

К ПЯТИДЕСЯТИЛЕТИЮ ДВОЙНОЙ СПИРАЛИ

С.Г. Инге-Вечтомов

Кафедра генетики и селекции
Санкт-Петербургского
государственного университета

✿ Открытие двойной спирали ДНК — символ установления матричного принципа в биологии XX в. Матричные процессы (репликация, транскрипция, трансляция) имеют общие характеристики: происходят в три этапа — инициации, элонгации и терминации и сопровождаются коррекцией, или репарацией. Все они обладают свойством поливариантности, т. е. осуществляются ферментативными системами, состоящими из взаимозаменяемых компонентов, которые работают с разной точностью. В осуществлении разных матричных процессов могут участвовать одни и те же или близкие по структуре компоненты ферментативных систем. Наряду с линейными матрицами (ДНК, РНК) или матрицами I рода в клетке работают пространственные или конформационные матрицы, представленные некоторыми белками, которые могут изменять свою конформацию, запоминать ее и передавать вновь синтезируемым гомологичным полипептидам (матрицы II рода). Матрицы II рода могут взаимодействовать между собой и с матрицами I рода. Знания отношений различных матричных процессов в клетке заставляет по-новому взглянуть на взаимное влияние различных типов изменчивости и их роли в процессе эволюции.

✿ **Ключевые слова:** матричные процессы, ДНК, РНК, белок, поливариантность и неоднозначность матричных процессов, прионы, конформационные матрицы.

МАТРИЧНЫЙ ПРИНЦИП В БИОЛОГИИ
(ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ?)

ВВЕДЕНИЕ

Уходящий год был годом 50-летия открытия структуры ДНК. Модель ДНК была опубликована в 1953 г. Джеймсом Дью Уотсоном и Френсисом Харди Комптоном Криком в журнале «Nature» [46]. Нобелевской премии за это открытие были удостоены в 1962 г. Уотсон, Крик и Морис Уилкинс [12]. Многочисленные публикации, рассказывающие об истории открытия и оценивающие его значение как важнейшего события в биологии XX века, появились в отечественных и международных изданиях [см., например 9]. Цель данной публикации — показать значение создания модели ДНК для развития матричного принципа в биологии в прошлом, настоящем и возможно, в будущем.

ДО ДВОЙНОЙ СПИРАЛИ

Следует начать с известного высказывания Рудольфа Вирхова: «*Omnis cellula e cellula*». Это было написано в 1858 г. [49]. Вскоре, в 1861 г. Луи Пастер получил премию Парижской академии наук за свой «Мемуар об организованных тельцах, находящихся в атмосфере» [13]. Можно сказать, что после этих событий угри перестали зарождаться из морского ила, а крысы из грязного тряпья. Клетки перестали образовываться из не клеточного вещества. Исключениями были «теории» Лепешинской, появившиеся через 100 лет в СССР и поддержанные Лысенко [1]. Теперь очевидно, что эти «концепции» пытались вернуть нас в до-Пастеровский и до-Вирховский период истории. Это отдельный сюжет, на котором мы не будем останавливаться.

Возвращаясь во вторую половину XIX столетия, следует отметить, что этот период, вплоть до начала XX века, был отмечен развитием принципа Вирхова, т. е. идеи непрерывности живого. Вслед за представлением о том, что клетка происходит только от клетки, появились представления: «Ядро только от ядра», «Хромосома только от хромосомы» и даже «Митохондрия только от митохондрии» [2]. Наконец, уже в XX столетии, в 1928 г. Н.К. Кольцов (рис. 1) предложил свой принцип «*Omnis molecula e molecula*» [10]. Это выражение подразумевало воспроизведение биологических макромолекул, прежде всего белков. Тогда было общепринятым представление о том, что генетически значимый компонент хромосом — это белок, а не нуклеиновая кислота. Трудно было представить себе, что «такая простенькая молекула» (Н.К. Кольцов), как ДНК, является носителем наследственной информации. Схема строения хромосомы, предложенная Кольцовым, представлена на рис. 2. Длинные полипептидные цепи организованы в двухцепочечную структуру хроматиды. Эта структура, как предполагалось, строит рядом с собой новую идентичную структуру. Это была своего рода консервативная схема репликации белковой цепи.

Первая попытка установить молекулярную структуру генов была связана с развитием радиобиологии и радиационной генетики. Мутагенное действие рентгеновых лучей на дрозофилу было открыто Г.Дж. Меллером в 1927 г. (Нобелевская премия 1962 г.) [12]. В 1933 г. молодой зоолог или скорее генетик животных Н.В. Тимофеев-Ресовский (рис. 3), физик Макс Дельбрюк и математик Карл Циммер опубликовали свою знаменитую статью, получившую известность как зеленая тетрадь (или работа трех мужчин) [15]. В ней была изложена теория мишени или принцип попадания, придуманный для объяснения биологических эффектов ионизирующей радиации. Авторы исследовали зависимость частоты мутаций от дозы рентгеновых лучей у дрозофилы. Основываясь на полученных результатах, авторы пришли к выводу, что ген представляет собой макромолекулу размером в несколько сот атомных диаметров. Сегодня имеет значение только порядок полученных величин.

В тот же период Н.В. Тимофеев-Ресовский предложил свой принцип «конвариантной редупликации» генетического материала. Это словосочетание означало, что репликация генов ведет к появлению их новых вариантов, т. е. к мутациям, которые будут далее реплицироваться и т. д. На рис. 3 [16] — портрет Н.В. Тимофеева-Ресовского, каким он был приблизительно в тот период, когда он работал в Берлин-Бухе (Германия). На рис. 4 [16] — его же портрет, но уже в 60-е гг. XX столетия, когда он вернулся в СССР и ему, наконец, было разрешено жить в таких больших городах, как Москва, Ленинград, Киев. Именно тогда мы узнали о принципе конвариантной редупликации в изложении автора. Стоит вернуться к началу этой истории — в 20–30-е гг. XX века.

Опыты Ф. Гриффитса 1928 г. по трансформации *Diplococcus pneumoniae* показали, что существует некая субстанция, ответственная за передачу наследственных признаков у микроорганизмов [31]. В 1944 г. трансформирующий агент был идентифицирован как дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) в экспериментах О. Эвери, К. Мак Леода и М. Мак Карти [20]. Это было первое прямое доказательство генетических свойств ДНК. Второе прямое доказательство роли ДНК в наследственности принадлежит А. Херши и М. Чейз, показавшим, что у бактериофагов именно ДНК определяет развитие инфицирующих частиц после того как в бактериальную клетку проникает ДНК фага, но не его белок [32].

