



# ОБРАЗОВАНИЕ В ОБЛАСТИ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ

---

С 7 по 10 июня 2005 года в Санкт-Петербурге на базе Института сельскохозяйственной микробиологии РАСХН (г. Пушкин) прошла третья школа молодых ученых ВОГиС по экологической генетике на тему «Модификационная изменчивость в экологических взаимодействиях» при поддержке:

- Кафедры генетики и селекции Санкт-Петербургского государственного университета;
- Института сельскохозяйственной микробиологии РАСХН;
- Вавиловского общества генетиков и селекционеров;
- Санкт-Петербургского Научного центра РАН;
- Российского фонда фундаментальных исследований;
- Российской академии сельскохозяйственных наук.

## ОРГКОМИТЕТ ШКОЛЫ

- Председатель оргкомитета: Инге-Вечтомов С.Г., акад. РАН;
- Тихонович И.А., акад. РАСХН;
- Баранов В.С., проф., член-корр. РАН;
- Лутова Л.А., проф.;
- Худолей В.В., акад. РАЕН;
- Симаров Б.В., д. б. н.;
- Бондаренко Л.В., к. б. н.;
- Барабанова Л.В., к. б. н., директор школы;
- Джапаридзе Л.А., к.б. н., научный секретарь.

В работе школы приняли участие более 140 молодых ученых из России и стран ближнего зарубежья. Ведущие ученые Российских университетов и академических институтов представили лекции о достижениях и новых направлениях в области экологической генетики с акцентом на проблемах модификационной и эпигенетической изменчивости.

## ПРОГРАММА ШКОЛЫ

### 7 июня, вторник

10.00—10.15

Открытие работы 3-й школы по экологической генетике.  
Приветствия участникам школы

### Общее введение

Сопредседатели: Тихонович И.А., Инге-Вечтомов С.Г.

10.15—11.15

С.Г. Инге-Вечтомов

К общей теории изменчивости

### Тема 1. Модификационная изменчивость в адаптации и эволюции

11.15—12.15

Л.А. Лутова

Морфогенез растений и уровень экспрессии основных регуляторных генов

12.15–12.45

Перерыв, кофе

12.45–13.45

*Т.А. Ежова*

Эпигенетика и онтогенез

13.45–14.45

*В.С. Тырнов*

Роль модификационной изменчивости в реализации неполовых систем размножения у растений

14.45–15.45

*В.Н. Горбунова*

К вопросу о молекулярных механизмах фенотипической изменчивости

15.45–16.45

Обед

18.00–19.00

*Ф.И. Ингель*

Качество жизни и индивидуальная чувствительность генома человека. Есть ли выход из порочного круга?

**8 июня, среда**

**Тема 2. Эпигенетика 1**

Сопредседатели: *Баранов В.С., Худолей В.В.*

10.00–11.00

*В.С. Баранов*

Эпигенетические механизмы наследственности человека

11.00–12.00

*Е.И. Михайлова*

Эпигенетические аспекты мейоза: интеграция структуры и функции в компартиментализованном ядре

12.00–12.30

Перерыв, кофе

12.30–13.30

*Е.И. Рогаев*

Амилоидозы как модификации структуры белков

13.30–14.30

*В.В. Кушников, М.Д. Тер-Аванесян*

Прионный механизм наследования у дрожжей

14.30–15.30

*Л.Н. Миронова*

Прионы и клеточные функции

15.30–16.30

Обед

18.00–19.00

*Е.В. Дейнеко*

Трансгенные растения и проблемы биобезопасности

**9 июня, четверг**

**Тема 3. Эпигенетика 2**

Сопредседатели: *Лутова Л.А., Спицын В.А.*

10.00–11.00

*В.А. Спицын*

Естественные абиотические факторы внешней среды и модификационная изменчивость

11.00–12.00

*В.В. Худолей*

Эпигенетические канцерогены

12.00–12.30  
Перерыв, кофе  
12.30–13.30  
*И.С. Фрейдлин*  
Примеры эпигенетической изменчивости в иммунной системе  
13.30–14.30  
*И.В. Голденкова*  
Замолкание (транс)генов: что это такое и как с ним бороться?  
14.30–15.30  
Обед

16.00–18.00

Культурная программа.  
Экскурсия в Екатерининский дворец Пушкина

10 июня, пятница

**Тема 4. Симбиогенетика и модификации**

Сопредседатели: *Корочкин Л.И., Голденкова И.В.*

10.00–11.00

*И.А. Тихонович*

Симбиоз как генетическая система

11.00–12.00

*Н.А. Проворов*

Макро- и микроэволюция бактерий в системах симбиоза

12.00–12.30

Перерыв, кофе

12.30–13.30

*Е.Е. Андронов*

Сопряженная эволюция макро- и микроорганизмов в симбиозе

13.30–14.30

*Е.В. Даев*

От генов к поведению и обратно: пути феромональные...

14.30–15.30

*Л.И. Корочкин*

Несколько слов об эпигенетике

15.30–16.30

Обед

17.00–18.00

Подведение итогов стендовой сессии.

Вручение сертификатов слушателям 3-й школы по экологической генетике.

Заккрытие школы

## К ОБЩЕЙ ТЕОРИИ ИЗМЕНЧИВОСТИ

© С.Г. Инге-Вечтомов

Кафедра генетики и селекции Государственного университета, Санкт-Петербург

**И**зменчивость (и наследственность) представляет собой одну из фундаментальных характеристик живых систем, обуславливающих специфику биологической эволюции.

Принято сопоставлять наследственную и не наследственную изменчивость, в пределах наследственной — мутационную и комбинативную изменчивость. Промежуточное положение при этом отводится онтогенетической изменчивости, сочетающей черты модификаций и наследственной изменчивости.

Усложнению ситуации способствует последнее время всеобщее увлечение эпигенетической изменчивостью (и соответственно наследственностью).

Легко видеть противоречивость этой классификации, основанной на чисто феноменологических принципах:

1. Отсутствует определение мутации, и в одну категорию попадают генные, хромосомные и геномные мутации, возникающие за счет разных механизмов — мутации как изменения пар нуклеотидов, а также хромосомные aberrации и транспозиции, возникающие за счет рекомбинации, полиплоидия и анеуплоидия, связанные с нарушением структуры и функций белков веретена. Вспомним «транспозонный мутагенез». Очевидна недооценка комбинативной изменчивости.

2. Онтогенетическая изменчивость — также сборная категория. Здесь и регуляция транскрипции (включая альтернативный сплайсинг), трансляции и, даже репликации и рекомбинационные перестройки и избирательный мутагенез.

3. Выделение эпигенетической изменчивости скорее запутывает ситуацию, объединяя явления, основанные на различных механизмах от модификаций ДНК и гистонов, наследуемых изменений генетического материала (системный сайленсинг) до регуляторных взаимодействий по схеме эпигена, а также прионизация белков, не наследуемая у млекопитающих, но наследуемая у низших грибов, и фенотипическое проявление не наследуемых повреждений ДНК в промоторах.

4. Первичные (предмутационные?) изменения генетического материала, устранимые репарацией, могут проявляться фенотипически. Тем самым, мутационная и модификационная изменчивость могут иметь общие механизмы.

