечного среза структуры, показанной слева.

турных генов. Генетический анализ определяет все эти прионы как нехромосомные наследственные факторы, локализуемые в цитоплазме или в ядре (Инге-Вечтомов и др. в кн. Эпигенетика, 2012). Следует также отметить, что прионизация белков и шире – образование амилоидных агрегатов вовсе не обязательно представляет собой патологический процесс. У разных организмов известен ряд адаптивных признаков, обусловленных амилоидными структурами (Там же).

Феномен белковой наследственности примечателен в двух отношениях в связи с обсуждаемой проблемой изменчивости.

1. Прионизация белка, представляющая собой модификацию его пространственной структуры, тем не менее, наследуется в митозе и в мейозе у низших эукариот, несмотря на то что первичная структура белка, как и структура кодирующего его гена, при этом не изменились.

2. Прионы представляют собой наследственные факторы у низших эукариот, но не у млекопитающих. У последних – это модификационное изменение, не наследуемое в мейозе.

Это лишний раз подчеркивает противоречивость принятой классификации изменчивости, по которой один и тот же механизм оказывается вовлеченным как в модификационную, так и наследственную изменчивость.

ИНФЕКЦИОННАЯ (СИМБИОТИЧЕСКАЯ) НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ ИЛИ МОДИФИКАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ?

Не меньше проблем возникает, когда мы обращаемся к области экологической генетики, в значительной степени определяющей современный эволюционный синтез. В этом случае само понятие признака требует рассмотрения взаимодействия организмов разных таксонов, составляющих единую экосистему. Достаточно напомнить сигма-вирус, определяющий чувствительность дрозофилы к углекислоте, способность к фиксации азота как результат взаимодействия почвенных бактерий и высших растений, целый веер признаков членистоногих, обусловленный эндосимбиотической бактерией *Wolbachia* и т. д. Эти примеры рассматривают часто как примеры симбиотической (инфекционной) наследственности, однако их можно рассматривать и как примеры модификационной изменчивости. Рассмотрение этой проблемы потребовало бы отдельной лекции по экологической генетике. Далее рассмотрим подробнее вопросы внутривидовой изменчивости.

МАТРИЧНЫЙ ПРИНЦИП И МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ

Представления о типах изменчивости и их механизмах развивались вместе с основными концепциями генетики.

Смена и преемственность
парадигмы в генетике

Менделизм + ядерная гипотеза



Хромосомная теория



ДНК как генетический материал



Матричный принцип



?

Объединение ядерной гипотезы и менделизма породило хромосомную теорию наследст-



Omnis molecula ex molecula

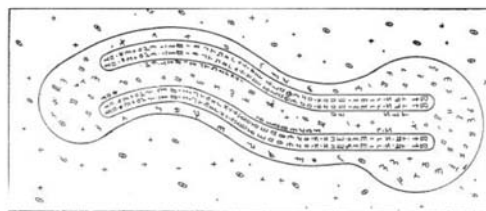


Рис. 10. Николай Константинович Кольцов (1872–1940) – провозвестник матричного принципа в биологии и предложенная им схема строения хромосомы, подразумевающая возможность ее матричного воспроизведения (из: (Н.К. Кольцов, 1928)).

венности. Последняя вместе с оргanelльной наследственностью была объединена в представлениях о ДНК как универсальном генетическом материале. Эта молекулярная парадигма воплотилась, в конце концов, в матричном принципе. Провозвестником его был Н.К. Кольцов, предложивший матричный принцип воспроизведения хромосом (рис. 10) (Кольцов, 1936).

Сегодня матричный принцип воплощает Центральная догма молекулярной биологии Ф. Крика (Crick, 1958, 1970). Эти представления, казалось бы, не совместимы с концепцией белковой (прионной) наследственности. В действительности матричный принцип охватывает и эту группу явлений. Можно представить себе

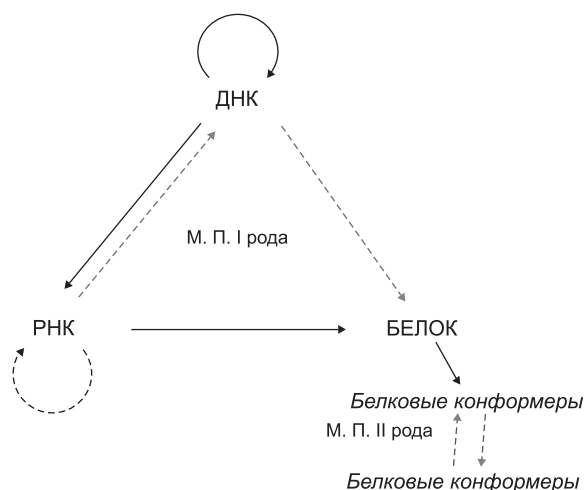


Рис. 11. Центральная догма молекулярной биологии (Crick, 1958, 1970. Р. 138–163) с дополнением как отражение матричного принципа.

