

Борис Фукс

КАК ПРОИСХОДИТ ЭВОЛЮЦИЯ

Продолжительность жизни, интеллект,
привлекательная внешность, здоровье,
поведение – всё это наследственность.
Выбирайте родителей с осторожностью.



Введение

Приступив к работе над данной частью книги, пришёл к заключению, что тема “Столетие великих открытий: биология, генетика, медицина” – широкая, обзорная, необъятная. В настоящем издании эта тема была названа мной “Как происходит эволюция” с тем, чтобы сосредоточиться на ключевой проблеме и осветить её, по возможности, глубоко и всесторонне.

Необычность и сложность вопросов, обсуждаемых в этой статье, делают необходимым краткое введение с перечнем основных терминов. Ядро клеток, образующих организм животных и человека – это овальное тельце размером, в 10 раз меньшим, чем толщина волоса, и объёмом менее 150 кубических микрометров (микрометр – одна тысячная миллиметра). В ядре расположена несплошная двухцепочечная спиральная нить ДНК длиной около шести футов (рис. 1). Это геном. Нуклеотидным кодом в ней записана вся информация об устройстве и функциях данного организма. (Нуклеотиды – небольшие молекулы; в ДНК их 4 – А, Т, G, С).

Природе потребовались более трёх миллиардов лет на создание этой нити. Тратятся недели или месяцы на прочтение этой информации и создание индивидуального организма. Автор хотел бы надеяться, что читатель найдёт несколько десятков минут, чтобы вдуматься в то, как эволюционная изменчивость нити ДНК порождает разнообразие мира животных и как происходит сотворение человека.

В тексте статьи есть места, представленные наклонным шрифтом. В них мы стремились максимально углубиться в суть дела, например, в описание химического процесса. Эти детали предложены читателю, которого глубже заинтересует, как реально природа «создаёт» живые существа.

В отличие от Библии, молекулярная генетика описала многочисленные детали процесса эволюции и процесса «создания» индивидуального организма.

