



МЕХАНИЗМЫ МОДИФИКАЦИОННОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ

УДК 575

© С. Г. Инге-Вечтомов

Кафедра генетики и селекции
СПбГУ, СПб филиал Института
общей генетики им. Н. И. Вави-
лова РАН, Санкт-Петербург

✿ Современная классификация типов изменчивости, основанная на феноменологии ее проявлений, содержит множество противоречий. В одну группу объединены «мутации»: генные, хромосомные и геномные, механизмы возникновения которых различны. Не меньше проблем обнажает рассмотрение онтогенетической изменчивости, объединяющей модификационные (регуляторные) и генетические (мутационные и рекомбинационные) изменения, а также эпигенетическую изменчивость (и наследственность), которая до сих пор не имеет строгих критериев определения. Наследственная и модификационная изменчивость оказываются связанными ближе, чем мы это представляли себе ранее. Предложена альтернативная классификация типов изменчивости, исходящая из матричного принципа в биологии. Отсутствие однозначного соответствия между механизмами и феноменологией изменчивости следует рассматривать как признак рождения новой парадигмы в понимании биологической изменчивости.

✿ **Ключевые слова:** типы изменчивости; противоречия классификации изменчивости; мутации; рекомбинация; модификации; эпигенетика; матричный принцип.

Поступила в редакцию 21.05.2010.
Принята к публикации 03.11.2010.

ЧТО МЫ ЗНАЕМ ОБ ИЗМЕНЧИВОСТИ?

ВВЕДЕНИЕ

Настоящее сообщение посвящено не столько тому, что мы знаем об изменчивости, сколько тому, чего мы не знаем об этом наиболее характерном свойстве живых систем.

Наследственность и изменчивость составляют предмет генетики, как ее определил У. Бэтсон в 1906 г. Если механизмы наследственной передачи признаков охарактеризованы достаточно подробно для разных таксономических групп организмов, то механизмы изменчивости исследованы значительно хуже. До сих пор не существует общей теории изменчивости, хотя мы сильно продвинулись в этом направлении. Продвинулись, по крайней мере, настолько, что уже осознаем, чего мы не понимаем или, в чем мы заблуждаемся.

ПРОТИВОРЕЧИЯ КЛАССИФИКАЦИИ ИЗМЕНЧИВОСТИ

Общепринятая классификация типов изменчивости (см. рис. 1), всецело основанная на феноменологии, содержит множество противоречий, что зачастую служит источником взаимного непонимания между биологами. Введение представления об эпигенетической изменчивости (и наследственности) еще больше запутывает ситуацию. До сих пор нет общепринятого определения мутации, которое отделяет ее от других типов изменчивости. Так, рассмотрение генных, хромосомных и геномных мутаций объединяет события, связанные с изменениями нуклеотидной последовательности отдельных генов, которые, строго говоря, только и следует считать мутациями; к хромосомным мутациям, или перестройкам относят результат рекомбинации — гомологичной, эктопической, незаконной. О рекомбинационном механизме хромосомных перестроек еще в 1929 году писал А. С. Серебровский (Serebrovsky, 1929). В связи с этим очевидна нестрогость такого, например, словосочетания, как транспозонный мутагенез, поскольку транспозиция — внедрение мигрирующего элемента в новое место в геноме есть событие рекомбинационное. Геномные мутации (нерасхождение и потери хромосом, полиплоидизация) чаще всего происходят в результате нарушений в структуре и работе белков цитоскелета, в частности веретена деления клетки, т. е. событий типа модификаций в соответствии с принятыми представлениями. Полиплоидия часто оказывается и результатом гибридизации. Наконец, эпигенетические изменения, которые все еще не имеют четкого определения и критериев идентификации, также зачастую относят к событиям близким к мутациям. Вспомним понятие «эпимутации», используемое многими исследователями (см., например, Чураев, 2005).

Во избежание этих противоречий рискнем дать еще одно определение мутации: **Мутация — наследуемое изменение генетического материала, не сводимое к характеристикам генетического материала (генотипа) родителей.**

Не меньше проблем возникает при рассмотрении онтогенетической изменчивости. В основе индивидуального развития многоклеточных организмов лежат такие механизмы, обеспечивающие изменчивость, как: мо-

Таблица 1

Типы пост-трансляционной ковалентной модификации гистонов и их последствия [22]

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)
Примечание: * 1 — низкомолекулярные группировки, 2 — пептиды.		