М. П. – матричные процессы.

существование в клетке двух типов матриц и соответственно – двух типов матричных процессов (МП), а именно: МП I рода, когда линейные матрицы воспроизводят последовательность элементов матрицы, и МП II рода, когда мы имеем дело с пространственными, или конформационными, матрицами (рис. 11). В настоящее время известны пространственные матрицы только белковой природы.

Все МП I рода определенно обладают некоторыми общими свойствами. Не будем говорить о трех стадиях: инициации, элонгации (собственно копировании), терминации, что тривиально. Важнее то, что для них характерны еще два общих свойства (табл. 2):

– Первое свойство – поливариантность и связанная с ней неоднозначность, которую часто характеризуют как частоту ошибок матричного синтеза. Лучше говорить о неоднозначности, так как «ошибки» – слишком антропоморфно.

– Второе свойство – способность к репарации или коррекции. Лучше всего (но еще далеко не окончательно) исследована репарация при репликации. При этом рекомбинация возникает

Таблица 2

Характеристики,
общие для матричных процессов I рода

Этапы	Инициация Элонгация (копирование) Терминация
Свойства	Поливариантность (неоднозначность) Возможность коррекции (репарации)

как побочный результат коррекции (рекомбинационная репарация). Вспомните рис. 3. Хорошо известна рибосомная коррекция при трансляции. Слабее охарактеризована в этом отношении транскрипция.

Эти два свойства (неоднозначность и способность к коррекции) находятся в оптимальном балансе, отработанном в ходе эволюции, что и выражается в фиксируемом экспериментально уровне неоднозначности каждого МП I рода (табл. 3).

По-видимому, первым подошел к этой проблеме Н.И. Шапино в 1938 г., говоря о мутационном процессе как адаптивном признаке вида (Шапино, 1938). Сказанное справедливо для всех трех МП I рода. Их неоднозначность может быть регулируемой или канализированной в определенные клетки, участки генома или участки отдельного гена. Известны случаи регулируемой соматической мутабельности (мы приводили пример вариабельных участков иммуноглобулинов), известны примеры осмысления кодонов-нонсенсов в результате модификации оснований мРНК или закономерное прочтение таких кодонов как значащих при трансляции, так же, как и закономерное изменение (сдвиг) рамки считывания.

Насколько сказанное об общих свойствах МП I рода применимо к МП II рода, о которых мы знаем гораздо меньше? Свойство неоднозначности отмечено в процессе прионизации и воспроизведения белков-прионов (см., например: Bateman, Wickner, 2013). Так, прион дрожжей – фактор $[PSI^+]$ может существовать в нескольких вариантах, различающихся стабильностью и степенью инактивации фактора терминации трансляции, из которого он образуется. Известны разные клоны приона млекопитающих. Свойство коррекции применительно к МП II рода, скорее всего, следует связывать с активностью некоторых белков-шаперонов, ответственных за пространственную укладку полипептидных цепей. Первая попытка подобного или близкого по смыслу рассмотрения матричных процессов II рода была предпринята Ю. Черновым (Chernoff, 2001).

Все сказанное подталкивает нас к принятию «другой» классификации изменчивости, основанной на ее молекулярных механизмах (рис. 12). Неоднозначность репликации мы склонны связывать с наследственной, прежде всего

Таблица 3

Неоднозначность (частота «ошибок») матричных процессов I рода (по: Roy, Ibb, 2006)

Процесс	Уровень неоднозначности
Репликация ДНК	10^{-8} – 10^{-10}
Транскрипция ДНК	10^{-4}
Трансляция:	
Собственно трансляция мРНК	10^{-4}
Аминоацилирование тРНК	10^{-3} – 10^{-4}

мутационной, изменчивостью, а неоднозначность в экспрессии генетической информации (транскрипции и трансляции) связывать с модификационной изменчивостью.