ДНК И МАТРИЧНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Итак, гены состоят из ДНК! Это стало очевидным в 1944 г. В том же году Эрвин Шредингер (Нобелевская премия по физике 1933 г.) выпустил свою небольшую,



Рис. 1. Николай Константинович Кольцов (1872–1940)

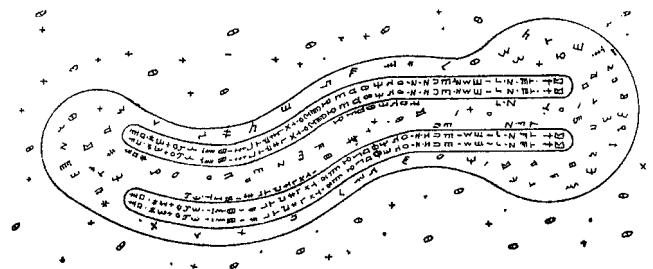


Рис. 2. Схема строения хромосомы по Н.К. Кольцову (1828), предполагающая репликацию как способ воспроизведения хромосомом [10]



Рис. 3. Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский (1900–1981). Берлин-Бух, 1940 [16]



Рис. 4. Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский. 1960-е гг. [16]

но весьма знаменитую в последствии книгу «What is life? The Physical Aspects of the Living Cell», известную в русском переводе, как «Что такое жизнь? С точки зрения физика» [17]. По свидетельству самого Шредингера его вдохновила уже упоминавшаяся статья Тимофеева, Цим-



Рис. 5. Дж. Уотсон и Ф. Крик в Кэвэндишской лаборатории (Кембридж, 1953)

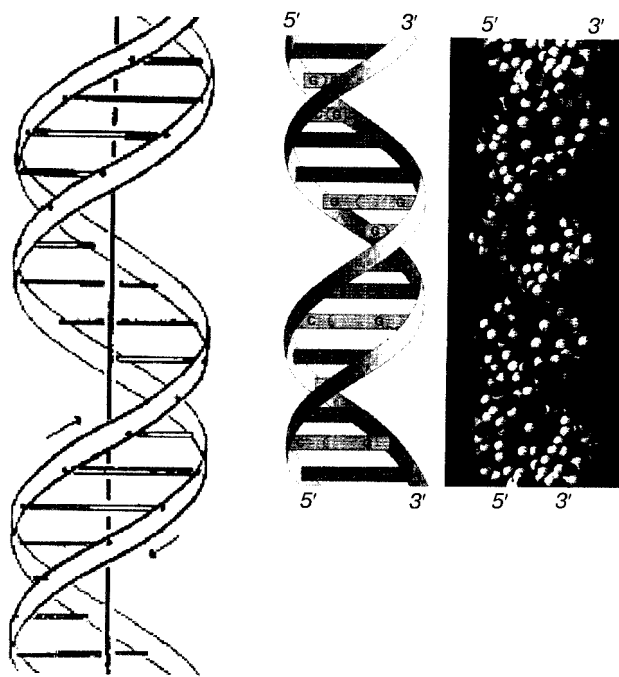


Рис. 6. Схема строения ДНК. Слева — оригинальная иллюстрация из [46]. Справа — более детализированное современное представление той же молекулы

мера и Дельбрюка. Книжка Шредингера в свою очередь сильно повлияла на интересы ряда физиков и переклонила их внимание с физики на биологию. Среди них были такие ученые, как С. Бензер, М. Уилкинс и Ф. Крик, ставшие позже классиками молекулярной биологии. В 1951 г. Дж. Уотсон, в прошлом студент

Сальвадора Лурии, приехал из США в Англию и начал работать в Кембридже с Ф. Криком над структурой ДНК. Эта работа завершилась в 1953 г. публикацией в «Nature» [46]. Так родилась двойная спираль (рис. 5, 6).

Необходимо напомнить вклад и некоторых других ученых в это открытие. Прежде всего Эрвина Чаргаффа, показавшего, что количество оснований в ДНК подчиняется строгому правилу (правилу Чаргаффа): число тиминов всегда равно числу аденинов, число гуанинов равно числу цитозинов. Следует вспомнить также открытие Л. Полингом так называемой α -спирали в белках. Эти результаты серьезно повлияли на работу Уотсона и Крика. Следует также оценить вклад исследователей, занимавшихся в Лондонском университете изучением дифракции рентгеновых лучей на кристаллах ДНК и в первую очередь Розалинд Франклин из лаборатории Гослинга. Ее не оказалось среди Нобелевских лауреатов, видимо, только потому, что она умерла от рака в 1958 г. Многие события, предшествовавшие расшифровке структуры ДНК, описаны в известной книге Дж. Уотсона «Двойная спираль», появившейся в конце 60 гг. [47].

Открытие двойной спирали ДНК, наконец, предложило молекулярный субстрат, ответственный за способность живых систем к конвариантной редупликации, о которой говорил Тимофеев-Ресовский. Вскоре М. Мезельсоном и Ф. Сталем был доказан полуконсервативный механизм репликации ДНК [35], предложенный Уотсоном и Криком. Построенная молекулярная структура давала ответ на три кардинальных вопроса биологии:

1. Что такое ген? Это участок ДНК со специфической последовательностью нуклеотидов или пар оснований. Гены отличаются друг от друга своими последовательностями оснований в ДНК.
2. Что такое мутация? Это изменение последовательности оснований в ДНК гена.
3. Как воспроизводится генетический материал? Он воспроизводится на основании полуконсервативной репликации ДНК (рис. 7). Согласно современным представлениям о репликации ДНК, в этот процесс вовлечены десятки белков — ферментов и ко-факторов, участвующих в различных стадиях репликации [19].

