

© С. Г. Инге-Вечтомов

Санкт-Петербургский
государственный университет,
Санкт-Петербург

✿ Рассмотрены типы модификаций и их место в традиционной классификации изменчивости. Таким образом, выявляется противоречивость этой классификации, основанной на феноменологии изменчивости. Взаимосвязь модификаций и наследуемых изменений позволяет предложить альтернативную классификацию изменчивости, основанную на ее механизмах: (1) изменчивость, связанную с хранением генетической информации и воспроизведением ее носителей (генетического материала) и (2) изменчивость, связанную с реализацией (экспрессией) генетической информации. Отсюда следует, что представления о наследственной и ненаследственной изменчивости вторичны по отношению к механизмам, лежащим в их основе, и связаны с таксономической принадлежностью и стадиями жизненного цикла исследуемых биологических объектов.

✿ **Ключевые слова:** наследственная и ненаследственная изменчивость, модификации, классификация и механизмы изменчивости, репликация, транскрипция, трансляция, репарация, регуляция, стресс-реакция.

МЕХАНИЗМЫ МОДИФИКАЦИОННОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ

РАЗВЕРНУТАЯ АННОТАЦИЯ КУРСА

Этот небольшой курс (16 ч.) студенты-генетики слушают в конце первого года магистратуры. Необходимым условием восприятия материала является знание «Общей генетики» и всех общих и специальных курсов по генетике, представляемых студентам кафедры, в особенности те курсы, в которых рассмотрены молекулярные механизмы репликации, репарации, мутационного процесса, стресс-реакций. Студенты должны хорошо понимать этапы реализации генетической информации: транскрипцию, трансляцию и основные механизмы регуляции экспрессии генов.

Курс — во многом проблемный. В нем представлен как материал уже занимающий прочное место в системе генетического образования, так и некоторые вопросы, которые можно отнести к разряду дискуссионных. Это связано с тем, что единый взгляд на разнообразные механизмы модификаций еще не сложился. Более того, отсутствует и единая теория изменчивости. Ситуация парадоксальная, поскольку принято определять предмет генетики как науки о наследственности и изменчивости организмов. При этом единая теория наследственности представляется в основном сформированной, а единой теории изменчивости нет.

Курс отталкивается от общепринятой классификации изменчивости, сложившейся в основном на феноменологической основе в «классический» период развития генетики. Модификации, определяемые как не наследуемые изменения, занимают особое место в этой классификации. «Пограничное» положение модификаций подчеркивает их связь с онтогенетической изменчивостью, а также связь с наследственной изменчивостью: обусловленность модификаций генетически заданной нормой реакции, а также общие этапы формирования некоторых модификаций и мутаций.

Рассмотрение модификационной изменчивости должно быть свободно от догмы адаптивности всех модификаций. Начиная с работ Б. Л. Астаурова (1927), мы можем говорить о спонтанных и индуцированных модификациях, возникающих как вмешательство в реализацию генетической информации. Модификации следует рассматривать как явление, основанное на генетических процессах, ответственных за формирование и реализацию нормы реакции организма.

В курсе сделан акцент на основных этапах реализации генетической информации и возможности их изменчивости. В связи с проблемой адаптивных модификаций рассмотрены механизмы регуляции экспрессии генов, в особенности регуляции репаративных процессов. Это позволяет ввести представление о поливариантности матричных процессов и таким образом перейти к рассмотрению различных типов изменчивости с единых позиций.

В свете современных данных об эпигенетических механизмах наследственности-изменчивости критически рассмотрено представление о модификациях как не наследуемых изменениях. При этом значительное внимание уделено геномному импринтингу у млекопитающих, модификации ДНК и гистонов, концепции эпигена Р. Чураева; роли малых РНК в регуляции экспрессии генов; прионизации белков и прионному механизму наследования у дрожжей.

Рассмотрение возможности фенотипического проявления первичных повреждений ДНК, являющихся мишенью репаративных процессов, должно показать, что некоторые модификации возникают в процессе становления мутаций еще до их фиксации как наследуемых изменений генетического материала или устранения системами репарации. Этот раздел курса «Ме-

ханизмы модификаций» связывает его с курсами: «Генетическая токсикология» (стр. 38) и «Спецлаборатория (методы тестирования генетической активности факторов среды)» (стр. 41).