5. Особый разговор о так называемой инфекционной наследственности, которая по существу есть модификационная изменчивость.

Пришло время пересмотреть классификацию изменчивости, отказавшись от априорного деления ее на наследственную и ненаследственную. Одни и те же механизмы могут быть ответственны за оба типа изменчивости в зависимости от объекта и стадии его развития. Более логично рассматривать изменчивость, связанную с репликацией генетического материала и экспрессией генетической информации.

## МОРФОГЕНЕЗ РАСТЕНИЙ И УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ОСНОВНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ГЕНОВ

© Л.А. Лутова

Кафедра генетики и селекции Государственного университета, Санкт-Петербург

**О**сновная концепция генетики развития о дифференциальной экспрессии генов, в соответствии с которой в различных клетках развивающегося организма экспрессируются разные гены, полностью справедлива для высших растений. Тем не менее, все высшие растения по сравнению с животными характеризуются целым рядом отличительных черт. Основные из них — наличие прочной клеточной стенки, обуславливающей неподвижность организма, поэтому растения в эволюции избрали прин-

ципально иную жизненную стратегию, связанную с адаптацией. В связи с этим, учитывая своеобразие растений, правомочно поставить вопрос: существуют ли особенности морфогенеза, характерные только для данной группы эукариот. В результате секвенирования генома некоторых видов растений известно, что в морфогенезе растений участвует значительно большее количество транскрипционных факторов, чем у животных, среди которых главное место занимают KNOX- и MADS-гены. От места и уровня экспрессии этих главных регуляторов развития зависят особенности морфогенеза высших растений. В лекции будут приведены конкретные примеры как форма листа (простой или сложный) зависит от уровня экспрессии генов семейства KNOX. Тип соцветия — зак-

рытый или открытый — также определяется местом и уровнем экспрессии генов LFY и TFL, относящихся к семейству MADS-генов. Для некоторых транскрипционных факторов показано, что их экспрессия находится под эпигенетическим контролем. Это означает, что РНК играет ключевую роль в регуляции ключевых генов развития. В лекции также будет рассмотрена РНК-регуляция основных MADS-генов, контролирующих цветение: FLC и AG. В последние годы появились доказательства того, что ма-

лые РНК также играют важную роль в процессе развития, влияя на стабильность транскриптов или трансляцию.

В лекции будет продемонстрирована регуляция малыми РНК экспрессии генов, контролирующих развитие листа — его жилкование и формирование цветка. Таким образом, морфогенез растений обеспечивается обилием и разнообразием регуляторных молекул с множеством механизмов, регулирующих их экспрессию.

## ЭПИГЕНЕТИКА И ОНТОГЕНЕЗ

© Т.А. Ежова

Кафедра генетики Государственного университета им. М.В. Ломоносова. Москва

Исследования последних лет выявили важную роль эпигенетических факторов в регуляции всех стадий онтогенеза растений и животных. Основные успехи в изучении эпигенетического контроля онтогенеза растений достигнуты в исследованиях на модельном генетическом объекте — *Arabidopsis thaliana*. Компьютерный анализ генома этого растения выявил около 2000 генов, кодирующих miРНК и siРНК, а также гены, являющиеся потенциальными мишенями малых РНК. Экспериментально доказано, что малые РНК подавляют экспрессию ключевых генов морфогенеза *A. thaliana*, вызывая либо деградацию мРНК генов-мишеней (например, мРНК-генов *CUC1* и *CUC2*, поддерживающих стволовое состояние клеток) либо подавляя их трансляцию (например, трансляцию мРНК гомеозисного гена *AP2*).

Малые РНК могут иметь сложный характер транскрипции, который определяет особенности экспрессии генов-мишеней. Так, отсутствие экспрессии гомеозисного гена *AP2* во внутренних мутовках развивающегося цветка является результатом активной экспрессии в этих районах гена *miRNA172*. На примере изучения регуляции экспрессии гиббереллин-регулируемого гена *GAMYB* (регулятор транскрипции ключевого гена морфогенеза цветка *LFY*) установлена важная роль miРНК, кодируемой геном *miRNA159*, в обеспечении постоянного уровня гормонального сигнала и поддержании гомеостаза.

Об участии малых РНК в регуляции онтогенеза свидетельствуют и существенные изменения морфогенеза у мутантов растений *A. thaliana* с нарушениями биогенеза miРНК и siРНК, формирования комплекса RISC, РНК-зависимой РНК-полимеразы, хеликазы, а также нарушениями транспорта miРНК и siРНК.

Изучение мутантов *A. thaliana* с изменением процессов сборки и модификации хроматина, нарушением метилирования ДНК показало важную роль эпигенетических механизмов в адаптации растений к меняющимся условиям среды и регуляции переключения фаз онтогенеза. Так, например, гены группы Polycomb *EMF2*, *FIE*, *TFL2*, *CLF* осуществляют подавление генов эмбрионального развития при переходе на вегетативную стадию. На этой стадии гены *TFL2* и *CLF* играют также важную роль в подавлении экспрессии гомеозисных генов, контролирующих развитие цветка. Ген *VRN2*, напротив, ускоряет переход на репродуктивную стадию развития в ответ на яровизацию. Гены *FIS2*, *MEA*, *FIE* на репродуктивной стадии предотвращают развитие семян до момента оплодотворения; эти гены подвергаются импринтингу и в зиготе на ранних стадиях эмбриогенеза экспрессируются только материнские аллели.

Передача эпигенетических изменений половому потомству показана также для аллелей генов *A. thaliana* *SUP* (контролирует морфогенез цветка) и *FWA* (определяет время зацветания), которые характеризовались изменениями уровня метилирования промоторных областей. Известным со времен Линнея примером передачи у *Linaria vulgaris* эпигенетических изменений половому потомству является наследование спонтанно возникающих эпигенетических аллелей *cycloidea* (*Lcyc*), вызывающих изменение симметрии цветка.

В целом, в регуляции онтогенеза растений и животных участвуют сходные эпигенетические механизмы. В то же время, в отличие от животных, у которых эпигенетические процессы играют важнейшую роль в необратимой генетической детерминации клеток и тканей, в клетках растений эпигенетические изменения являются более лабильными, что необходимо для обеспечения тотипотентности клеток — важнейшего свойства, обеспечивающего выживание растений в условиях прикрепленного образа жизни.