БИОЛОГИЧЕСКИЙ «ПРИНЦИП НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ»

Оптимизм в отношении нашего понимания молекулярных механизмов изменчивости не должен быть чрезмерным. Представленная здесь схема сталкивается, прежде всего, с отсутствием однозначного соответствия между конкретными молекулярными механизмами и явлениями на фенотипическом (клеточном, организменном) уровне. Один и тот же механизм может быть ответственен за различные типы изменчивости согласно традиционной классификации. Самый простой пример – соматические мутации и рекомбинации у многоклеточных организмов – нельзя отнести к наследствен-

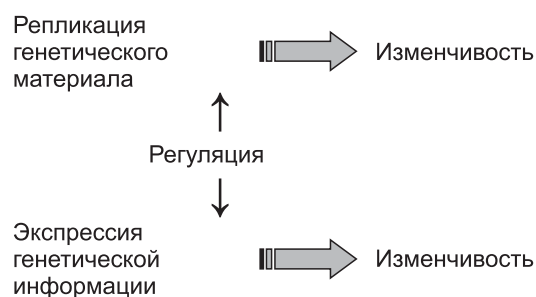


Рис. 12. Классификация типов изменчивости на молекулярном уровне, определяемая неоднозначностью репликации генетического материала и экспрессии генетической информации.

ной изменчивости в отсутствие вегетативного размножения. В то же время у одноклеточных этой проблемы чаще всего не существует. Уже упоминалось проявление первичных повреждений генетического материала до их устранения репарацией как модификационные изменения. Наконец, прионизация белков – пример наследственной изменчивости у низших эукариот, но в то же время – пример модификаций у млекопитающих. Примеры такого рода можно продолжить, особенно, если обратиться к популярной ныне эпигенетике.

Из всего этого следует, что существует своего рода биологический «принцип неопределенности», когда нет строго однозначного соответствия между молекулярными механизмами и явлениями изменчивости на уровне организмов. Впервые о биологическом «принципе неопределенности» писал Е.Д. Сverdlov (2009) применительно к частному случаю – осмысливанию кодонов-нонсенсов, т. е. к неоднозначности трансляции. В действительности предмет обсуждения значительно шире. Биологический «принцип неопределенности» вытекает из многоуровневости организации живых систем. В результате **данный конкретный механизм может быть ответственен как за наследственную, так и ненаследственную изменчивость в зависимости от таксономической принадлежности и стадии развития исследуемого объекта.** Обратное тоже верно: разные молекулярные механизмы могут отвечать за один и тот же тип изменений.

Распространенная система понятий и классификация изменчивости – это то, что мы используем за неимением лучшего. В действительности мы являемся свидетелями и участниками формирования новой парадигмы в рассмотрении изменчивости как фундаментального свойства живых систем.

ЛИТЕРАТУРА

- Астауров Б.Л. Исследование наследственного изменения гальтеров у *Drosophila melanogaster* Schin // Журн. эксперим. биологии. 1927. Сер. А. Т. 3. Вып. 1/2. С. 1–61.
- Гайсинович А.Е. Зарождение и развитие генетики. М.: Наука, 1988. 423 с.
- Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика / Отв. ред. Е.С. Беляева, А.П. Акифьев. Новосибирск: Сиб. универ. изд-во, 2002. 458 с.
- Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. 718 с.
- Кольцов Н.К. Наследственные молекулы // Организация клетки. М.; Л.: Гос. изд. биол. и мед. лит-ры, 1936. С. 585–622.
- Кун Т. Структура научных революций. М.: Прогресс, 1977. 300 с.
- Лобашев М.Е. Физиологическая (паранекротическая) гипотеза мутационного процесса // Вестн. Ленингр. ун-та. 1947. № 8. С. 10–29.
- Рапопорт И.А. Специфические морфозы у дрозофилы, вызванные химическими веществами // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1939. Т. 7. Вып. 5. С. 424–426.
- Свердлов Е.Д. Взгляд на жизнь через окно генома. М.: Наука, 2009. Т. 1. 525 с.
- Степченко Е.И., Коченова О.В., Инге-Вечтомов С.Г. «Незаконная» гибридизация и «незаконная» цитодукция у гетероталличных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* как система для анализа генетической активности экзогенных и эндогенных факторов в «альфа-тесте» // Вестн. СПбГУ. 2009. Сер. 3. Биол. Вып. 4. С. 129–139.
- Уэннер М. Когда шум – не помеха // В мире науки. 2008. № 10. С. 6–7.
- Чураев Р.Н. Контуры неканонической теории наследственности: от генов к эпигенам // Журн. общей биологии. 2005. Т. 66. № 2. С. 99–122.
- Чураев Р.Н., Ратнер В.А. Моделирование динамики систем управления развитием λ -фага. Исследования по математической генетике. Новосибирск: ИЦиГ СО АН СССР, 1975. С. 5–66.
- Шапиро Н.И. Мутационный процесс как адаптивный признак вида // Зоол. журнал. 1938. Т. 17. № 4. С. 592–601.
- Шредингер Э. Что такое жизнь? С точки зрения физика. М.: Атомиздат, 1972. 88 с. (Оригинал: Schrodinger E. What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell. Cambridge. 1945. N.Y.: The Macmillan Co.).
- Эпигенетика / Ред. С.Д. Элписа, Т. Дженовейна, Д. Рейнберга. М.: Техносфера, 2010. 495 с.
- Эпигенетика / Ред. С.М. Закияна, В.В. Власова, Е.В. Дементьевой. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2012. 586 с.
- Bateman D.A., Wickner R.B. The $[PSI^+]$ prion exists as a dynamic cloud of variants // PLOS Genet. 2013. V. 9. P. 1–13.
- Chernoff Y.O. Mutation process at the protein level: is Lamarck back? // Mutat. Res. 2001. V. 488. P. 39–64.
- Crick J. Central dogma of molecular biology // Nature. 1970. V. 227. P. 561–563.
- Crick H.F.C. On protein synthesis // Symp. Soc. Exptl. Biol. 1958. V. 12. P. 138–163.
- Cox B. ψ , a cytoplasmic suppressor of super-suppression in yeast // Heredity. 1965. V. 20. P. 505–521.
- Fink G. A Transformation principle // Cell. 2005. V. 120. P. 153–154.
- Jablonska E., Lamb M.J. Epigenetic Inheritance and Evolution: The Lamarckian Dimension. N.Y.: Oxford Univ. Press, 1995. P. 82.
- Kouzaridis T., Berger S. Chromatin modifications and their mechanism of action // Epigenetics. Cold Spring Harbor