С 1953 г. стало очевидным, что наследственность тесно связана с матричными процессами в клетке, как об этом заявил Г. Понтекорво, открывая в 1963 г. в Англии симпозиум, многозначительно названный «От менделевских факторов к генетическому коду». Таким образом, открытие двойной спирали символизировало величайший прорыв в биологическом мышлении. Был открыт первый матричный процесс, ответственный за воспроизведение генетического материала. Ключевым моментом в этом процессе была способность оснований взаимодействовать, образуя комплементарные пары при помощи водородных связей. Вскоре была показана решающая роль этих взаимодействий в другом важном генетическом процессе —

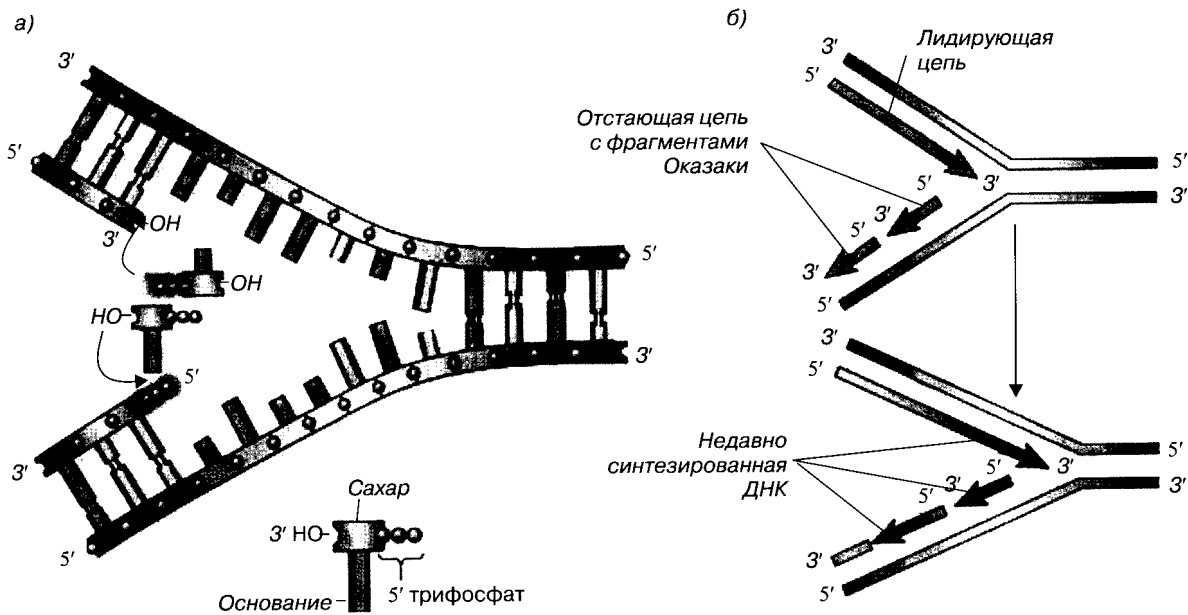


Рис. 7. Схема репликации ДНК [19].

а) схема вилки репликации, б) продвижение вилки репликации

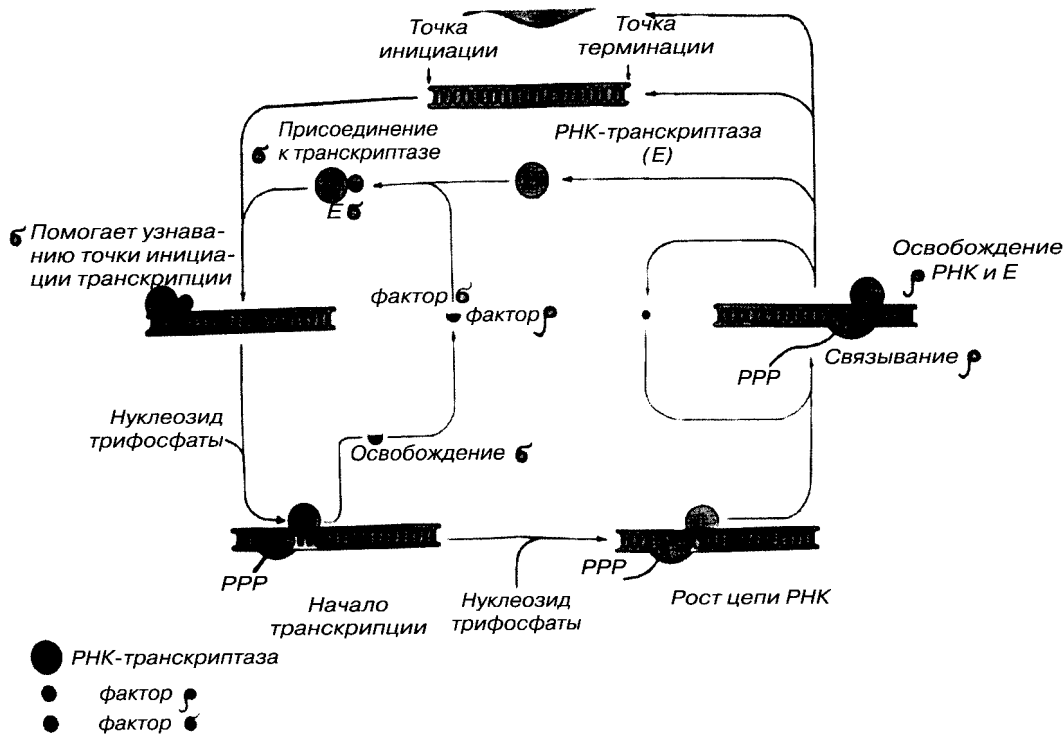


Рис. 8. Транскрипция

транскрипции, т. е. в синтезе информационной (или мессенджер) мРНК на матрице ДНК (рис. 8). Существование мРНК, комплементарной ДНК было доказано Э. Волкиным и Ф. Астраханом в США [45].

Наконец, было показано, что те же самые Уотсон-Криковские взаимодействия играют решающую роль в

третьем матричном процессе — в трансляции, сборке полипептидной цепи на рибосомах по матрице мРНК (рис. 9), т. е. еще в одном процессе, ответственном за реализацию генетической информации. Неизбежным этапом в этом направлении исследований стала расшифровка генетического кода. И решающая роль в этом