## К ВОПРОСУ О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ

© В.Н. Горбунова

Государственная педиатрическая медицинская академия,  
Санкт-Петербург

Произошедшая на рубеже тысячелетий революция в области молекулярной биологии, завершившаяся расшифровкой структуры геномов многих сотен видов микроорганизмов, а также некоторых видов простейших, дрожжей, растений, животных и человека, перевернула многие традиционные представления классической генетики и вплотную приблизила возможность исследования молекулярных механизмов эволюции и видообразования. Родилась новая наука — сравнительная геномика, позволяющая регистрировать появление в различных филогенетических линиях эволюционно значимых событий, происходящих на уровне отдельных молекул ДНК. Сложность организации различных видов прокариот прямо коррелирует с числом и протяженностью кодирующих последовательностей. В основе увеличения эволюционной сложности эукариот лежит иной принцип — дифференциальное многоуровневое использование различных компонент устойчивого «корового» протеома. Прерывистый характер организации генов эукариот привел к появлению альтернативного сплайсинга и альтернативной транскрипции,

способности большого числа генов одновременно кодировать множественные функционально различающиеся изоформы белков. Однако ключевые изменения, сопровождающие переход от простых форм жизни к более сложным очевидно коррелируют с возникновением и широким распространением в геноме двух фундаментальных и взаимосвязанных эволюционных приобретений: некодирующих ДНК и повторяющихся элементов. Прямым следствием этих изменений является появление в транскриптоме эукариот огромного количества РНК, не кодирующих белки. Основным движущим механизмом эволюции являются мобильные элементы. Не только последствия их ретропозиции, такие как структурные реорганизации генома, горизонтальный перенос генов, создание дупликаций или инсерционный мутагенез, но они сами способны играть значительную роль в эволюции структуры и, в еще большей степени, в регуляции экспрессии генов и генных сетей. Целая серия фундаментальных открытий, важнейшим из которых является РНК-интерференция, легли в основу новой концептуальной революции, согласно которой ведущая роль в определении фенотипической изменчивости высших организмов принадлежит эпигенетическим модификациям генома, реализация которых осуществляется при участии мобильных элементов и под контролем множества нетранслируемых РНК.

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА. ЕСТЬ ЛИ ВЫХОД ИЗ ПОРОЧНОГО КРУГА?

© Ф.И. Ингель

НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды  
им А.Н. Сысина РАМН

При оценке здоровья человека современная медицина, помимо собственно клинических эффектов, учитывает удовлетворенность специфических человеческих потребностей и степень адаптации человека в психологической и социальной сферах. Поиски системного подхода к анализу состояния здоровья привели к разработке концепции «качество жизни». В соответствии с определением ВОЗ, под качеством жизни (КЖ) понимается «восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и систем ценностей, в которых они живут, в соответствии с их целями, ожиданиями, стандартами и заботами». Таким образом, КЖ выступает как интеграль-

ная характеристика физического, психологического и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии действительности.

Анализ показал, что химические загрязнения, также как и другие виды неблагоприятных воздействий, присутствие в среде обитания человека, ускоряют развитие состояния неадаптивного стресса, которое реализуется, в частности, в обостренное восприятие давления социального груза, что только усиливает эмоциональную дезадаптацию — с одной стороны, и создает предрасположенность к болезни — с другой. Предрасположенность к болезни, кроме соматических расстройств, включает в себя повышение индивидуальной чувствительности генома, которая может реализоваться в широкий спектр заболеваний иммунной системы — с одной стороны, и рак с другой. Так создается порочный круг модификаций здоровья человека.



В лекции, базируясь на основе концепции ВОЗ о качестве жизни, будет приведен сравнительный анализ состояния здоровья, продолжительности жизни, рождаемости и смертности жителей России и других стран. Особое внимание при сравнении будет уделено показателям нестабильности генома, выявленным у различных групп населения в разных странах. Будет проанализирована связь между восприятием давления социального груза и эмоциональной дезадаптацией человека, а также влияние эмоциональной дезадаптации на нестабильность генома человека: уровень генетических по-

вреждений, радиочувствительность, особенности пролиферации клеток в культуре. Будут рассмотрены некоторые механизмы модификации индивидуальной чувствительности генома, реализующиеся в условиях хронической эмоциональной дезадаптации. Отдельно будет обсуждена связь полиморфизма некоторых генов трансформации ксенобиотиков с выраженностью эмоционального стресса у человека и возможный механизм образования опухолей при длительной эмоциональной дезадаптации. В заключении будут обсуждены некоторые варианты выхода из порочного круга.

## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА

© В.С. Баранов

НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН

В лекции дано определение «эпигенетики», предложенное еще в 1947 году английским эмбриологом Конрадом Уоддингтоном, как производное от аристотелевского «эпигенез» для обозначения «ветви биологии, изучающей причинные взаимодействия между генами и продуктами, образующими фенотип», его представления об «эпигенетическом ландшафте» и о множественности «эпигенетических траекторий», потенциально возможных для одного генотипа. Отсюда «фенотип», согласно К. Уоддингтону, рассматривается как возможность выбора из нескольких путей реализации информации, передаваемой через ДНК хромосом (Уоддингтон, 1970). Близко по смыслу к этому определению примыкает и понятие «эпигенотип», предложенное для обозначения той части суммарного генома, которая функционально активна в данном типе дифференцированных клеток (Аберкромби, 1976). Соответственно «эпигеном называют наследственную единицу, имеющую не менее двух режимов работы, подчиненных ей генов и способную сохранять каждый из режимов в последовательном ряду поколений» (Голубовский, Чураев, 1997). Отмечается, что концепция «эпигена» как единицы динамической памяти оказалась весьма плодотворной на современном этапе развития генетики. Она составила методологическую основу такого быстро развивающегося направления как функциональная геномика. Исследования по эпигенетике приобрели особенно важное значение в исследованиях генетических и эпигенетических факторов индивидуального развития.

В настоящее время принято считать, что геном человека содержит информацию двух видов: генетическую и эпигенетическую.

Генетическая информация с помощью генетического кода и структурных единиц ДНК генов кодирует информацию о структуре соответствующих пептидов и белков.

Эпигенетическая информация — информация более высокого порядка контролирует время, место и функциональную активность соответствующих генов в клетках различных эмбриональных зачатков, тканей и органов.

Кратко рассмотрены основные примеры эпигенетической наследственности у млекопитающих и человека, функциональную основу которой составляет геномный импринтинг (ГИ). Ярким примером ГИ является истинный пузырный занос — переживающая и быстро малигнизирующаяся ткань хориона abortивного плодного пузыря человека. Другими примерами ГИ являются избирательная инактивация X-хромосомы, импринтирование локусов и индивидуальных генов, функциональная комплементарность родительских геномов, гомологичных хромосом и их сегментов.

Основные молекулярные механизмы геномного импринтинга включают метилирование цитозиновых нуклеотидов и ацетилирование гистонов. Следствием этих событий, как правило, является включение процессов изменения структуры хроматина (гетерохроматизация), приводящая к выключению одного или многих генов одного локуса. В лекции суммированы исследования, касающиеся анализа процессов метилирования в онтогенезе млекопитающих и человека. Отмечается уникальность нового варианта дифференциальной окраски хромосом — М-бэндинга, позволяющего с помощью специфических антител к 5-метилцитозину изучать распределение блоков метилированной ДНК на метафазных хромосомах. Особое внимание обращено на исследование процессов метилирования в эмбриогенезе млекопитающих и человека. Приведены результаты оригинальных исследований по изучению характера метилирования метафазных хромосом на доимплантационных стадиях раз-

вития зародыша человека. Основное внимание обращено на особенности метилирования гомологичных хромосом, различия в метилировании хромосом разных тканей, прежде всего клеток хориона и тканей самого эмбриона,

а также в метилировании блоков околоцентромерного гетерохроматина. Обосновывается гипотеза о присутствии структурных генов в составе блоков гетерохроматина хромосом 1, 9 и 16.

### ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕЙОЗА: ИНТЕГРАЦИЯ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ В КОМПАРТМЕНТАЛИЗОВАННОМ ЯДРЕ

© Е.И. Михайлова

Кафедра генетики и селекции Государственного университета, Санкт-Петербург

**И**зучение генетического контроля мейоза в сочетании с информацией, полученной методами описательной цитологии, привело к пониманию того, что мейоз является парадоксальным процессом, в котором гармонично сочетаются универсальность и уникальность структур и функций. Большая часть информации до недавнего времени, была получена в результате исследований модельных организмов, на основании которых сделаны предположения относительно контроля мейоза у других видов, находящихся на разных уровнях эволюционного развития. Сравнительный геномный и протеомный анализ показывает, что некоторые ключевые мейотические гены в структурном отношении, а также по тому какие белки они кодируют, сходны у разных организмов и являются ортологами. Однако подобное сходство не всегда означает, что эти гены (белки) эквивалентны в функциональном отношении. С другой стороны, существуют и противоположные примеры, а именно известны белки, которые сходны по выполняемым ими функциям у разных организмов, но в

большой степени различаются по своим аминокислотным последовательностям. Постепенно становится ясно, что особое значение во взаимодействии между гомологичными последовательностями ДНК, а также гомологичными хромосомами на протяжении всего мейоза, независимо от его проявления, имеет внутренняя пространственная организация ядра. Данное сообщение будет посвящено рассмотрению топологических взаимоотношений между основными доменами внутри ядра и клетки во время ключевых событий предмейотической интерфазы и мейоза. К числу таких событий относятся предмейотическая репликация ДНК, передислокация хромосомных доменов, синапсис, рекомбинация и образование хиазм, циклы конденсации хромосом и их сегрегация. До сих пор остается неясным, что лежит в основе объединения гомологичных хромосом в пары и точность процесса поиска гомологии на уровне ДНК, сами последовательности ДНК или какие либо иные факторы. Будут рассмотрены альтернативные гипотезы. Ключевые события мейоза будут проанализированы с учетом того, что специфическое действие генов осуществляется в ядре, структура которого консервативна, а функции отдельных доменов, например центромерного и теломерных, могут находиться под эпигенетическим контролем.

### МЕХАНИЗМЫ ПРИОННОГО НАСЛЕДОВАНИЯ У ДРОЖЖЕЙ

© В.В. Кушников, М.Д. Тер-Аванесян

Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ и СО РФ

**П**рионы — особый класс инфекционных агентов, вызывающих неизлечимые заболевания центральной нервной системы человека и животных. Они отличаются от других патогенов тем, что у них отсутствует какой-либо геном, состоящий из ДНК или РНК, а их инфекционные свойства связаны со способностью одного из клеточных белков переходить в особую прионную конформацию, ко-

торая может быть затем передана путем белок-белковых взаимодействий другим молекулам того же белка. В то время как у млекопитающих во всех известных случаях механизм передачи информации, заключенной в конформации белка, от одной молекулы белка к другой связан с развитием молекулярных патологий, у низших эукариот он может иметь адаптивное значение, поскольку обуславливает уникальный способ нехромосомного наследования признаков.

У дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* наиболее исследованным белком с прионными свойствами является фактор терминации трансляции eRF3, называемый также Sup35. Показано, что, находясь в прионной фор-



ме, этот белок нефункционален и накапливается в виде агрегатов. Прионная инактивация Sup35 обуславливает появление нехромосомно-наследуемого нонсенс супрессорного детерминанта [*PSI*<sup>+</sup>]. Высокомолекулярные агрегаты белка Sup35 представляют собой конгломераты, состоящие из его сравнительно небольших полимеров. Эти полимеры напоминают по своим свойствам амилоидные фибриллы, которые белок Sup35 может формировать *in vitro*. Образование и наследование де-

терминанта [*PSI*<sup>+</sup>] зависит от нескольких шаперонов, однако наиболее существенным из них является шаперон Hsp104. Установлено, что этот шаперон способен фрагментировать прионные полимеры Sup35, что приводит к увеличению их количества (размножению) и обуславливает высокую вероятность их попадания в дочерние клетки, образующиеся при митотических делениях. Таким образом, этот шаперон необходим для стабильного наследования [*PSI*<sup>+</sup>].

## ПРИОНЫ И КЛЕТОЧНЫЕ ФУНКЦИИ

© Л.Н. Миронова

Кафедра генетики и селекции Государственного университета, Санкт-Петербург

Изначально понятие о прионах было связано с особым типом нейродегенеративных заболеваний млекопитающих — инфекционными амилоидозами. Прион — инфекционный агент белковой природы (конформационный изомер клеточного белка PrP), который «размножается» благодаря своей способности при контакте с нормальными молекулами того же белка индуцировать их превращение в прионы. Образующиеся конформационные изомеры характеризуются склонностью к агрегации, что приводит к образованию белковых тяжелей, амилоидов, разрушающих ткани центральной нервной системы. Последовавшее затем обнаружение наследственных детерминантов белковой природы у низших эукариот, дрожжей-сахаромикетов и плесневого гриба *Podospora anserina*, показало, что PrP — не единственный белок, способный к прионизации, и позволило поставить вопрос о функциональной значимости прионного превращения белков. Согласно одной из точек зрения, существующих на этот счет, возникновение прионов в клетках низших эукариот условно также можно рассматривать как заболевание — инфекционный амилоидоз, проявляющийся на клеточном уровне. Вместе с тем, эта точка зрения в последнее время подвергается активной ревизии. Изучение эффектов уже известных прионов и открытие новых белков с прионными свойствами позволяет считать, что, по крайней мере, в некоторых случаях прионизация может иметь адаптивное и/или функциональное значение.

Наиболее очевидным примером адаптивности прионизации являются события, происходящие в дрожжевой клетке при появлении фактора [*PSI*<sup>+</sup>] — прионной формы фактора терминации трансляции eRF3. Нарушение терминации трансляции в клетках [*PSI*<sup>+</sup>] повышает вероятность считывания стопкодонов как значащих. Считывание стоп кодонов, присутствующих в кодирующих последовательностях некоторых дрожжевых генов, а также счи-

тывание естественных сигналов терминации приводят к изменениям в протеоме клетки. В результате штаммы [*PSI*<sup>+</sup>] и [*psi*<sup>-</sup>] различаются фенотипически по многим комплексным признакам. Таким образом, [*PSI*<sup>+</sup>]-фактор обеспечивает пластичность фенотипа без изменения генотипа, что может давать временное селективное преимущество штаммам [*PSI*<sup>+</sup>] в меняющихся условиях внешней среды. Возможно, другие дрожжевые прионы также участвуют в эпигенетической регуляции клеточных функций.