Рис. 1. Классификация типов изменчивости. По: [3] с дополнением

дификации, основанные на регуляции действия генов, включая альтернативный сплайсинг, а также мутации (сайт-направленный мутагенез при образовании антител) и рекомбинации (при сборке генов, кодирующих иммуноглобулины и др. перестройки генома в онтогенезе).

Наконец, модификации и механизмы их возникновения за редким исключением (например, адаптивные модификации, основанные на регуляции экспрессии генов), также изучены недостаточно. Модификации часто сводят к адаптивным изменениям, адекватным среде обитания, что совсем не обязательно. Как показал Б. Л. Астауров (1927) существует и спонтанная модификационная изменчивость («автономная изменчивость»), связанная в первую очередь со случайными «ошибками» в экспрессии генетической информации. Аналогия со спонтанным мутационным процессом при репликации очевидна. К этому явлению все чаще обращается мировая наука, увы, без

ссылки на Астаурова (см., напр., Уэннер, 2008; Streit, Sommer, 2010).

При этом существует несомненная связь между наследственной и модификационной, не наследственной по определению, изменчивостью. Само это разделение относительно, о чем свидетельствует знакомство с явлениями эпигенетической наследственности-изменчивости, привлекающее все большее внимание в последнее время. В этой области все еще много неясного. В настоящее время в лучшем случае можно сказать, что эпигенетическим наследованием или изменчивостью мы считаем наследование или изменения признаков лишь косвенно связанные с сохранением (или изменениями) нуклеотидных последовательностей в ДНК. Ближе всего к определению критериев эпигенетического явления подошли Р. Н. Чураев и В. А. Ратнер в 1975 г в своей теории эпигена (Чураев, 2005, 2010). Среди прочих утверждений авторов, с которыми можно спорить, несомненную ценность представляют два критерия: 1) наследование возникающего изменения, по крайней мере, в ряду клеточных поколений и 2) вовлечение регуляторных механизмов, когда одно из альтернативных состояний регулируемого гена или генов сохраняется в ряду клеточных или половых поколений. Продуктивность этой концепции иллюстрирует экспериментальная работа Чураева и сотрудников, в которой эпиген был сконструирован методами генной инженерии, согласно сформулированным ранее принципам и, будучи введенным в клетки *Escherichia coli*, работал в полном соответствии с предсказаниями авторов (Tchuraev et al., 2000).

Часто эпигенетические явления связаны с метилированием ДНК, определяющим геномный импринтинг и другие события эпигенетического типа (Ronemus, Martienssen, 2005, см. также: Молчание генов, 2008). Известно множество модификаций гистонов, которые связывают с эпи-

генетическими изменениями, некоторые из них представлены в таблице 1 (Kouzarides, Berger, 2007). Большую роль в эпигенетической регуляции играет интерференция РНК (Novina, Sharp, 2004; Молчание генов, 2008). К эпигенетике также относят явление прионизации белков (Prusiner, 1998), которое лежит в основе т. н. белковой наследственности (Миронова, 2010).

Таким образом, механизмы эпигенетической изменчивости представляют собой весьма разнородную группу явлений. Если их связывать с различными способами регуляции действия генов, то становится очевидным, что сами механизмы регуляции и уровень их приложения к генетическим процессам также весьма разнородны. В первом приближении их можно представить следующим образом:

Уровни регуляции генетических процессов

Репликация

избирательная репликация участков генома

Транскрипция

оперонная схема (прокариоты)

транскрипционная регуляция эукариот

Хромосомный уровень

хроматин (эукариоты):

метилование ДНК

модификации гистонов

ядерная компартментализация

Созревание транскрипта

Дифференциальный сплайсинг

Интерференция РНК

Трансляция (прокариоты и эукариоты)

Пост-трансляционные процессы (прокариоты и эукариоты)

созревание белков

конформационные матрицы

Из этого перечня, который может быть и более подробным, следует, что поиски какого-то одного механизма эпигенетической изменчивости (наследственности) бесперспективны.