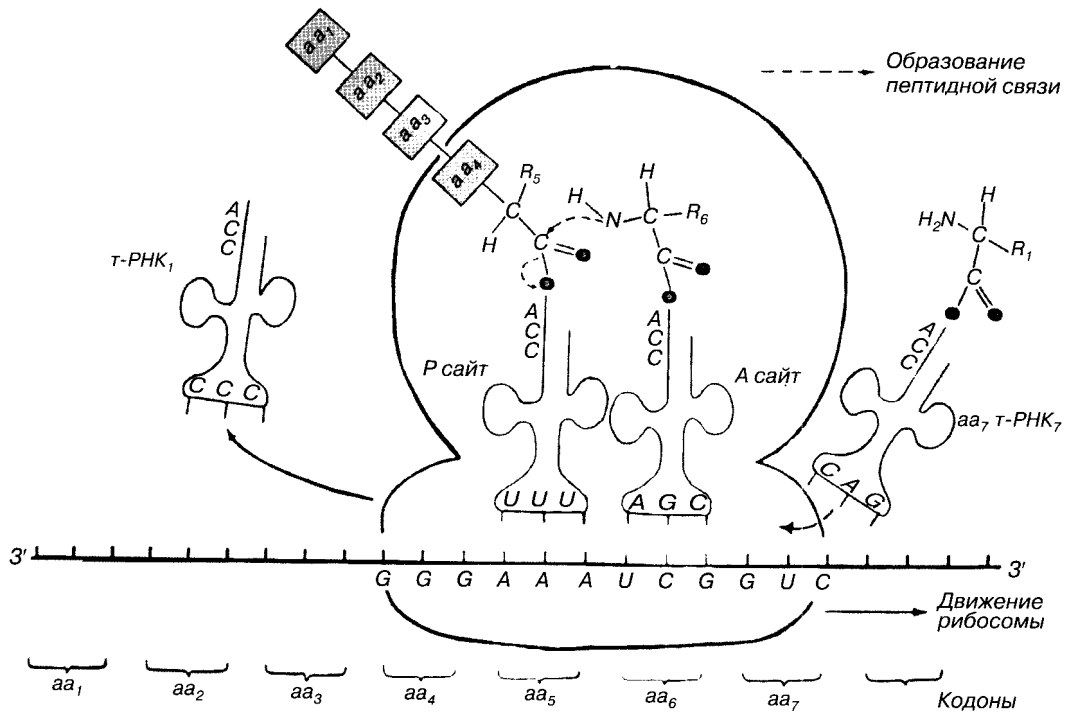


Рис. 9. Трансляция

открытию вновь принадлежала Ф. Крику и его коллегам. Основные свойства генетического кода были установлены в 1961 г. [27], а к 1965 г. код был полностью расшифрован (рис. 10) [см. 8]. Г. Корана, М. Ниренберг и Р. Холли были удостоены за это Нобелевской премии в 1968 г. [12].

Значение этих трех матричных процессов для хранения, воспроизведения и реализации генетической информации было суммировано Ф. Криком в его «Центральной догме молекулярной биологии» (рис. 11) [26]. Поток информации направлен от последовательности нуклеотидов ДНК через комплементарную последовательность нуклеотидов РНК к последовательности аминокислотных остатков в полипептидных цепях. ДНК способна к репродукции, РНК иногда тоже воспроизводится, а в некоторых случаях служит матрицей для воспроизведения ДНК в процессе так называемой обратной транскрипции. Важнейшей чертой Центральной догмы является неспособность белков служить матрицей для своего воспроизведения и неспособность передавать информацию о последовательности своих элементов (аминокислот) обратно к последовательности нуклеотидов — элементов нуклеиновых кислот.

Все три матричных процесса характеризуются некоторыми общими чертами:

1. Все они протекают в три главные стадии — инициации, элонгации и терминции в синтезе дочернего полимера.

2. Все они способны к репарации или коррекции, т. е. к устранению «ошибок», возникающих при синтезе дочернего полимера. Этот процесс детально изучен для

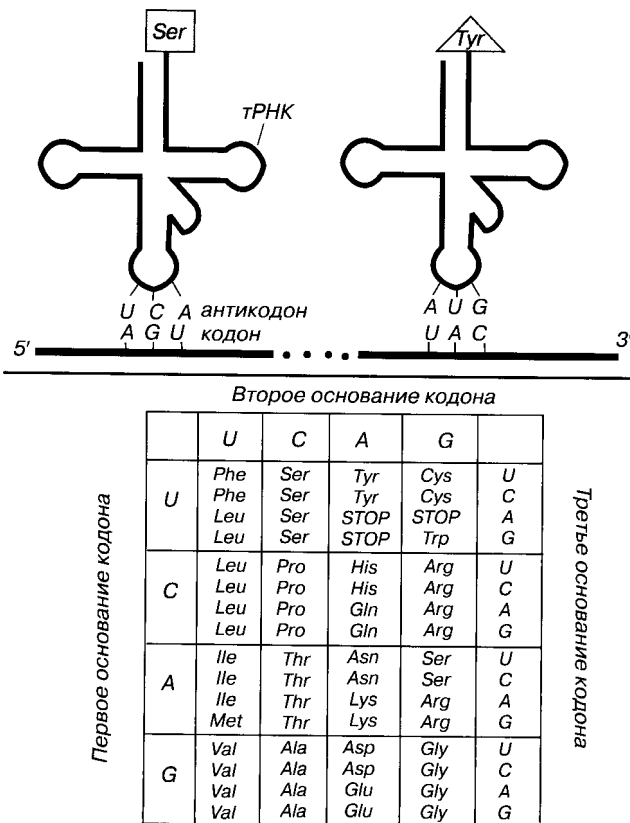


Рис. 10. Генетический код

репликации ДНК [см., например, 43]. Рибосомная коррекция в трансляции хорошо известна, как у прокариот, так и у эукариот [5]. Похожий процесс известен и в транскрипции, хотя он изучен значительно хуже.

3. Особенно интересна черта, общая для всех трех матричных процессов — их поливариантность [5]. Это понятие означает, что каждое из трех читающих устройств (в репликации, транскрипции и трансляции) построено из ряда взаимозаменяемых доменов или молекулярных компонентов. Известно несколько ДНК-полимераз, работающих в разных условиях и на разных стадиях репликации с различными последствиями для точности репликации. Достаточно вспомнить репликацию в процессе адаптивной SOS-репарации, или репарации, склонной к ошибкам, когда репликация ДНК происходит, «минуя» поврежденные участки [29].

Точно также в трансляции хорошо известны явления нонсенс- и миссенс-супрессии, а также супрессии мутаций типа сдвиг считывания, осуществляемые различными клеточными механизмами [8]. Один из них связан с существованием в рибосоме так называемого центра неоднозначности (Ram), который был открыт в 60-х гг. прошлого столетия Л. Горини [30]. Известен механизм неканонического считывания генетического кода некоторыми тРНК, существующими во всех живых системах. Кроме того, существует и механизм неканонического считывания кода при частичной инактивации факторов терминации трансляции [3]. Аналогичные процессы плохо изучены в транскрипции, однако соответствующие примеры также известны.

Важно отметить, что поливариантность матричных процессов тесно связана с уровнем их неоднозначности. Это неоднозначное считывание матриц должно иметь адаптивное значение в живых системах. Аргументы в пользу адаптивности неоднозначности матричных процессов частично основаны на эволюционных соображениях. Можно получить мутантов как с повышенной, так и с пониженной частотой так называемых ошибок репликации или трансляции (транскрипция опять же хуже всего изучена в этом отношении). Таким образом, существуют как мутаторные, так и антимутаторные мутанты по репликации. Можно иметь сходную ситуацию в трансляции, т. е. можно повышать или понижать уровень неоднозначности трансляции. Тем не менее естественный отбор сохраняет неоднозначность на некотором оптимальном уровне.