Ряд фактов говорит о том, что прионное превращение белков может иметь функциональное значение. Эти факты пока носят разрозненный характер, но не исключено, что это связано просто со сложностями выявления подобных эффектов. Первый пример такого рода был получен при изучении детерминанта [Het-s] у *P. anserina*. Этот детерминант представляет собой прионную форму белка HET-s — одного из компонентов системы, контролирующей вегетативную несовместимость у этого плесневого гриба. Известно, что образование вегетативных гибридов — гетерокарионов — возможно только в том случае, когда гены, контролирующие несовместимость, представлены у контактирующих штаммов идентичными аллелями. Однако для данного локуса ситуация отличается от стандартной. Известно два аллельных состояния этого локуса, *het-s* и *het-S*. Под контролем этих аллелей синтезируются две разные формы белка HET-s, различающиеся по 13 аминокислотным остаткам. Тем не менее, штаммы, несущие эти аллели, совместимы, а реакция вегетативной несовместимости наблюдается только в том случае, когда продукт аллели *hets* претерпевает прионное превращение. Таким образом, прион [Het-s] представляет собой эпигенетический детерминант вегетативной несовместимости.

Другой удивительный пример функциональности приона был получен при изучении свойств нейронной формы белка, принадлежащего к семейству белков CPEB (cytoplasmic polyadenylation element binding protein) у брюхоногого моллюска *Aplysia californica*. Белки этого семейства участвуют в регуляции трансляции некоторых мРНК, связываясь с ее 3'-концом. Нейронная форма белка CPEB отличается от других представителей этого

семейства наличием N-терминального домена, сходного по структуре с прионными доменами дрожжевых прионов. Возможность прионного превращения этого белка была доказана экспериментально. Более того, оказалось, что именно прионная, агрегированная форма является активной формой белка, взаимодействующей с молекулами мРНК, имеющими специфические участки связывания СРЕВ. Высказывается предположение, что прионизация белка СРЕВ в нейронах имеет отношение к механизму обеспечения долгосрочной памяти.

Не менее удивительный пример использования прионизации для регуляции клеточных функций обнаружен в культуре клеток млекопитающих. Известно, что различные стрессовые воздействия индуцируют появление в цитоплазме так называемых стресс-гранул, представляющих собой своего рода депо для значительной части нетранслируемых в условиях стресса мРНК в комплексе с малыми субчастицами рибосом, факторами инициации трансляции и некоторыми другими белками. «Запускающим механизмом» в образовании стрессгранул служит инактивация фактора инициации трансляции eIF2, обусловленная его фосфорилированием специфическими киназами, активи-

рующимися при стрессе. В этой ситуации вместо тройного комплекса eIF2-GTP-tRNA<sup>Met</sup> к преинициирующему комплексу присоединяются мРНК-связывающиеся белки TIA1 (T-cell internal antigen-1) and TIAR (TIA-1-related protein). Оказалось, что формирование стрессгранул зависит от прионизации одного из этих белков, TIA-1, Стерминальный домен которого напоминает по структуре прионные домены дрожжевых белков. Удаление этого домена блокирует образование стрессгранул, а его замещение на NM-домен белка eRF3 дрожжей, отвечающего за прионизацию этого белка, восстанавливает их сборку. Таким образом, прионная агрегация белка TIA-1 регулирует образование стресс-гранул и, тем самым, обеспечивает стресс-зависимую регуляцию трансляции в клетках млекопитающих.

Перечисленные факты дают основание утверждать, что между прионизацией белка и утратой его функции нельзя ставить знак равенства. Даже то небольшое, что мы знаем сейчас о прионах, говорит о том, что прионизация может приводить к появлению функции. Следует подчеркнуть также, что последствия утраты функции белка вследствие его прионизации также могут носить адаптивный характер.

## ТРАНСГЕННЫЕ РАСТЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ БИОБЕЗОПАСНОСТИ

© Е.В. Дейнеко

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН

**Р**азвитие методов молекулярной биологии и методов культивирования клеток в условиях *in vitro* открыло большие возможности для модификации геномов растений путем внесения фрагментов ДНК от одних организмов в другие. Например, гены вирусов, микроорганизмов, животных и человека стало возможным переносить в другие, не родственные виды, например, в растения. Такие растения получили название генетически модифицированных или трансгенных.

Достижения в области генной инженерии растений достаточно быстро нашли применение в практике. Созданы трансгенные растения, устойчивые к гербицидам, насекомым-вредителям, вирусам и болезням; растения со сбалансированным составом аминокислот и измененным составом жирных кислот; декоративные сорта с измененной окраской цветов. Растет интерес к трансгенным растениям как биопродуктам новых материалов, биологически активных веществ и лекарственных препаратов. Они могли бы стать более дешевым и безопасным источником различных белков медицинского назначения по сравнению с традиционными системами на основе бактерий,

дрожжей, клеточных культур насекомых и млекопитающих. Одно из перспективных направлений — создание трансгенных «съедобных вакцин» для повышения иммунитета у животных и человека. Потенциальная сфера применения трансгенных растений необычайно широка. Например, созданы трансгенные растения для очищения окружающей среды от различного рода загрязнений, в том числе тяжелых металлов, для биodeградации полимеров и т.д. В настоящее время в исследовательских лабораториях мира разрабатываются все новые и новые проекты, поражающие дерзостью замыслов.

С момента получения и до выхода в практику трансгенные растения проходят санитарно-гигиеническую экспертизу: оценивается соответствие химического состава исходных и трансгенных растений; проверяется их биологическая ценность, не вызывают ли отдельные компоненты аллергических реакций, не являются ли они канцерогенными, токсичными или мутагенными. Испытания на биобезопасность трансгенных растений включают в себя и оценку возможных путей переноса встроенных трансгенов в другие организмы, в частности, в близкородственные виды. В странах, где выращивают трансгенные растения, созданы специальные комиссии для их проверки и регистрации. В России Правительством РФ для этих целей в 1997 году создана Межведомственная комиссия по проблемам генно-инженерной деятельности.



## ЕСТЕСТВЕННЫЕ АБИОТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ И МОДИФИКАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

© В.А. Спицын

Институт медицинской генетики РАМН, Москва

Эволюционная адаптация является наиболее продолжительным процессом приспособления к среде, в результате чего происходит приобретение новой генетической информации, определяющей качественно новые фенотипические признаки.

Разработаны два подхода в оценке роли генетических факторов в адаптации популяций к внешнесредовым условиям: 1) формально-генетический и 2) геногеографический. Первый из них определяется через гетерогенность межпопуляционного генного разнообразия  $F_{st}$  статистик. Достоверное отклонение  $F_{st(i)}$  от  $F_e$  (селективно-нейтральная межпопуляционная дифференциация генофонда) указывает на действие отбора на  $i$ -й фактор.

Для большинства генов доказано существование функциональных различий между аллелями в пределах одного и того же локуса. Эти различия обуславливают аллельную дифференциацию в экспрессии уровня белка, эффективности транспортных функций, ферментативной активности, иммунного ответа и др. Все это требует применения прямого — геногеографического подхода для установления связи между концентрациями аллельных частот среди групп мирового народонаселения с учетом комплекса естественных абиотических (климатических) и биотических (влияния бактериальных, вирусных инфекций, статуса питания). Геногеографический анализ может позволить определить истинную связь между особенностями распределения генных частот с разнообразием естественных внешнесредовых факторов в процессе эволюционной адаптации современного человека.