Относительность подразделения наследственной и ненаследственной изменчивости и связь между ними проявляются в их взаимозависимости. Норма реакции организма, заданная генотипом определяет пределы модификационной изменчивости. В то же время некоторые адаптивные модификации определяют уровень наследственной изменчивости, например, индукция SOS-репарации у бактерий влечет за собой повышение частоты мутаций. Кроме того, некоторые модификации имеют общие этапы с мутационным процессом. Так, фенотипическое проявление первичных повреждений генетического материала, устраняемых затем репарацией, следует относить к модификациям. В то же время эти же первичные повреждения в процессе репарации могут быть превращены в мутации. К сожалению, лишь немногие экспериментальные

модели позволяют отслеживать весь процесс с момента возникновения и проявления первичных повреждений до их превращения в наследуемые изменения генетического материала — мутации или последствия рекомбинации (Inge-Vechtomov, Repnevskaya, 1989; Степченкова и др., 2009).

Часто в основе крупных наследуемых изменений лежат события типа модификаций. Мы уже упоминали нарушения цитоскелета (модификационные изменения), которые приводят затем к таким наследуемым изменениям генома, как анеуплоидия и полиплоидия, которые рассматривают как варианты первичной дупликации генетического материала, создающие возможности для его последующей эволюционной дивергенции (Ohno, 1970). Столь же парадоксальным выглядит и явление белковой (прионной) наследственности у грибов, в основе которого лежит модификация вторичной и третичной структуры белка. У млекопитающих это явление обнаруживается именно как модификация. Прионы млекопитающих могут возникать спонтанно, они инфекционны, но не наследуются в последующих поколениях, в то время, как у грибов прионы проявляются как цитоплазматические наследственные детерминанты (Миронова, 2010).

Точно также изменения генетического материала, которые мы привыкли связывать с наследственными изменениями: хромосомные перестройки, анеуплоидия, полиплоидия и др. могут приводить к модификационным, т. е. не наследуемым изменениям, если они происходят в соматических клетках многоклеточных организмов.

Казалось бы, можно избавиться от всех этих противоречий в наших представлениях, отталкиваясь не от феноменологии, а от механизмов изменчивости.

МАТРИЧНЫЙ ПРИНЦИП И МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ

Попытаемся это сделать, обратившись к Центральной догме молекулярной биологии (Crick, 1958, 1970), олицетворяющей современную молекулярно-биологическую парадигму при рассмотрении воспроизведения генетического материала и экспрессии генетической информации. Это — воплощение матричного принципа в биологии, предложенного еще Н. К. Кольцовым (1935), а вовсе не отражение потока информации в клетке, как часто ее понимают.

У всех матричных процессов: репликации, транскрипции, трансляции есть общие характеристики. Перечислим их.

Характеристики, общие для матричных процессов I рода

Этапы:

Инициация

Элонгация (копирование)

Терминация

Свойства:

Поливариантность (неоднозначность)

Возможность коррекции (репарации)

Кроме трех этапов — инициация, элонгация (или копирование), терминация, для всех этих матричных процессов характерна поливариантность, т. е. осуществление несколькими вариантами молекулярных машин, структура которых закодирована в геноме, или возникающими в результате модификаций (Инге-Вечтомов, 1976, 2001). Эти копирующие устройства работают с разной точностью и т. о. свойство поливариантности сопровождается неоднозначностью матричных процессов, которую обычно ассоциируют с их ошибками, впадая при этом в очевидный антропоморфизм. Наряду с поливариантностью и неоднозначностью, присущей всем матричным процессам у них есть еще одна общая характеристика — способность к коррекции, или репарации — устранению «ошибок» матричного синтеза. Баланс этих двух противоположно направленных свойств — неоднозначности и способности к коррекции определяет точность матричного синтеза, оптимизированную в ходе эволюции для каждого вида организмов. Как видно в принципе поливариантности матричных процессов априорно заложена их изменчивость. Кроме того, такой подход позволяет рассматривать с единых позиций, как изменчивость, связанную с хранением и воспроизведением генетического материала, так и изменчивость, связанную с экспрессией генетической информации.