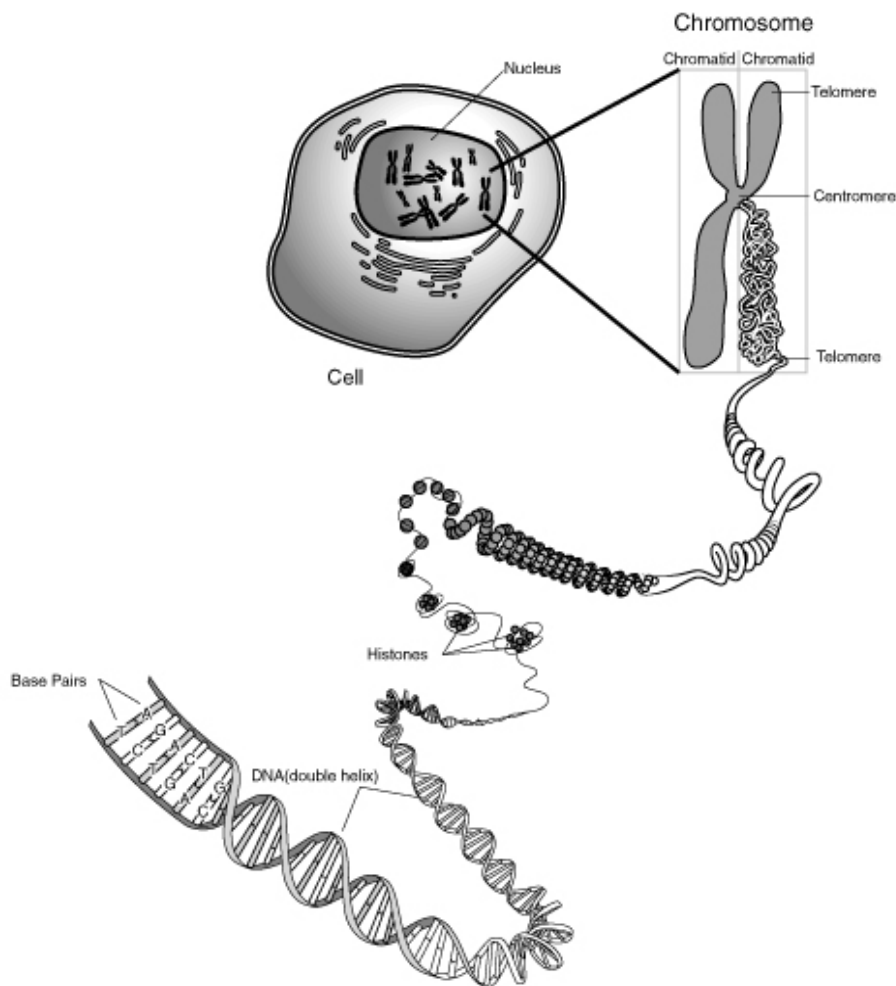


Рис.1 Ядро, хромосома, ДНК

Только ключевые факты мы смогли предоставить в распоряжение читателя в настоящей статье. Если читатель испытает чувство удивления, познакомившись с ними, автор будет считать, что не зря представляет эту статью его вниманию.

Ниже нам предстоит рассмотреть три кардинальных вопроса:

1. Как в процессе развития организма из оплодотворённой яйцеклетки происходит чтение информации, закодированной в её ДНК.
2. Как в процессе развития организма из оплодотворённой яйцеклетки происходит глубокая перестройка ДНК в лимфоцитах.
3. Как в процессе эволюции строился геном – совокупность генов.

Глава 1. ДНК, гены, хромосомы, белки

Функциональной и структурной единицей генома является участок ДНК, состоящий из трёх компонентов: **отрезка (гена)**, кодирующего определённый белок, **промотора (переключателя)** и **усилителя (*enhancer*)**. Промотор с усилителем образуют **регуляторный участок (ген)**. Промотор расположен рядом со «своим белковым» геном и активирует функцию этого «своего» гена, кодирующего определённый белок.

Усилитель может быть расположен на некотором расстоянии от «белкового» гена, но именно он через промотор активирует «белковый» ген. Работу усилителя, а иногда непосредственно промотора, в свою очередь, инициирует белок – фактор транскрипции, который специфически присоединяется к регуляторному гену.

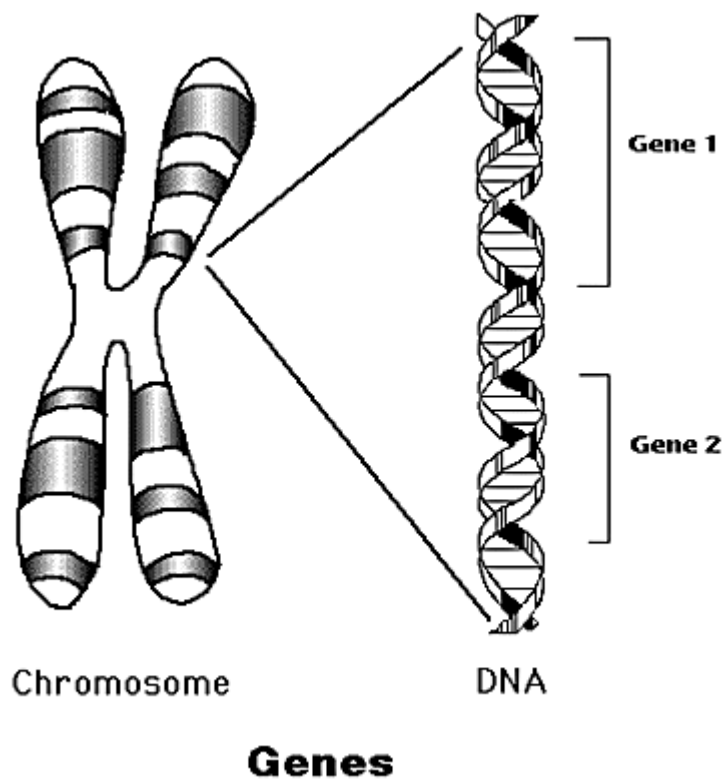


Рис. 2 Хромосома, ДНК, Гены

На рис.2 представлена схема, иллюстрирующая сказанное выше. Мы описали в ней лишь одно **слово в ДНК**, продукт которого – белок – участвует в построении организма человека. Этим слов много, и все они разные по последовательности букв-нуклеотидов. Совокупность этих слов образует книгу. Наверное, не будет ошибкой назвать эту книгу «Книгой жизни». Не только данного человека. В ней многие главы были написаны до того, как «образовался» человек. Сначала речь шла о небольших текстах, описывающих вирусы, бактерии, и уже позднее из них возникли книги, описывающие животных и человека. Почему из них? Потому что одинаковые гены, например, имеются у миниатюрного червячка и человека.