Поскольку все клеточные реакции катализируются ферментами, регуляция метаболизма сводится к сбалансированности типа и интенсивности ферментных функций. Поэтому для исследования адаптивного процесса были выбраны ферменты, а также белки неферментной природы с функциональными различиями между фенотипами и выраженным генетическим полиморфизмом.

Для установления связи между распределением генных частот и климатическими особенностями учитывались следующие характеристики: среднегодовая температура, амплитуда температурных колебаний, среднеянварская температура, количество суммарной солнечной радиации, годовая сумма атмосферных осадков, годовая доза ультрафиолетовой радиации.

Действие основных эволюционных факторов, к которым принадлежат отбор и миграции, происходило неразрывно в процессе становления крупных антропологических общ-

ностей. Компонентный анализ аллельных частот по комплексу независимых генов показал, что климатическая зависимость от долготы оказывается преобладающей. Генетическая изменчивость вдоль долготных характеристик отражает наиболее масштабные перемещения человечества. Тем не менее, частоты аллелей ряда генов коррелируют с расстоянием от экватора, отражая влияние на эволюцию человеческих популяций климатических факторов. Распределение частот аллелей системы кислой эритроцитарной фосфатазы (АСР1) зависит от изменчивости амплитуды температурных колебаний и интенсивности суммарной солнечной радиации. Пространственное распределение частот витамин Д-транспортирующего белка (ГС) связано с суммарным воздействием среднегодовой температуры и интенсивности солнечной радиации. Географическое изменение частот факторов АСР1 и ГС в зависимости от широты местности носит прямолинейный характер.

Установлен выраженный параллелизм между изменчивостью аллелей 1-го локуса фосфоглюкомутазы (PGM1) и средней температурой января над уровнем земной поверхности по долготе в циркумполярной зоне, а также по широте от экватора до полярных регионов. Эта зависимость аппроксимируется параболической функцией. Подобный тип зависимости отражает процесс генетической адаптации.

Пространственная динамика аллеля TF\*DI системы трансферрина зависит от взаимодействия изменчивости суммарной солнечной радиации и годовой суммы атмосферных осадков. Наиболее весомый вклад в географическую изменчивость аллелей  $\alpha$ -2HS-гликопротеина вносит интенсивность ультрафиолетовой радиации UV в пределах 400—315 нм. Высокая корреляция с широтой местности установлена для аллелей ингибитора протеиназ (PI\*Z и PI\*Z') ( $\alpha$ 1-антитрипсина), а также для ингибитора интер- $\alpha$ -трипсина (ITI).

Отчетливый градиент взаимобратной географической изменчивости в широтном направлении обнаруживается для аллелей APOE\*4 и APOE\*3 гена аполипопротеина Е.

Не установлено убедительных доказательств генетической изменчивости, связанной с градиентом по высоте местности. Идентифицируемое подобие такой связи в субтропических и тропических регионах ойкумены обусловлено плотностью распространения *Plasmodium falciparum* и *Pl. vivax*.

Компонентный анализ демонстрирует, что 95% от всей генетической изменчивости определяется тремя первыми главными компонентами (ГК): 1-я ГК устанавливает высокие корреляции аллельных частот с абсолютными значениями температурного режима. 2-я ГК обнаруживает значительные корреляции с показателями влажности. 3-я ГК свидетельствует о существовании зависимости между частотами генов и амплитудой температурных колебаний.

Более подробная физиологическая информация о функциональных различиях между аллелями позволит ответить на вопросы о природе таких корреляций. Следует подчеркнуть, что к настоящему времени накапливается все больше сведений о полифункциональности одного и того же белка. При этом многие локусы, ассоциирующиеся с климато-географической изменчивостью связаны с иммунным статусом (HP, TF, GC, PI,  $\alpha$ -2HSG, RH, BF, HLA, Gm, MNS и др.). Эти факты могут быть связаны с дифференциальной адаптивной ценностью генетически полимор-

фных систем, что отражается в клинальном характере географической изменчивости в человеческих популяциях.

Свыше двух десятков независимых генов, локализованных на разных хромосомах, обнаруживают однотипную географическую направленность в распределении аллельных концентраций. Это дополнительно подчеркивает, что генотип в целом нельзя рассматривать, как простую сумму генов, каждый из которых выполняет свою, не связанную с действием других генов, функцию, но как систему тесно взаимосвязанных структурных и регуляторных единиц.

## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ (НЕГЕНОТОКСИЧЕСКИЕ) КАНЦЕРОГЕНЫ

© В.В. Худолей

НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова,  
Санкт-Петербург

Для возникновения опухолей необходимы наследуемые изменения в геноме клетки в виде специфических мутаций. Последние же возникают в результате:

- взаимодействия реакционно-активной формы (метаболита) канцерогена с ДНК (так действуют генотоксические канцерогены);
- спонтанных мутаций или вторичных влияний на ДНК (воздействие эпигенетических канцерогенов).

Несмотря на очевидную условность словосочетания «негенотоксический канцероген», оно вошло в обиход современной онкологии и под ним понимают неспособность такого агента ковалентно связываться с ДНК и образовывать аддукты. Особенности канцерогенного эффекта эпигенетических канцерогенов по сравнению с генотоксическими заключаются в следующем:

- а) однократное воздействие неэффективно и не приводит к развитию опухоли (то есть для эпигенетических канцерогенов существует порог действия);
- б) необходимы применение высоких доз и длительное непрерывное воздействие (различие в эффективных дозах между генотоксикантами и эпигенетическими канцерогенами достигают 10 раз);
- в) остановка канцерогенеза при прекращении воздействия;
- г) если генотоксический механизм канцерогенеза яв-

ляется практически универсальным для всех видов, включая и человека, то характерная особенность эпигенетических канцерогенов — видовая, линейная, половая специфичность действия.

Молекулярные механизмы вызванного эпигенетическими агентами канцерогенеза изучены явно недостаточно, однако феноменология самого процесса позволяет выделить следующие пути их действия:

- 1) промоция спонтанной инициации (наиболее распространенное явление среди канцерогенов этой группы);
- 2) цитотоксичность со стойкой клеточной пролиферацией (митогенный эффект хлороформа);
- 3) оксидативный стресс (образование перекиси водорода и активного кислорода при экспозиции к волокнистым канцерогенам);
- 4) стимуляция пролиферации пероксисом и активация специфических рецепторов группы рPAR (гиполипидемические средства);
- 5) торможение апоптоза;
- 6) нарушение межклеточных щелевых контактов, которые ведут к изоляции опухолевой клетки от нормальных, и их контролирующего пролиферацию влияния;
- 7) дисбаланс метилирования ДНК.

Следует иметь в виду, что в реализации опухолеродного эффекта одного и того же эпигенетического канцерогена могут принимать участие несколько различных механизмов, а конечный эффект (образование опухоли) может быть вызван посредством как генотоксического, так и эпигенетических механизмов.