Центральную догму Крика, воплощающую матричный принцип, сегодня следует дополнить. Рассмотренные до сих пор матричные процессы связаны с копированием матриц последовательности, когда последовательность элементов (нуклеотидов) одной макромолекулы — нуклеиновой кислоты задает последовательность элементов (нуклеотидов, аминокислотных остатков) дочерней макромолекулы — нуклеиновой кислоты или полипептидной цепи. Кроме того, существуют и конформационные, или пространственные матрицы, которые воспроизводят не первичную структуру макромолекулы, в частности, белка, а его пространственную укладку — конформацию. Последняя может изменяться без изменения первичной структуры и далее возникшие таким образом конформеры могут воспроизводиться в результате своеобразного матричного процесса, который мы назовем матричным процессом II рода в отличие от привычных нам матричных процессов I рода, которые мы обсуждали ранее. Матричные процессы II рода отвечают не только за воспроизведение измененной конформации белков-прионов у млекопитающих (Prusiner, 1998) и низших эукариот (Миронова, 2010), но и за образование цитоплазматических стресс-гранул у млекопитающих (Anderson, Kedersha, 2002; Gilks et al., 2004). Они вовлечены в передачу нервного импульса у моллюска *Aplysia* (Si et al., 2010) и в другие патологические и адаптивные процессы. По-видимому, они широко распространены в природе и их следует относить к одному из механизмов эпигенетических процессов наследствен-

ности и изменчивости (Gottschling, 2010), но о них мы знаем значительно меньше, чем о матричных процессах I рода.

Учитывая существование матриц I и II рода, мы можем представить Центральную догму молекулярной биологии в несколько модифицированной форме (рис. 2). Отталкиваясь от матричного принципа, обобщающего механизмы, лежащие в основе всех явлений наследственности и изменчивости, можно предложить альтернативную классификацию типов изменчивости. Можно связать все типы изменчивости только с двумя процессами: воспроизведением генетического материала и экспрессией генетической информации, добавив к ним регуляцию как необходимый компонент для взаимодействия с окружающей средой (рис. 3). При этом придется отказаться от деления изменчивости на наследственную и ненаследственную. Это связано с тем, что одни и те же механизмы могут быть вовлечены, как в наследственную, так и в ненаследственную изменчивость в зависимости от таксономической принадлежности и стадии жизненного цикла исследуемого организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мы видим, что не существует однозначного соответствия между механизмами и феноменологией изменчивости, по крайней мере, в том, что касается ее подразделения на наследственную и ненаследственную изменчивость. Можно полагать, что в этом выражается своего рода биологический принцип неопределенности, связанный со сложностью и многоуровневой организацией живых систем. Этим он отличается от физического принципа неопределенности, который предложил рассматривать для живых систем Е. Д. Сverdlov (2009).

Материал, рассмотренный в данном сообщении, показывает, что мы стоим перед необходимостью смены парадигмы в наших представлениях об изменчивости. Преодоление существующих противоречий необходимо для более ясного понимания соотношения основных факторов эволюции: наследственности, изменчивости и отбора, для понимания соотношения и роли наследственной и ненаследственной изменчивости в эволюции, о чем впервые говорили Е. И. Лукин (1936) и В. С. Кирпичников (1935). Это касается, в частности, проблемы ускоренной эволюции человека, которая в огромной степени перешла в область сигнальной наследственности (Лобашев, 1961), или культуры, т. е. в область модификационной и эпигенетической изменчивости и наследственности.

Автор признателен О. Н. Тиходееву (кафедра генетики и селекции Санкт-Петербургского государственного университета) за прочтение рукописи и полезные замечания, а также М. М. Асланяну и В. М. Глазеру (кафедра генетики Московского государственного университета) за помощь в составлении списка цитируемой литературы.