Это значит, что существующий оптимальный уровень неоднозначности полезен для системы. Он, например, сохраняет частоту ошибок репликации на уровне, совместимом с необходимостью сохранения стабильной генетической информации, и в то же время позволяет естественному отбору быть достаточно эффективным для обеспечения эволюционного процесса. Аналогичные рассуждения применимы и к другим матричным

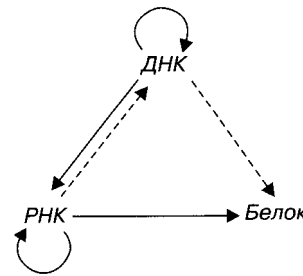


Рис. 11. Центральная догма молекулярной биологии [по 26]. Пояснения в тексте

процессам. Это прямо доказано для ряда случаев в приложении к трансляции. Так, снижение трансляционной неоднозначности у бактерий блокирует развитие РНК-содержащих бактериофагов. Для появления их нормальных инфекционных частиц требуется закономерное «проскакивание» кодона-терминатора в конце гена, кодирующего белок оболочки фага. Короткие и длинные варианты этого белка включаются обычно в эквимоллярных отношениях в зрелые фаговые частицы. Более точная терминация оказывается вредной [14]. Структурный ген фактора терминации трансляции RF2 у бактерии *Escherichia coli* содержит стоп-кодон в 26-м положении. При дефиците фактора RF2 происходит сдвиг считывания непосредственно на стоп-кодоне. Тем самым он не работает как знак терминации и трансляция гена завершается в новой фазе считывания [25]. Адаптивная роль неоднозначности трансляции широко обсуждается в последнее время [см., например, 5, 42].

4. Еще одна общая черта всех трех матричных процессов — существование «совместителей». Мы вновь возвращаемся к той центральной роли, которую играют Уотсон-Криковские взаимодействия между основаниями во всех трех процессах. Это означает, что некоторые белковые домены, ответственные за спаривание (или за подбор пар) оснований в разных матричных процессах могут быть общими или принадлежать к одному семейству белков (генов). Эта возможная общность белков в разных процессах согласуется с модульным принципом молекулярной эволюции, который в последнее время завоевал прочные позиции в теории биологической эволюции. Некоторые удачные находки — молекулярные блоки или модули тиражируются путем дупликаций и используются далее в эволюционном процессе для построения новых генов и белков [7].

Примеры существования таких общих структур, которые участвуют в разных матричных процессах, например, репликации и трансляции, репликации и транскрипции, транскрипции и трансляции, хорошо документированы. Очень выразителен пример, касающийся репликативной машины РНК-фагов *E. coli*. Из четырех субъединиц репликазы Q β две представляют собой трансляционные факторы элонгации: EF-Tu и EF-Ts, кодируемые геномом бактерии-хозяина [21]. Хорошо известно, что некоторые комплексы репарации человека включают

транскрипционные факторы [37]. Известны общие черты в регуляции транскрипции и трансляции [41]. Примеры можно продолжить.

Исходя из этих фактов и логики мы вынуждены заключить, что различные типы изменчивости живых систем связаны друг с другом: те, что базируются на репликации генов (мы привыкли называть их наследственной изменчивостью), и те, что базируются на экспрессии генов (мы привыкли называть их не наследственными изменениями или модификациями). Таким образом, мутации и модификации могут быть неслучайно связаны между собой, неслучайно по частоте, но не по конечному фенотипическому результату. В этом нет попыток реставрации ламаркизма. Тем не менее расширение нормы реакции через ненаследуемые модификационные изменения может сопровождаться повышением мутабельности, увеличивая вероятность повышения адаптивной ценности организма в ходе естественного отбора в новых условиях существования.

Итак, можно сказать, что поливариантность и связанная с ней неоднозначность матричных процессов представляют собой основное условие и основное следствие существования и эволюции жизни, какой мы ее знаем.

КОНФОРМАЦИОННЫЕ МАТРИЦЫ

То, что мы обсуждали до сих пор, относилось только к одному типу матричных процессов, существующих в живой клетке. Все они основаны на линейных матрицах последовательности. Сегодня становится все очевиднее, что существует, по крайней мере, еще один тип матриц и матричных процессов.

В 1997 г. Стэнли Прусинер (рис. 12) получил Нобелевскую премию по медицине за разработку концепции прионов [39]. Эта концепция объяснила механизм инфекции при ряде заболеваний людей, таких как синдром Кройцфельда–Якоба, болезни Гершмана–Штройссера–Шайнкера, смертельной бессонницы. Аналогичные болезни известны у овец и коз как скрэпи или вертячка, губчатая энцефалопатия или коровье бешенство у крупного рогатого скота и т. д. Доказано, что инфекционный агент представляет собой белок-прион. Противоречит ли это Центральной догме? Вовсе нет. Прион — инфекционный агент не реплицируется сам по себе. Он синтезируется, как положено белкам, на рибосомах. Его кодирует структурный ген, который очень консервативен у млекопитающих. Белок прион — это производное одного из полипептидов, работающих в нервной системе. Его функция точно не известна до сих пор. Прион как патогенная форма белка может появиться в организме в результате инфекции, иногда даже межвидовой, или в результате спонтанного превращения конформации белка-предшественника. Этот последний процесс мы называем «прионизацией» белка. Далее прион распространяется в нервной системе, но не посредством репликации (как

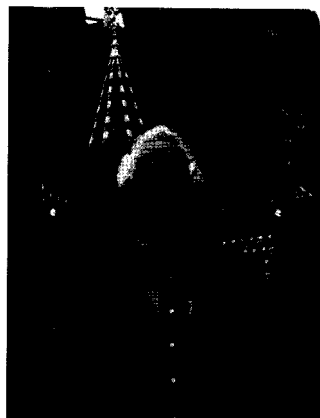


Рис. 12. С. Прусинер в С.-Петербурге, 2003 г. (фото Ю.В. Соповой)

верили некоторые люди в самом начале этой истории), а в результате конформационной перестройки всех вновь синтезируемых гомологичных полипептидов «по образу и подобию» уже существующего белка-приона [40].