## ПРИМЕРЫ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ

© И.С. Фрейдлин

НИИ экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

Основная функция иммунной системы — распознавание своего и чужого выполняется Т- и В-лимфоцитами. Т-лимфоциты для этого несут на поверхности Т-клеточные рецепторы (TCR), широта репертуара которых определяется происходящей в период онтогенеза реаранжировкой генов, контролирующей структуру  $\beta$ - и  $\gamma$ -цепей TCR, то есть изменением генетической информации. В дальнейшем претимоциты, мигрирующие в тимус, проходят несколько стадий созревания, не связанных с изменениями генетической информации, но определяющих дальнейшую судьбу тимоцитов. Т-лимфоциты в тимусе подвергаются позитивной и негативной селекции в процессе последовательного взаимодействия с эпителиальными клетками тимуса, а затем с дендритными клетками, презентующими на поверхности аутоантигенные пептиды, комплексированные с молекулами МНС.

После выхода из тимуса на периферию зрелые Т-лимфоциты неизбежно контактируют с антигенпрезентирующими клетками (АПК), несущими на поверхности разные антигены в комплексах с молекулами МНС. Способность к установлению контакта с этими клетками и последующему развитию иммунного ответа генетически предeterminирована имеющимся набором молекул МНС и репертуаром TCR. Однако в случае установления контакта с АПК Т-лимфоциты претерпевают эпигенетичес-

кие изменения под влиянием факторов микроокружения, в частности, цитокинов, продуцируемых АПК. В зависимости от преобладания тех или иных цитокинов распознавший антиген Т-лимфоцит приобретает характерные особенности Th1 или Th2. Этот процесс можно считать примером эпигенетической изменчивости, т.к. генетически предeterminированная структура TCR не меняется. Th1 и Th2 продуцируют разные цитокины и тем самым обеспечивают преобладание клеточного или гуморального иммунного ответа на один и тот же антиген.

Среди АПК особое место занимают дендритные клетки (ДК), которые происходят из миелоидных предшественников, но проходят сложный жизненный цикл. Заселяющие периферические ткани (например, кожу) ДК характеризуются выраженной фагоцитарной функцией. После захвата антигена ДК созревают под влиянием провоспалительных цитокинов и мигрируют в лимфатические узлы, где встречаются с Т-лимфоцитами и выполняют функции АПК. Жизненный цикл ДК можно рассматривать как пример эпигенетической изменчивости, в результате которой клетки утрачивают исходно преобладающую фагоцитарную функцию и приобретают вместе с новым поверхностным фенотипом функцию презентации антигена, необходимую для запуска иммунного ответа. После контакта с распознающей антиген Т-клеткой ДК начинает продуцировать цитокины, которые, в свою очередь, контролируют эпигенетическую изменчивость Т-лимфоцитов, дифференцирующихся в направлении Th1 или Th2.

## ЗАМОЛКАНИЕ (ТРАНС)ГЕНОВ: ЧТО ЭТО ТАКОЕ И КАК С НИМ БОРОТЬСЯ?

© И.В. Голденкова

Институт общей генетики им Н.И. Вавилова РАН

При трансформации практически всех эукариот исследователи столкнулись с проблемой, когда перенесенная последовательность не работала (замолкала). Кроме этого, гены организма-хозяина также замолкали вследствие присутствия гомологичной последовательности трансгена. И если первоначально явление замолкания трансгенов было отмечено как досадная помеха для развития генетической инженерии, то в дальнейшем это явление дало новый подход для изучения эпигенетических механизмов, которые регулируют экспрессию генов многих эукариот. В настоящее время различают два основных класса замолкания

трансгенов. Первый касается, так называемого эффекта положения, при котором фланкирующие последовательности ДНК растений и/или хромосомная локализация отрицательно влияют на экспрессию трансгена. Этот тип замолкания не полностью изучен. Предполагается, что определенные места встроки в хромосомы, таких как гетерохроматин могут репрессировать экспрессию трансгена.

Второй класс замолкания является результатом взаимодействия между комплементарными последовательностями нуклеиновых кислот, он был обозначен как замолкание генов, основанное на гомологии (HDGS — **h**omology **d**ependent **g**ene **s**ilencing). Этот тип замолкания был неожиданным, поскольку он противоречит гипотезе, что увеличение числа копий гена должно приводить к увеличению экспрессии. Интенсивные исследования показали,



что HDGS осуществляется за счет разнообразных процессов, но наиболее частыми и неотъемлемыми являются инвертированные повторы ДНК (**IR**) и dsРНК. В зависимости от уровня, на котором происходит замолкание, различают 2 типа HDGS: транскрипционное (**TGS**) и пост-транскрипционное (**PTGS**) замолкание.

В докладе будут рассмотрены механизмы, за счет которых происходит замолкание трансгенов, современные подходы, которые используют для того, чтобы избежать замолкания трансгенов, а также использование механизмов замолкания трансгенов для фундаментальных и прикладных исследований.

## МАКРО- И МИКРОЭВОЛЮЦИЯ БАКТЕРИЙ В СИСТЕМАХ СИМБИОЗА

© Н.А. Проворов

Всероссийский НИИ сельскохозяйственной микробиологии РАСХН

Вступая в симбиотические отношения с эукариотами, бактерии претерпевают глубокие эволюционные преобразования, связанные с изменениями их адаптивных возможностей и генетической организации. При этом в эволюции бактерий реализуются две стратегии: 1) комбинативная — приводящая к формированию систем симбиоза из генов, ранее определявших различные метаболические и регуляторные функции (факультативные симбионты); 2) редукционная — связанная с утратой генов автономного существования (облигатные симбионты). Обе стратегии основаны на резком возрастании пластичности бактериального генома, которое при комбинативной эволюции приводит к усложнению, а при редукционной эволюции — к упрощению его организации.

Ключевую роль в эволюции факультативных симбионтов играет горизонтальный перенос генов, который в сочетании с различными формами отбора (индивидуальный, частотозависимый, групповой) определяет комбинативную

эволюцию генома. В популяциях облигатных симбионтов доминируют генетический дрейф и групповой отбор, способствующие редукции генома и утрате бактериями способности к автономному существованию. Генетическая редукция бактерий становится необратимой в системах облигатного мутуализма, в которых хозяин осуществляет вертикальное наследование микросимбионтов (инфекционная наследственность), постепенно преобразуемых в постоянные клеточные органеллы.

Выделены три формы организации генома симбиотических бактерий: мультипотентный (факультативные симбионты), редуцированный (облигатные симбионты) и рудиментарный (органеллы), возникновение которых является наиболее изученным примером макроэволюции прокариот. В системах симбиоза она происходит под непосредственным контролем микроэволюционных факторов (естественный отбор, генетический дрейф, рекомбинация и мутационное давление). Это делает симбиозы удобными моделями для решения спорных проблем эволюционного учения: выяснения связи прогрессивной и адаптивной эволюции, соотношения неопределенного характера наследственной изменчивости и направленности макроэволюции, а также иерархии эволюционных процессов в биосистемах разного уровня.