Центральная догма молекулярной биологии как отражение матричного принципа (Crick, 1958, 1970

с дополнением)

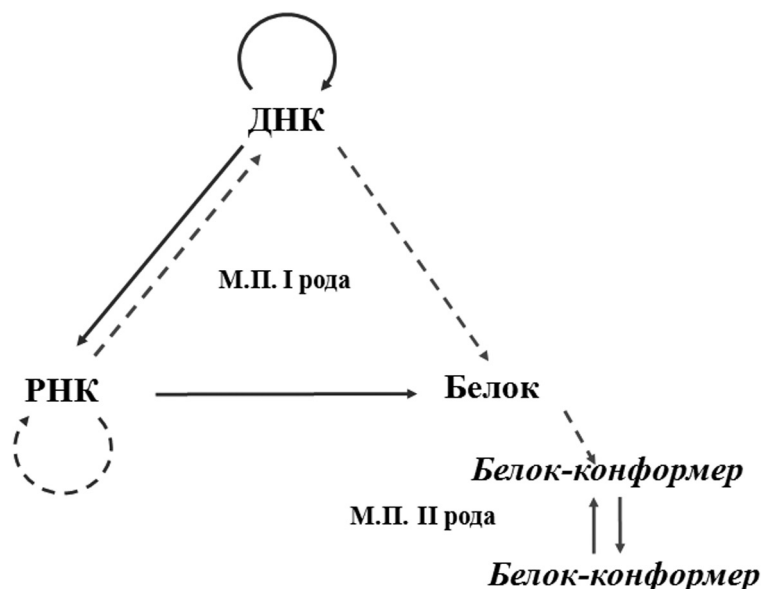


Рис. 2. Центральная догма молекулярной биологии как отражение матричного принципа в биологии [17, 18] с дополнением М.П. — матричные процессы.

**РЕПЛИКАЦИЯ
ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА** -----> **ИЗМЕНЧИВОСТЬ**

↑
Регуляция
↓

**ЭКСПРЕССИЯ
ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ** -----> **ИЗМЕНЧИВОСТЬ**

Рис. 3. Классификация типов изменчивости, основанная на их механизмах

Работа частично финансируется из грантов: Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Биоразнообразие и динамика генофондов» и РФФИ 09-0413778-офи-ц.

Литература

1. Астауров Б. Л., 1927. Исследование наследственного изменения гальтеров у *Drosophila melanogaster* Schin // Журн. Эксп. Биол. Серия А. Т. 3. Вып. 1—2. С. 1—61.
2. Инге-Вечтомов С. Г., 1976. Принцип поливариантности матричных процессов // Исследования по генетике. Изд. ЛГУ. Вып. 7. С. 7—19.
3. Инге-Вечтомов С. Г., 1989. Генетика с основами селекции. М.: ВШ.
4. Инге-Вечтомов С. Г., 2001. О принципе поливариантности матричных процессов // Современные проблемы радиобиологии, радиоэкологии и эволюции. Труды международной конференции, посвященной столетию Н. В. Тимофеева-Ресовского. Дубна, 6—9 сентября 2000 г. Отв. ред. В. И. Корогодина. Дубна. ОИЯИ. С. 343—353.
5. Кирпичников В. С., 1935. Роль ненаследственной изменчивости в процессе естественного отбора (гипотеза о косвенном отборе) // Биол. журн. Т. 4. № 5. С. 775—800.
6. Кольцов Н. К., 1928. Наследственные молекулы // Организация клетки». М.-Л.: Гос. изд. биол. и мед. лит. С. 585—622.
7. Лобашев М. Е., 1961. Сигнальная наследственность // Исследования по генетике. № 1. Л.: Изд. Лен. гос. университета. С. 3—11.
8. Лукин Е. И., 1936. О причинах замены в процессе органической эволюции ненаследственных изменений наследственными (с точки зрения теории естественного отбора) // Эволюционная биология: История и теория. Вып. III. СПб. С. 19—33 (Оригинал: Учен. Записки Харківського Університету. 1936. С. 200—208).
9. Миронова Л. Н., 2010. Белковая наследственность и регуляция экспрессии генов у дрожжей // Экологическая генетика. № 4. С. 10—16.
10. Молчание генов, 2008. Сборник научных трудов. Пущино.
11. Свердлов Е. Д., 2009. Взгляд на жизнь через окно генома. Том 1. М.: Наука.