Молекулярная генетика стремится разобраться, как писались и небольшие тексты, и фундаментальные произведения. Точнее назвать их программами, похожими на программы, которые пишут сегодня для компьютеров. Читающий эти строки задумается над тем, почему органическая природа собственно занялась писанием этих программ. Автор постарается ответить на вопрос, как писались эти программы, но не *почему* они писались. На последний вопрос пока не ответит никто. В генетических текстах застыло, материализовалось само время – миллиарды лет. Молекулярная генетика может определить, когда писался тот или иной текст, та или иная программа. То есть человек-генетик сегодня стремится разобраться в том, как сам он был «изготовлен» природой на шкале времени, по каким этапам. Ничего сверхъестественного в этом нет.

Не вполне понятно пока только, *почему* это произошло. ***Что послужило первым толчком?***

Белки (их генов примерно 20000) почти одинаковы у человека и других млекопитающих. Но не эти гены определяют различия в строении и размерах между кроликом и медведем. За эти различия отвечают регуляторные гены.

Более 10 % всех белков – у человека – составляют факторы транскрипции, т.е. белки, которые занимаются чтением генов при развитии индивидуального организма. Факторы транскрипции тоже записаны в ДНК, т.е. имеют свои гены. Получается, что ДНК «научилась» читать себя саму с помощью белков – факторов транскрипции. На учебу ушла уйма времени – более 3-х миллиардов лет.

Работа элементов, представленных на рис. 3, обеспечивает построение организмов, например, всех млекопитающих, причем разница между ними – повторим – обусловлена неодинаковой совокупностью усилителей и переключателей (т.е. регуляторных генов) у разных видов млекопитающих.

Есть отдаленная аналогия между этой системой и структурой, состоящей из элитарного конструкторского бюро и завода, производящего разнообразные автомобили.

КБ продуцирует разные технологии для производства различных автомобилей, причём постоянно самосовершенствуется. В результате усовершенствуются автомобили, выпускаемые заводом. Стимулом для самоусовершенствования КБ является конкурентная внешняя среда.

Стимулом для усовершенствования совокупности регуляторных генов в геноме также является конкурентная внешняя среда, состоящая из множества биологических и неорганических факторов. Она изменчива и предъявляет всё больше требований к организмам, сконструированным в геноме.

В настоящей статье рассматриваются также необычайно интересные и важные факты возникновения в геноме зоны человеческого ускорения, т.е. генов, кодирующих мозг человека. Эти факты могут быть сопоставлены с фактом неслучайного изменения

последовательности нуклеотидов в ДНК так называемых V-генов в лимфоцитах лимфатических узлов. Забегая вперёд, скажем, что серьёзных экспериментальных или умозрительных подходов к решению проблемы неслучайности мутирования клеток лимфатических узлов сегодня пока нет.

Автор берёт на себя смелость предположить, что в соматической клетке-лимфоците существует неизвестный пока механизм, ответственный за это удивительное биологическое явление и, естественно, тоже закодированный в ДНК.

Определим сам термин «неслучайность». Случайное мутирование происходит, когда внеДНКовые факторы воздействуют на ДНК с равной вероятностью по всей её длине. Неслучайное мутирование в реальных условиях заключается в том, что ДНК в процессе эволюции создаёт вокруг себя среду-хроматин, структуры ядра и цитоплазмы и т.д., которые позволяют внеДНКовым факторам действовать только на некоторые определённые участки ДНК по её длине.

Анализ новейших данных, полученных молекулярной генетикой, поставил перед автором также старый спорный вопрос о возможности обратной связи не в соматической клетке-лимфоците, а в эволюции между внеДНКовыми структурами, с одной стороны, и геномом зародышевых клеток – с другой. Этот вопрос также обсуждается в настоящей статье. Здесь мы наметили только контуры рисунка какой-то реальной сущности. Предстоит дорисовать детали.

Наука, естественно, сделала далеко не всё. Но она совершила грандиозно много: определила основополагающие принципы построения реальных живых существ.

Автор хотел бы быть правильно понятым читателем.

До середины XX века наука изучала строение и функции живых организмов. За последующее время до наших дней молекулярная генетика исследовала, по каким молекулярным правилам из одной клеточки строится большой организм, и подошла к управлению этим процессом. Иначе как бы она могла научить бактерию продуцировать гормон роста или инсулин? Как бы она сумела лечить болезни человека генами?

Как читается геном?