- Laboratory Press. N.Y.: Cold Spring Harbor, 2007. P. 191–209.
- Prusiner S.B. Inherited prion diseases // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1994. V. 91. P. 4611–4614.
- Roy H., Ibba M. Molecular biology: sticky end in protein synthesis // *Nature*. 2006. V. 433. P. 41–42.
- Serebrovsky A.S. A general scheme for the origin of mutations // *Amer. Naturalist*. 1929. V. 63. P. 374–378.
- Takachashi K., Yamahaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors // *Cell*. 2006. V. 126. P. 663–676.
- Tchuraev R.N., Stupak I.V., Tropinina T.S., Stupak E.E. Epigenes: design and construction of new hereditary units // *Federation Eur. Biochem. Soc. Lett*. 2000. V. 486. P. 200–202.
- Timofeeff-Ressovsky N.W., Zimmer K.G., Delbruck M. Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur // *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen. Fachr.* 1935. VI. N. F. Bd. 1. No. 13. S. 189–245. (Русский перевод см: Тимофеев-Ресовский Н.В. Избр. труды. М.: Наука, 2009. С. 437–480).
- Welch G.R. Schrödinger's What is life?: a 50-year reflection // *TIBS*. 1995. V. 20. P. 45–48.
- Zhijun Duan, Andronescu M., Schutz K. *et al.* A three-dimensional model of the yeast genome // *Nature*. 2010. V. 465. P. 363–367.

Рекомендуемая литература для дополнительного чтения

- Инге-Вечтомов С.Г. Что мы знаем об изменчивости? // *Экол. генетика*. 2010. № 4. С. 4–9.
- Инге-Вечтомов С.Г. Изменчивость, матричный принцип и теория эволюции // *Чарльз Дарвин и современная биология*. 2010. С. 49–60.
- Лукин Е.И. О причинах замены в процессе органической эволюции ненаследственных изменений наследственными (с точки зрения теории естественного отбора) // *Эволюционная биология: История и теория*. 2005. Вып. III. С. 19–32.
- Молчание генов: Сб. науч. тр. Пушкино: ОНТИ ПНЦ РАН, 2008. 310 с.
- Тихонович И.А., Проворов Н.А. Симбиозы растений и микроорганизмов // *Молекуляр. генетика агросистем будущего*. СПб.: Изд-во СПбУ, 2009.
- Jablonka E., Lamb M.J. The epigenome in evolution: beyond the modern synthesis // *Информ. вестн. ВОГиС*. 2008. Т. 12. № 1/2. С. 242–257.
- Ronemus M., Martienssen R. Methylation mystery // *Nature*. 2005. V.433. P. 472–473.
- Sonneborn T.M. Positional information and nearest neighbor interactions in relation to spatial patterns in ciliates // *Ann. Biol.* 1975. V. 14. P. 565–584.