12. Степченко Е. И., Коченова О. В., Инге-Вечтомов С. Г., 2009. «Незаконная» гибридизация и «незаконная» цитодукция у гетероталлических дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* как система для анализа генетической активности экзогенных и эндогенных факторов в «альфа-тесте» // Вестник СПбГУ. Серия 3. Биология. Вып. 4. С. 129–139.
13. Уэннер М., 2008. Когда шум — не помеха // В мире науки. 2008. № 10. С. 6–7.
14. Чураев Р. Н., 2005. Контуры неканонической теории наследственности: от генов к эпигенам // ЖОБ. Т. 66. № 2. С. 99–122.
15. Чураев Р. Н., 2010. Эпигены — наследственные единицы надгенного уровня // Экологическая генетика. № 4. С. 17–24.
16. Anderson P., Kedersha N., 2002. Stressful initiations // J. Cell Sci. Vol. 115. P. 3227–3234.
17. Crick H. F. C., 1958. On protein synthesis // Symp. Soc. Exptl. Biol. Vol. 12. P. 138–163.
18. Crick F., 1970. Central dogma of molecular biology // Nature. Vol. 227. P. 561–563.
19. Gilks N., Kedersha N., Ayodele M. et al., 2004. Stress granule assembly is mediated by prion-like aggregation of TIA-1 // Mol. Biol. Cell. Vol. 15. P. 5383–5398.
20. Gottschling D. E., 2007. Epigenetics: From phenomenon to field. In: “Epigenetics”. Chapter 1. Cold Spring Harbor Laboratory Press. P. 1–13.
21. Inge-Vechtomov S. G., Repnevskaya M. V., 1989. Phenotypic expression of primary lesions of genetic material in *Saccharomyces* yeast. Genome. Vol. 31. P. 497–502.
22. Kouzarides T., Berger S., 2007. Chromatin modifications and their mechanisms. In: “Epigenetics”. Chapter 10. Cold Spring Harbor Laboratory Press. P. 191–210.
23. Novina C. D., Sharp P. A., 2004. The RNAi revolution. Nature. Vol. 430. P. 161–164.
24. Ohno S., 1970, 1973. Evolution by gene duplication. Berlin-N-Y: Springer-Verlag. 178 p. (Оно С. Генетические механизмы прогрессивной эволюции. М.: Мир. 1973).
25. Prusiner S. B., 1998. Prions // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 95. P. 13363–13383.
26. Ronemus M., Martienssen R., 2005. Methylation mystery. Nature. Vol. 433. P. 472–473.
27. Streit A., Sommer R. J., 2010. Random expression goes binary // Nature. Vol. 463. P. 891–892.
28. Serebrovsky A. S., 1929. A general scheme for the origin of mutations // The Amer. Naturalist. Vol. 63. P. 374–378.
29. Si K., Choi Y. -B., White-Grindley E., Majumdar A., Kandel E. R., 2010. APLISIA CPEB can form prion-like multimers in sensory neurons that contribute to long-term facilitation // Cell. Vol. 140. P. 421–435.
30. Tchuraev R. N., Stupak I. V., Tropinina T. S., Stupak E. E., 2000. Epigen: design and construction of new hereditary units // FEBS Letters. Vol. 486. P. 200–202.

WHAT DO WE KNOW ABOUT VARIABILITY?

Inge-Vechtomov S. G.

✿ **SUMMARY:** Contemporary phenomenological classification of variability types meets lots of contradictions. There is a single group of “mutations”: gene, chromosomal, genomic ones, which originate through different mechanisms. Ontogenetic variability puts even more questions because it embraces: modifications (regulation of gene expression), genetic variations (mutations and recombination) and epigenetic variations (and inheritance) in addition, with no clear criterions of the latter ones definition so far. Modifications and heritable variations are appeared to be closer to each other then we suspected before. An alternative classification of variability may be proposed basing upon template principle in biology. There is no direct correspondence between mechanisms and phenomenology of variation. It is a witness of a new paradigm coming in biological variability understanding.

✿ **KEY WORDS:** variability types; contradictions in variability classification; mutations; recombination; modifications; epigenetics.

✿ Информация об авторах

Инге-Вечтомов Сергей Георгиевич — академик РАН, заведующий кафедрой генетики и селекции биолого-почвенного факультета СПбГУ, профессор, д. б. н.
Санкт-Петербургский государственный университет.
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.
E-mail: ecolgenet@list.ru

Inge-Vechtomov Sergey Georgievich — academician of RAS, head of the department. The State University of Saint-Petersburg. Universitetskaya nab., 7/9, St.-Petersburg, Russia. 199034.
E-mail: ecolgenet@list.ru