Особое внимание уделено роли модификаций в симбиогенетических отношениях организмов, когда симбионты и паразиты влияют на действие генов и норму реакции организма-хозяина. Отсюда возникает парадокс — инфекционную и симбиотическую наследственность следует рассматривать как примеры модификационной изменчивости. Изложение этого материала опирается на курсы: «Симбиогенетика» в бакалавриате (стр. 8) и «Генетические механизмы индивидуальных и кооперативных адаптаций» (стр. 25).

Особо рассмотрены элементарные эколого-генетические модели: «Дрожжи-дрозофила», «Высшие растения-членистоногие», «Пасленовые — фитоптора» как простые системы, в которых продуцент и потребитель связаны этапами единой пищевой цепи (биосинтеза стероидов), генетический контроль которой хорошо изучен. Изменчивость по этому признаку связывает модификационную изменчивость (а опосредованно и наследственную изменчивость) вида-потребителя с мутационной изменчивостью вида-продуцента. Среди других примеров того же рода рассмотрены генетические последствия феромонального стресса у мышей. Этот материал связывает данный курс с курсом «Генетика высших форм межорганизменных взаимоотношений» (стр. 34).

Курс завершает раздел, посвященный проблеме значения модификаций в эволюции. При этом речь идет не только об адаптивных модификациях как пробе нормы реакции, «под защитой» которой отбор накапливает генокопии модификаций, но и о неслучайной связи мутационной (шире — наследственной) изменчивости и модификаций. При этом нужно учитывать и онтогенетические адаптации организмов к неблагоприятным факторам среды и молекулярную связь аппаратов репликации, репарации, транскрипции и трансляции через наличие у них общих компонентов. Таким образом, можно видеть неслучайную связь по частоте возникающих наследственных и модификационных изменений (проблема т.н. адаптивного мутагенеза), но отнюдь не по их направленности.

В заключение представлена альтернативная классификация типов изменчивости, основанная на рассмотрении основных матричных процессов в клетке с единых позиций. Предлагаемая классификация типов изменчивости исходит не столько из феноменологии, сколько из механизмов генетических процессов. Предложено рассматривать (1) изменчивость, связанную с механизмами репликации и поддержания стабильности генетического материала и (2) изменчивость, связанную с экспрессией генетической информации. Тот и другой тип изменчивости могут иметь разные последствия в зависимости от систематической принадлежности организма и стадии его развития. При этом приведены примеры одних и тех

же механизмов, которые у одних организмов выражаются в форме модификаций, а у других — в форме наследуемых изменений.

Курс акцентирует значение рассмотрения модификаций как вклада генетики в общебиологические представления.

ПРОГРАММА КУРСА (10 СЕМЕСТР, 16 ЧАСОВ)

Введение

Определение модификации. Обсуждение модификаций как ненаследуемых изменений. Проблема определенной и неопределенной изменчивости Ч. Дарвина. Относительность и противоречивость современной классификации типов изменчивости.

Типы модификаций и их причины

Различные способы рассмотрения модификаций. Модификации как адаптивные изменения. Модификации не обязательно адаптивны: морфозы. Фенокопии мутаций. Фенокопии нормы: фенотипическая супрессия. Длительные модификации. Спонтанные модификации по Б. Л. Астаурову. Модификации как проявление первичных повреждений генетического материала.

Модификации — изменения в пределах нормы реакции. Экспрессивность, пенетрантность. Проблема эпигенетической наследственности-изменчивости. Соматональная изменчивость.

Механизмы модификаций

Адаптивные модификации (регуляция, стрессы).

Регуляция действия гена у прокариот и эукариот как основа адаптивных модификаций. Транскрипция и ее регуляция у про- и эукариотов. Репрессия и индукция. Опероны и регулоны. Усилители (энхансеры) и глушители (сайленсеры). Активный и неактивный хроматин.

Стрессовый ответ как генерализованная реакция клетки и организма. Белки стрессового ответа (белки теплового шока), регуляция стресс-реакции. Генетические регуляторные элементы (HSE) и регуляторные факторы — белки (HSF). Клеточные функции белков теплового шока. Шапероны и шаперонины.