Явление прионов характерно не только для млекопитающих. В 1994 г. прионоподобные белки были идентифицированы у низшего эукариота — у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, а вскоре и у другого гриба — *Podospira anserina*. У этих организмов прионы по своей первичной структуре не имеют ничего общего с прионами млекопитающих, не имеют ничего общего с белками нервной системы. Единственной общей структурной характеристикой у них является обогащение полипептидных цепей некоторыми аминокислотными остатками, в частности глутамином и аспарагином, представленными в виде тандемных повторов [36]. Другой общей характеристикой прионов разных организмов является их способность перестраивать вторичную и третичную структуры вновь синтезируемых полипептидных цепей по типу прионов. При этом они становятся обогащенными β -слоями по отношению к содержанию α -спиралей в сравнении с белками-предшественниками. Это ведет в конце-концов к образованию амилоидных тяжелей и бляшек, собирающихся в более крупные агрегаты (рис. 13). Прионы различного происхождения более устойчивы к разрушению температурными воздействиями, кислотному гидролизу и протеолизу, нежели их белки-предшественники. Механизм, лежащий в основе такого превращения, может иметь общие черты с явлением кристаллизации, направляемой **конформационными** или **стерическими матрицами**. Роль таких конформационных матриц играют предсуществующие молекулы прионов.

Таким образом, в клетке существует новый, ранее неизвестный тип матриц — конформационные матрицы. Дрожжи — очень удобный объект для изучения прионов и связанных с ними явлений, поскольку прионы у этого объекта можно изучать как цитоплазматические наследственные факторы. Собственно, именно так был открыт первый прион дрожжей — так называемый фактор [PSI] [24], который почти 30 лет оставался неким полумисти-

ческим носителем наследственной информации, для которого не удалось найти никаких нуклеиновых кислот в качестве материального субстрата. В конце-концов структурный ген, кодирующий [*PSI*] был идентифицирован [22], а природа самого фактора [*PSI*] была объяснена на основании предположения о прионном преобразовании белкового продукта этого структурного гена — трансляционного фактора eRF3 [48]. Методы генетики столь же эффективны и при изучении гриба *Podospora anserina*, у которого один из факторов несовместимости het-s имеет прионную природу [23]. К сожалению, этот подход не применим к изучению прионов млекопитающих. У них уже известные прионы не проявляют свойств наследственных факторов.

Дрожжевой прион [*PSI*] образуется за счет фактора терминации трансляции eRF3. Прионизация eRF3 и образование прионных белковых агрегатов сопровождается частичным нарушением терминации трансляции. Это приводит к четкому фенотипическому эффекту: нонсенс-супрессии. Все три типа стоп-кодонов (UAA, UAG, UGA) читаются как значащие кодоны в присутствии [*PSI*]-фактора. Кроме того, это приводит и к супрессии некоторых мутаций типа сдвига рамки считывания [11].

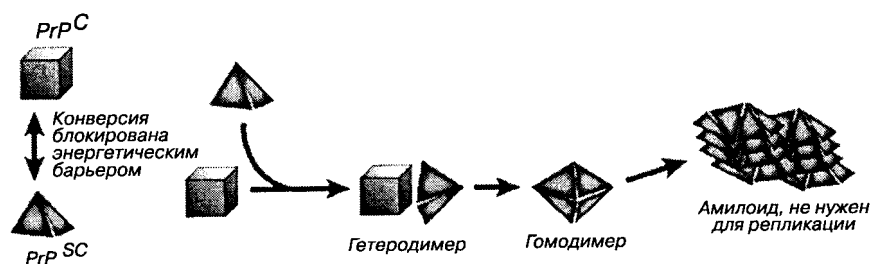
Образовавшиеся агрегаты приона после периода роста образуют так называемые семена, которые попадают в дочерние клетки и тем самым служат в них центрами кристаллизации новых прионных агрегатов. Таким образом, можно следить за наследованием приона [*PSI*] в митозе и в мейозе, отслеживая супрессорный фенотип. Кроме того, клетки дрожжей можно «вылечить», удалить прион, обрабатывая их хлоридом гуанидина [44].

Кроме прионизации гомологичных вновь синтезированных полипептидов, можно наблюдать и гетерологичные прионные взаимодействия. В частности, сравнительно недавно показано, что само появление [*PSI*], т. е. прионизация eRF3 у дрожжей зависит от присутствия (прионизации) в клетке другого приона — так называемого [*PIM*] — от английского [*PSI*]-inducibility. [*PIM*] — продукт структурного гена *RNQ1*, функция которого еще не известна [28, 38]. Он был идентифицирован в ходе тотального секвенирования генома дрожжей. Кроме того, функции [*PIM*] в прионизации eRF3 могут выполнять некоторые уже известные прионы дрожжей. Дж. Вейсман — один из исследователей, идентифицировавших [*PIM*], предсказал, что у дрожжей может быть около 100 белков (около 2% протеома), которые потенциально способны к прионизации. Все эти белки обогащены аспарагином и глутамином. Для некоторых из этих белков, отмеченных в «списке Вейсмана», уже показана способность к прионизации прямыми методами. Интересно, что у дрозофилы (*Drosophila melanogaster*) аналогичные белки составляют 3,5% протеома [36].

По-видимому, в клетке существует своего рода сеть или каскад прионизации. Это может иметь серьезные последствия для нашего понимания событий на уровне протеома.

Мы можем внести небольшую модификацию в Центральную догму Ф. Крика, дополнив ее переносом информации между белками, рассматривая конформационные матрицы наряду с матрицами последовательности (рис. 14) [4]. Это не меняет основной смысл схемы, а лишь слегка модифицирует ее. Такие конформацион-

А Модель смены конформаций



Б Модель «кристаллизации»

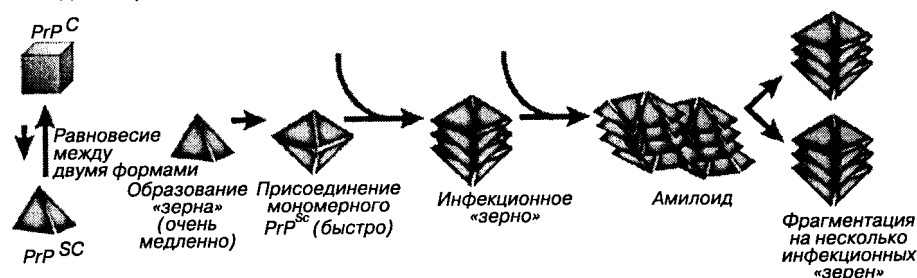


Рис. 13. Две гипотетические схемы превращения белка-предшественника в прион [18]