## СОПРЯЖЕННАЯ ЭВОЛЮЦИЯ МАКРО- И МИКРООРГАНИЗМОВ В СИМБИОЗЕ

© Е.Е. Андронов

Всероссийский институт сельскохозяйственной микробиологии РАСХН

Козлятник восточный (*Galega orientalis*) и козлятник лекарственный (*Galega officinalis*) вступают в азотфиксирующий симбиоз со штаммами *Rhizobium galegae*. Существует два биовара штаммов *Rhizobium galega*, штаммы каждого из которых способны вступать в эффективный азотфиксирующий симбиоз только с одним из видов растения-хозяина и неэффективный с другим. Для выяв-

ления микроэволюционных закономерностей, связанных с процессом коадаптации каждого из видов растения-хозяина и ризобий, было изучено молекулярно-генетическое разнообразие популяций обоих растений-хозяев и их микросимбионтов на Кавказе. Исследования проводились с использованием AFLR, отражающим геномное разнообразие организмов, а также с использованием ПЦР-RFLP и секвенирования нескольких участков генома, в том числе и симбиотических. Было показано, что существует четкое соответствие между разнообразием популяций растения-хозяина и его микросимбионта: с более разнообразной популяцией *Galega orientalis* ассоциирована более разно-



образная популяция ризобий. Эти данные находятся в полном согласии с морфологическими и иными исследованиями, свидетельствующими о том, что *Galega orientalis* на Кавказе имеет гораздо более продолжительную историю, чем относительно новый для этого региона *Galega officinalis*. Было показано, что внутри популяции *Galega orientalis* и его микросимбионтов, по всей видимости, существуют генетически и географически обособленные

группы взаимoadaptированных генотипов. Результатом данной работы также явилось выявление «горячих точек» в симбиотическом геноме ризобий, играющих, по всей видимости, важную роль в процессах адаптации генетических систем микросимбионта к специфическому растению-хозяину. Полученные результаты в совокупности демонстрируют сопряженную эволюцию макро- и микроорганизмов в симбиозе.

## ОТ ГЕНОВ К ПОВЕДЕНИЮ И ОБРАТНО: ПУТИ ФЕРОМОНАЛЬНЫЕ...

© Е.В. Даев

Кафедра генетики и селекции Государственного университета, Санкт-Петербург

Поведение представляет собой адаптивно значимый ответ организма на изменения в окружающей среде. Одним из путей, по которым в организм животных, в частности млекопитающих, поступает информация является ольфакторный. При этом у многих видов животных для общения друг с другом вырабатываются специальные хемосигналы, получившие название феромонов. Они несут информацию о половой принадлежности особи-донора, его генотипе и физиологическом состоянии (возрасте, состоянии здоровья, степени встревоженности и т.д.). У грызунов, таких например, как домовая мышь, феромоны играют огромную роль в регуляции синэкологических взаимоотношений.

Процесс синтеза и экскреции феромонов во внешнюю среду у домовой мыши находится под генетическим контролем, который остается недостаточно исследованным. Тем не менее, известно, что их синтез андрогензависим, связан с аллельным состоянием генов семейства *MUP's*, которые обеспечивают их транспорт и экскрецию в «неблагоприятных» гидрофильных средах. Инбредные линии разного происхождения выделяют феромоны с разной эффективностью и направленностью действия.

Достаточно жестко контролируется процесс рецепции феромонов на мембранах клеток обонятельного эпителия носовой полости и/или вомероназального органа. В этом принимают активное участие как гены непосредственно феромональных рецепторов, так и гены одорант-связывающих белков (**ОВР's**) надмембранного мукуса носовой полости. В зависимости от генотипа используемой линии мышей формируется и ответ на феромональное воздействие. Множество обзоров посвящено поведенческим ответам на феромональное воздействие. Здесь мы обратим внимание только на некоторые модифицируемые феромональные характеристики, которые, на наш взгляд, наиболее

прямо указывают на влияние хемосигналов непосредственно на генетический аппарат клеток:

1. Показано, что феромональное воздействие может приводить к активации генов *c-fos* и *c-jun* в ткани семенников мышей-реципиентов.

2. Показано, что в тканях костного мозга и семенников мышей некоторыми феромонами индуцируются хромосомные aberrации.

3. Выявлен эффект ингибирования подвижности нейтрофилов после феромонального воздействия, что может быть связано с активацией синтеза MIF (фактора ингибирования миграции лимфоцитов) и/или других активных лимфокинов. Подобное влияние может лежать и в основе выявленного нами феромонального подавления антителопродукции.

4) Процесс феромональной активации фагоцитоза может отражать регуляторное влияние феромонов на соответствующую генную сеть.

5) Феромональное подавление репродукции в тесте на доминантные летали у мышей свидетельствует о том, что, по крайней мере, часть наблюдаемых леталей вызвана индукцией генетических повреждений в половых клетках самцов.

Таким образом, не только продукция и рецепция феромонов находятся под генетическим контролем, но хемосигналы, выделяемые одним организмом могут влиять на генетические процессы в клетках-мишенях другого организма. При этом, оказываются подверженными действию феромонов половые и иммунокомпетентные клетки, что должно отражаться на общей приспособленности организма и его репродуктивном статусе. Генотипспецифичное действие феромонов у домовой мыши на геном особей-реципиентов может являться одним из авторегуляторных механизмов, которые контролируют численность популяций и скорость происходящих в них микроэволюционных преобразований. Следовательно синэкологические отношения у домовой мыши не только контролируются генетически, но и сами могут регулировать генетические процессы.

## НЕСКОЛЬКО СЛОВ ОБ ЭПИГЕНЕТИКЕ

© Л.И. Корочкин

Институт биологии гена РАН; Институт биологии развития РАН

Эпигенетика — это механизм, посредством которого гены формируют фенотип. Под эпигенетическими процессами следует понимать все процессы, относящиеся к экспрессии и взаимодействию генетического материала. Эпигенетические механизмы могут действовать на трех уровнях клеточной организации:

1) они могут напрямую регулировать функцию генов (включение, выключение) или могут модулировать синтез специфических видов белков;

2) они могут регулировать клеточную дифференцировку путем модификации трансляции РНК в белки;

Они могут регулировать топографическое распределение и функцию белков. К этому можно было бы добавить участие генов в регуляции развития на уровне межклеточных взаимодействий и на организменном уровне.

Круг явлений, которые нынче именуются эпигенетическими, «вычленил» и описал в самых общих чертах никто иной, как Томас Хант Морган еще в 20—30 годы прошлого века. Кому, как не ему, одному из основоположников и генетики, и механики развития, суждено было перебросить мостик над пропастью, которая зияла тогда между генетикой и экспериментальной эмбриологией. Именно он четко поставил вопрос о том, каким образом клетки с одинаковым набором генов специализируются в ходе онтогенеза в разных направлениях. Обосновывая ответ на этот вопрос, он писал: «... допустимо, что по мере развития организма гены тоже все более и более усложняются или некоторым образом изменяются в соответствии с той частью протоплазмы, в которой они лежат и что эти изменения имеют обратное влияние на протоплазму» (Развитие и наследственность. — М.—Л.: Госиздат биологической и медицинской литературы, 1937. — С. 238). Это означает, что в разных частях развивающегося зародыша функционируют разные гены, поскольку цитоплазма, в соответствии с которой «некоторым образом изменяются гены», там разная.

Оргкомитет благодарит за оказание финансовой поддержки в проведении 3-й школы по экологической генетике Российский фонд фундаментальных исследований и Санкт-Петербургский научный центр РАН