Конститутивные и адаптивные системы репарации генетического материала. SOS-репарация. Параллельная индукция белков теплового шока и белков репарации. Взаимобусловленность модификаций и мутационной изменчивости. Пострадиационная (температурная) модификация мутационного процесса (Лобашев М. Е., Ватти К. В., Тихомирова М. М.).

Общие белки транскрипции и репарации. Транскрипция и мутационный процесс. Проблема «адаптивного» мутагенеза.

Фенокопии мутаций (морфозы). Критические периоды в онтогенезе.

Фенокопии нормы — фенотипическая супрессия.

Мутанты, чувствительные к повышенной и пониженной температуре, к рН, осмосу и т.д. Модификации на

уровне транскрипции, трансляции, складывания молекулы белка или РНК.

Первичные повреждения ДНК и модификации

Модификации как результат фенотипического проявления первичных (предмутационных) повреждений генетического материала. Примеры генетического анализа ненаследуемых изменений генетического материала. Система типов спаривания у дрожжей-сахаромицетов.

Шумы индивидуального развития и врожденные аномалии.

Проблемы эпигенетической наследственности-изменчивости.

Детерминация и трансдетерминация у дрозофилы.

Концепция эпигена Чураева Р.Н. (1975). Конструирование эпигена (2000).

Геномный импринтинг. Метилирование и др. модификации ДНК и белков хроматина. Интерференция РНК у животных растений и грибов.

Ферментативный импринтинг.

Кортикальная наследственность у инфузорий.

Длительные модификации.

Явление прионизации белков и прионный механизм наследования модификаций третичной структуры белков. Матрицы последовательности (I рода) и конформационные матрицы (II рода). Долговременная память у *Aplysia*. Цитоплазматические стрессовые гранулы в клетках млекопитающих. Ядерная оболочка. Хромосомные территории.

Модификационная и наследственная изменчивость в синэкологических отношениях.

На пути к эколого-генетическому синтезу в теории эволюции. Инфекционная (симбиотическая) наследственность или модификационная изменчивость? Членистоногие и *Wolbachia*.

Генетический контроль пищевых цепей и элементарные эколого-генетические модели. Растения и почвенные микроорганизмы. Модель генетической колонизации: *Agrobacterium tumefaciens* — крестоцветные. Дрожжи — дрозофила. Зависимость генетических процессов вида-потребителя от метаболизма вида-продуцента.

Феромональный стресс и генетические процессы у мышей.

Значение онтогенетических адаптаций в индуцированном мутационном процессе на примере дрозофилы.

Роль модификаций в эволюции.

Модификации как проба нормы реакции (Лукин Е. И., 1936, Кирпичников В. С., 1939).

Адаптивные системы репарации и мутационный процесс.

Парадоксы СТЭ: популяционная генетика и теория нейтральной эволюции, дупликация и дивергенция генетического материала через стадию псевдогенов. Наследуемые модификации (прионизация) факторов терминации и судьба псевдогенов (?).

Альтернативная классификация типов изменчивости.

Неудовлетворительность принятой классификации изменчивости, основанной на феноменологии. Альтернативный подход: рассмотрение генетических процессов, связанных с воспроизведением генетического материала и реализацией (экспрессией) наследственной информации.

Принцип поливариантности матричных процессов как подход к рассмотрению всех типов изменчивости с единых позиций. Взаимодействие матричных процессов I и II рода.