Почти полвека биологи фокусировали свое внимание на последовательностях нуклеотидов в ДНК (т.е. в генах), которые кодируют последовательности аминокислот в белках. К их удивлению, оказалось, однако, что совершенно разные животные имеют в геноме подобные наборы генов, кодирующих белки всего организма. Однако вслед за этим в ДНК, образующей геном, были найдены последовательности нуклеотидов, которые не кодируют белки, но работают переключателями и усилителями. Они определяют, когда и где используются гены, кодирующие белки. Далее оказалось, что именно эти переключатели и усилители обуславливают строение – анатомию – животных и что поэтому именно они определяют всё разнообразие животного мира.

Когда сравнили наборы генов, кодирующих белки у разных млекопитающих, например, у мыши, человека и собаки, то оказалось, что они имеют в геноме примерно по 20000 подобных генов. Эти гены сохраняются уже в течение более 100 миллионов лет эволюции. Так, например, в геноме у мыши найдено 99% «белковых» генов, имеющих у человека. При сравнении подобных (например, кодирующих мышечный белок) индивидуальных генов мыши и человека разница между ними минимальна.

Большинство подобных белков у человека и шимпанзе отличаются на одну-две аминокислоты из нескольких сотен, образующих каждую молекулу белка, а 29%

белков полностью идентичны. Сказанное, разумеется, относится и к генам, кодирующим эти белки. У нас с шимпанзе – общий предок. Это неотвратно следует из сходства всего набора генов у человека и шимпанзе.

Сейчас нужно схематически ответить на два кардинальных вопроса:

- как именно переключатели и усилители определяют строение тела организма;
- почему мутации, т.е. изменчивость регуляторных генов, оказываются содержанием эволюционного процесса, т.е. той изменчивостью, которая создает все разнообразие, например, млекопитающих животных.

Сразу приведем пример, который иллюстрирует также нашу заинтересованность в проблеме социального поведения человека. Ген и белок рецептора гормона вазопрессина у мышей из прерий и человека практически идентичны. Но регуляторные гены этого белка различны по последовательности букв-нуклеотидов. Это разные слова. Эволюционный процесс длительностью 100 млн. лет совершенно изменил регуляторный ген - «усилитель плюс промотор», оставив без изменений строение и функцию гена белка рецептора вазопрессина. Примитивное объяснение: это произошло потому, что на пути эволюции мозга от мыши до человека всё изменилось. Однако возникает вопрос. Всё, да не всё. Ген белка и сам белок рецептора сохранились, а регуляторный ген кардинально переделан. Забегая вперёд, скажем, что поведенческая реакция – альтруизм – очень древняя и эволюционный процесс упорно хранил её на протяжении не менее 100 млн. лет.

Рассмотрим более детально, как регуляторные гены (переключатели и усилители) определяют строение тела организма. В ДНК имеются участки, которые принято называть усилителями (*enhancer*). Они специфически распознают так называемые факторы транскрипции – обычно белки (см. рис. 3). Специфически это значит, что на поверхности спирали ДНК есть площадка с неровной поверхностью, а у белка – фактора транскрипции – есть тоже площадка с неровной поверхностью, но зеркальной по отношению к площадке на ДНК. Говорят, что площадки конгруэнтны. Это позволяет двум площадкам сблизиться настолько, что начинают действовать близкодействующие молекулярные силы – и площадки достаточно прочно прилипают друг к другу. Это и есть специфичность.

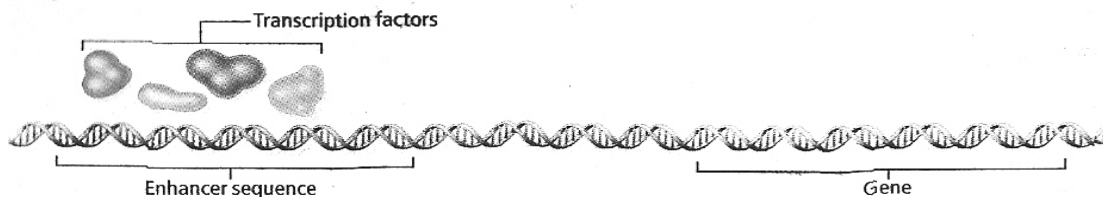


Рис. 3. Факторы транскрипции

Как все происходит? Фактор транскрипции присоединяется к усилителю и стимулирует переключатель, который инициирует работу «своего» «белкового» гена. В результате – через несколько определённых ступеней – синтезируется белковая молекула (рис. 4).