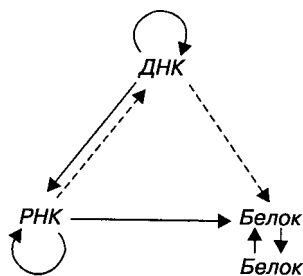


Рис. 14. Центральная догма молекулярной биологии с модификацией (правый нижний угол) [4]

ные матрицы, по-видимому, играют роль в ряде биологических процессов, связанных с самосборкой макромолекулярных комплексов, например, самосборкой и разборкой элементов цитоскелета. Возможно также, что аналогичные процессы участвуют в регулярной разборке и сборке ядерной оболочки и других ядерных компартментов в каждом митотическом делении. Представление о конформационных матрицах выгодно дополняет общие рассуждения об эпигенетических процессах, широко обсуждаемых при рассмотрении репликации и реализации генетической информации в ядре эукариотической клетки [33]. Нити паутины паукообразных собираются благодаря взаимодействию β -структур, подобно тому, как собираются амилоиды в ходе прионизации [34] и т. д.

В заключение можно представить себе взаимодействие между двумя типами матриц и двумя типами матричных процессов: направляемых линейными матрицами последовательности (матрицами первого рода), с одной стороны, и направляемых конформационными матрицами (матрицами второго рода) с другой стороны. Таким образом, можно представить, сколь сложны могут быть молекулярные механизмы взаимодействия клетки с меняющимися условиями окружающей среды. Один из таких типов взаимодействия двух матричных процессов I и II рода мы уже рассматривали. Это касалось последствий прионизации фактора терминации трансляции eRF3 и влияния последствий такой прионизации на точность считывания генетической информации по крайней мере в том, что касается считывания кодонов-терминаторов и поддержания правильной рамки считывания генетического кода [3]. Прионизация фактора eRF3 провоцирует проявление неоднозначности (поливариантности), внутренне присущей аппарату трансляции.

Матричные процессы II рода, по-видимому, менее строго организованы и могут иметь прямую связь с механизмами адаптации клетки к меняющимся условиям среды, т. е. с модификационной изменчивостью. В то же время рассмотренный пример прионизации фактора терминации трансляции может иметь прямое отношение к некоторым эволюционным преобразованиям генетического материала, а именно к активации псевдогенов,

обычно запертых мутациями-нонсенсами и сдвигами считывания [6]. Нам еще предстоит узнать, каковы фундаментальные свойства матриц II рода, и есть ли и каковы общие свойства у матричных процессов I и II рода.

Итак, если не все новое, что представлено в данном сообщении верно, то по крайней мере это показывает масштаб изменений в мышлении биологов, которым мы обязаны открытию Дж. Уотсона и Ф. Крика, сделанному в 1953 г.

Работа частично поддержана грантом CRDF № ST-012.

Автор признателен А.С. Борженаусу и Ю.В. Со за помощь в подготовке данной статьи.

Литература

1. Вермель Е.М. История учения о клетке. — М.: Наука, 1970. Гл. 9. — С. 196–252.
2. Вермель Е.М. История учения о клетке. — М.: Наука, 1970. Гл. 6. — С. 134–156.
3. Задорский С.Р., Борхсениус А.С., Сопова Ю.В., Старцев В.А. и др. Супрессия нонсенс-мутаций и мутаций сдвига рамки считывания при различных способах инактивации фактора терминации трансляции eRF3 у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* // Генетика. — 2003. — Т. 39, № 4. — С. 489–494.
4. Инге-Вечтомов С.Г. Прионы дрожжей и Центральная догма молекулярной биологии. Вестник РАН. — 2000. — Т. 70, № 3. — С. 195–202.
5. Инге-Вечтомов С.Г. О принципе поливариантности матричных процессов. Современные проблемы радиобиологии, радиэкологии и эволюции. Труды международной конференции, посвященной столетию Н.В. Тимофеева-Ресовского. Дубна, 6–9 сентября 2000 г. Отв. Ред. В.И. Корогодина. Дубна. ОИЯИ. — 2001. — С. 343–353.
6. Инге-Вечтомов С.Г. Возможная роль неоднозначности трансляции в эволюции генов // Молекулярная биология. — 2002. — Т. 36, № 2. — С. 268–276.
7. Инге-Вечтомов С.Г. Блочный принцип в теории эволюции. Перспективы и парадоксы. Сборник трудов, посвященный 170-летию ЗИНа. 2004. В печати.
8. Ичас М. Биологический код. — М.: Мир, 1971. — 351 с.
9. Киселев Л.Л. Двойная спираль ДНК — символ и основа современной биологии // Вестник РАН. — 2003. — Т. 73, № 10. — С. 919–929.
10. Кольцов Н.К. Наследственные молекулы. В сб. Организация клетки. Гос. Изд. биол. и мед. лит. — М.; Л, 1936. — С. 585–620.
11. Куликов В.Н., Тиходеев О.Н., Форафонов Ф.С., Борхсениус А.С. и др. Супрессия мутации «сдвиг рамки считывания» в результате частичной инактивации факторов терминации трансляции у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* // Генетика, 2001. — Т. 37, № 5. — С. 602–609.
12. Лауреаты Нобелевской премии. Энциклопедия. (В двух томах). — М.: Прогресс, 1992. А-Л: С. 604–606. М-Я: С. 517–519, 537–539.
13. Стениер Р., Эдельберг Э., Ингрэм Дж. Мир микробов. — 1979. — Т. 1. — С. 14–15.
14. Тер-Аванесян М.Д., Инге-Вечтомов С.Г. Генетический контроль синтеза белка. Л.: Изд. Ленингр. Универ., 1988. Гл. 6. — С. 174–216.
15. Тимофеев-Ресовский Н.В., Циммер К.Г., Дельбрюк М. О природе генных мутаций и структуре гена. В сб. Н.В. Тимофеев-Ресовский. Избранные труды. — М.: Медицина, 1996. — С. 105–153.
16. Тимофеев-Ресовский Н.В. Истории, рассказанные им самим, с письмами, фотографиями и документами. — М.: Согласие, 2000. — 878 с.
17. Шредингер Э. Что такое жизнь? С точки зрения физика. М.: Атомиздат, 1972. — 88 с.