Работа поддержана грантом «Ведущие научные школы» НШ-7623.2006.4

Литература

1. Астауров Б. Л. Исследование наследственного изменения гальтеров у *Drosophila melanogaster* Schin / Астауров Б. Л. // Журн. Эксп. Биол. Серия А. — 1927. — Т. 3, Вып. 1–2. — С. 1–61.
2. Инге-Вечтомов С. Г. Почему лисички не червивеют? или Некоторые проблемы экологической генетики / Инге-Вечтомов С. Г., Лучникова Е. М. // Природа. — 1992. — № 1. — С. 26–32.
3. Инге-Вечтомов С. Г. Прионы дрожжей и центральная догма молекулярной биологии / Инге-Вечтомов С. Г. // Вестник РАН. — 2000. — Т. 70, № 3. — С. 195–202.
4. Инге-Вечтомов С. Г. Возможная роль неоднозначности трансляции в эволюции генов / Инге-Вечтомов С. Г. // Молекулярная биология. — 2002. — Т. 36, № 2. — С. 268–276.
5. Инге-Вечтомов С. Г. Матричный принцип в биологии. (Прошлое, настоящее, будущее?) / Инге-Вечтомов С. Г. // Экологическая генетика. — 2003. — Т. 1, Вып. 0. — С. 6–15.
6. Инге-Вечтомов С. Г. Влияние экологических отношений на генетические процессы / Инге-Вечтомов С. Г., Барабанова Л. В., Даев Е. В., Лучникова Е. М. // Вестник СПбГУ. — 1999. — Вып. 4, № 24. — С. 14–31.
7. Калинин В. Л. Транскрипция и регуляция экспрессии генов / Калинин В. Л. — СПб: Изд. СПбГТУ, 2001. — 246 с.
8. Конюхов Б. В. Геномный импринтинг у млекопитающих / Конюхов Б. В., Платонов Е. С. // Генетика. — 2001. — Т. 37, № 1. — С. 5–17.
9. Проворов Н. А. Генетико-эволюционные основы учения о симбиозе / Проворов Н. А. // Журн. общей биол. — 2001. — Т. 62. — С. 472–495.
10. Спирин А. С. Структура рибосом и биосинтез белка / Спирин А. С. — Пушкино, 1984 (и последующие издания). — 367 с.
11. Супрессия мутации «сдвиг рамки считывания» в результате частичной инактивации факторов термина-

- ции трансляции у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* / Куликов В. Н., Тиходеев О. Н., Форафонов Ф. С. [и др.] // Генетика. — 2001. — Т. 37, № 5. — С. 1–8.
12. *Тер-Аванесян М. Д.* Генетический контроль синтеза белка / Тер-Аванесян М. Д., Инге-Вечтомов С. Г. — Изд-во ЛГУ, 1988. — 294 с.
13. *Тиходеев О. Н.* Автономная изменчивость: феномен и возможные механизмы / Тиходеев О. Н., Журина Т. В. // Экол. генетика. — 2004. — Т. II, Вып. 2. — С. 3–10.
14. *Chernoff Y. O.* Mutation process at the protein level: is Lamarck back? / Chernoff Y. O. // Mutation Res. — 2001. — Vol. 488. — P. 39–64.
15. *Inge-Vechtomov S. G.* Phenotypic expression of primary lesions of genetic material in *Saccharomyces* yeast / Inge-Vechtomov S. G., Repnevskaya M. V. // Genome. — 1989. — Vol. 31. — P. 497–502.
16. *Novina C. D.* The RNAi revolution / Novina C. D., Sharp P. A. // Nature. — 2004. — Vol. 430. — P. 161–164.
17. *Prusiner S. B.* Prions. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1998. — Vol. 95. — P. 13363–13383.
18. *Ronemus M.* Methylation mystery / Ronemus M., Martienssen R. // Nature. — 2005. — Vol. 433. — P. 472–473.
19. *Tchuraev R. N.* Epigen: design and construction of new hereditary units / Tchuraev R. N., Stupak I. V., Tropinina T. S., Stupak E. E. // FEBS Letters. — 2000. — Vol. 486. — P. 200–202.

Mechanisms of Modificational Variability

S.G. Inge-Vechtomov

✿ **SUMMARY:** Types of modifications and their position within the traditional classification of variability are analyzed. Through this approach contradictory status of the classification based upon phenomenology of variability is demonstrated. Interdependency of modifications and of inherent variability permits to pose an alternative classification of variability, based upon its mechanisms. There are variability: (1) connected with storage of genetic information and with replication of its carriers (genetic material) and (2) connected with realization (expression) of genetic information. So, it follows that idea of inherent and non-inherent variability is a secondary one toward their mechanisms and are connected with the taxonomy and life cycle stages. of the biological objects under investigation.

✿ **KEY WORDS:** inherent and non-inherent variability, modifications, classification and mechanisms of variations, replication, transcription, translation, repair, regulation, stress-reaction