18. Aguzzi A., Montrasio F., Kaeser P.S. Prion: Health scare and biological challenge // *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.* 2001. Vol. 2. P. 118–126.
19. Alberts B. DNA replication and recombination // *Nature*. 2003. — Vol. 424. — P. 431–435.
20. Avery O.T., MacLeod C.M., McCarty M. Studies of the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* Type III // *J. Exp. Med.* — 1944. — Vol. 79. — P. 137–158.
21. Blumenthal T., Landers T.A., Weber K. Bacteriophage Q β replicase contains the protein biosynthesis elongation factors EF-Tu and EF-Ts. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1972. — Vol. 69. — P. 1313–1317.
22. Chernoff Yu.O., Derkatch I.L., Inge-Vechtomov S.G. Multicopy SUP35 gene induces *de-novo* appearance of *psi*-like factors in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* // *Curr. Genet.* — 1993. — Vol. 24. — P. 268–270.
23. Coustou V., Deleu C., Saupe S., Begueret J. The protein product of the *het-s* heterokaryon incompatibility gene of the fungus *Podospora anserina* behaves as a prion analog // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94. — P. 9773–9778.
24. Cox B.S. Ψ a cytoplasmic suppressor of super-suppressor in yeast // *Heredity*. 1965. — Vol. 20. — P. 505–521.
25. Craigen W.J., Cook R.G., Tate W.P., Caskey C.T. Bacterial peptide chain release factors: Conserved primary structure and possible frameshift regulation of release factor 2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1985. — Vol. 82. — P. 3616–3620.
26. Crick H.F.C. On protein synthesis // *Symp. Soc. Exptl. Biol.* — 1958. — Vol. 12. — P. 138–163.
27. Crick H.F.C., Barnett L., Brenner S., Watts-Tobin R.G. The general nature of the genetic code for proteins // *Nature.* — 1961. — Vol. 192. — P. 1227–1232.
28. Derkatch I.L., Braadley M.E., Hong J.Y., Liebman S.W. Prions affect the appearance of other prions: The story of [*PIN*⁺] // *Cell.* — 2001. — Vol. 106. — P. 171–182.
29. Freiberg E.C. Novel DNA polymerases offer clues to the molecular basis of mutagenesis // *Cell.* — 1999. — Vol. 98. — P. 413–416.
30. Gorini L., Jacoby G.A., Breckenridge L. Ribosomal ambiguity. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. — 1966. — Vol. 31. — P. 657–664.
31. Griffith F. Significance of Pneumococcal types // *J. Hygiene.* — 1928. — Vol. 27. — N 2. — P. 113–159.
32. Hershey A.D., Chase M. Independent functions of viral proteins and nucleic acid in growth of bacteriophage // *J. Gen. Physiol.* — 1952. — Vol. 36. — P. 39–56.
33. Jackson D.A. The principles of nuclear structure. *Chromosome Res.* — Vol. 11. — P. 387–401.
34. Kennedy J.M., Knight D., Wise M.J., Vollrath F. Amyloidogenic nature of spider silk // *Eur. J. Biochem.* — 2002. — Vol. 269. — P. 4159–4163.
35. Meselson M., Stahl F.W. The replication of DNA in *Escherichia coli* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1958. — Vol. 44. — P. 671–682.
36. Michelitsch M.D., Weissman J.S. A census of glutamine/asparagine-rich regions: Implications for their conserved function and the prediction of novel prions // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 11910–11915.
37. Murai M., Enokido Y., Imanura N. et al. Early postnatal ataxia and abnormal cerebellar development in mice lacking Xeroderma pigmentosum Group A and Cockayne Syndrome Group B DNA repair genes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA/* — 2001. — Vol. 98. — P. 13379–13384.
38. Osherovich L. Z., Weissman J.S. Multiple Gln/Asn-rich prion domains confer susceptibility to induction of the yeast [*PSI*⁺] prion // *Cell.* — 2001. — Vol. 106. — P. 183–194.
39. Prusiner S.B. Prions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* // 1998. — Vol. 95. — P. 13363–13383.
40. Prusiner S.B., Scott M.R., DeArmond S.J., Cohen F.E. Prion protein biology // *Cell.* — 1998. — Vol. 93. — P. 337–348.
41. Sachs A.B., Buratovski S. Common themes in translational and transcriptional regulation // *TIBS.* — 1997. — Vol. 22. — P. 189–192.
42. Serio T.R., Lindquist S. [*PSI*⁺]: An epigenetic modulator of translation termination efficiency. *Annual Rev. Cell. Dev. Biol.* — 1999. — Vol. 15. — P. 661–703.
43. Special issue on DNA repair // *TIBS.* 1995. — Vol. 20. October.
44. Tuite M.F., Mundy C.R., Cox B.S. Agents that cause a high frequency of genetic change from [*psi*⁺] to [*psi*⁻] in *Saccharomyces cerevisiae* // *Genetics.* — 1981. — Vol. 98. — P. 691–711.
45. Volkin E., Astrachan L. Intracellular distribution of labeled ribonucleic acid after phage infection of *Escherichia coli* // *Virology.* — 1956. — Vol. 2. — P. 433–437.
46. Watson J.D., Crick F.H.C. A structure for deoxyribose nucleic acid // *Nature.* — 1953. — Vol. 171. — P. 737–738.
47. Watson J.D. The double helix. A personal account of the discovery of the structure of DNA. *Atheneum.* N.Y. 1968.
48. Wickner R.B. [*URE3*] as an altered *URE2* protein: evidence for a prion analog in *Saccharomyces cerevisiae* // *Science.* — 1994. — Vol. 264. — P. 566–569.
49. Virchow R. *Die Cellularpathologie.* Berlin. (Рус. перевод: Вирхов Р. Целлюлярная патология как учение, основанное на физиологической и патологической гистологии. 2-е изд. СПб., 1871).

Template principle in biology (the past, the present, the future?)

S.G. Inge-Vechtomov

Department of genetics and breeding of Saint Petersburg state university.

✿ SUMMARY: Discovery of DNA double structure is a symbol of establishment of the template principle in biology of the XX century. Template processes (replication, transcription, translation) have several common characteristics: they proceed in three consequent steps — initiation, elongation and termination and are followed by correction or repair. All of them possess the character of polyvariability, which means that they are carried by enzymatic systems composed of interchangeable components, which operate with different precision. There may be enzymatic components, identical or closely related by structure, which are involved in different template processes. Along with linear templates (DNA, RNA) so called first order templates there are space or conformational templates in the cell. The latter ones are represented by some proteins, which can change their conformation, memorize it and transfer to newly synthesized homologous polypeptides (second order templates). The second order templates may interact either with each other or with the first order templates. Knowledge about relations between different template processes in the cell brings a new glance on mutual influence of different types of variability and on their roles in evolution.

✿ KEY WORDS: template processes, DNA, RNA, protein, polyvariability and ambiguity of template processes, prions, conformational templates.