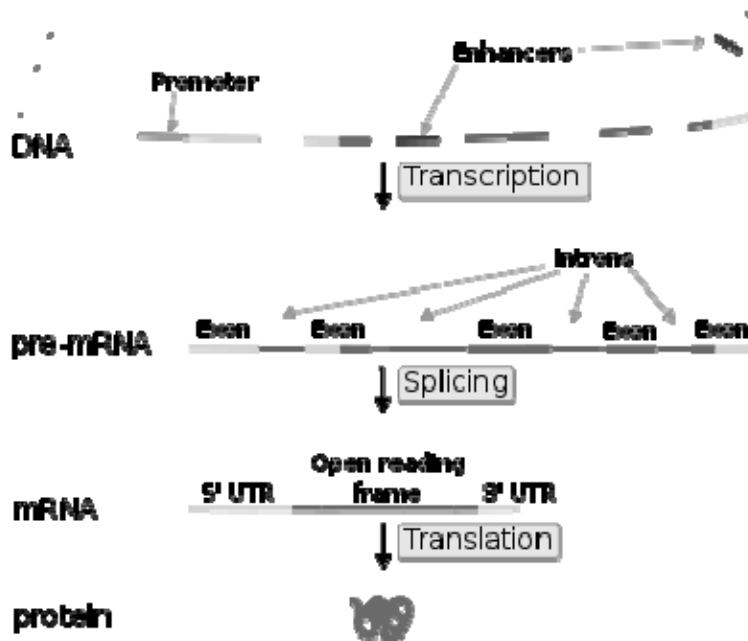


Рис. 4. Прочтение гена и образование белка

Самое важное то, что это происходит в нужное время и в нужном месте тела. Там, где этот белок нужен. Вспомним, скажем, зебру, кожа (шерсть) которой – это чередование темных и светлых полос. В тёмных полосах есть фактор транскрипции, который через *enhancer* и переключатель активирует определённый ген, и в результате синтезируется белок, создающий тёмный цвет. В светлых полосах имеется тот же самый переключатель и усилитель и их «белковый» ген, но нет соответствующего фактора транскрипции, и полоса кожи оказывается светлой. Именно фактор транскрипции определяет место в организме, где «прочитывается» только определённый ген из всего генома и синтезируется определённый белок. Заметим, что ген того же самого белка, соединённый с другими переключателями и усилителями, «прочитывается» в других местах тела под действием других факторов транскрипции, и этот белок выполняет там другие функции. Каждый из 22000 (именно у человека) «белковых» генов может иметь не один, а несколько разных усилителей. Усилитель и переключатель активируют «свой белковый» ген в нужном месте и в нужное время (определяемые фактором транскрипции). Так разные переключатели, усилители и факторы транскрипции, манипулируя одним и тем же «белковым» геном, создают разные конструкции тела человека. На самом деле речь идет о манипулировании 22000 генами. Очень не простая система. Ее не с чем сравнить в окружающем мире.

Вышеописанная схема построена на серьезной экспериментальной генетической и молекулярно-биологической фактической базе. Перечисленные звенья схемы сами по себе достаточно сложны. Схема понадобилась нам, чтобы ответить на вопрос, как переключатели и усилители определяют строение тела организма, его анатомию. Повторим, разница в строении тела мыши и слона – это исходно разница в строении ДНК совокупности переключателей и усилителей у этих двух видов. Отсюда и ответ на второй вопрос: эволюция осуществляется главным образом путем мутаций – изменчивости – усилителей и промоторов (лишь минимальная изменчивость «белковых» генов также имеет место). Говоря о мутациях, мы имеем в виду изменения **последовательности букв-нуклеотидов в ДНК усилителей и промоторов и в ДНК, кодирующей факторы транскрипции**, не останавливаясь сейчас на причинах и механизме этих изменений. Сохранение в эволюции белков человеческого тела – целиком заслуга естественного отбора. Это значит, что неудачные мутации периодически портили «белковые» гены. Но организмы с такими испорченными генами не выживали.

Тут появляется проблема. Представьте себе: произошла мутация усилителя и мутация гена белка фактора транскрипции, который распознаётся этим усилителем. В результате белок -фактор транскрипции - должен перестать распознаваться усилителем, т.е. прочно прилипнуть к нему. Потому что эти мутации участков линейной ДНК ведут к возникновению новых трехмерных конструкций: и фактора транскрипции, и регуляторного гена. По законам химии «подгонка» (взаимное распознавание) двух таких новых трехмерных конструкций друг к другу невозможна в такой ситуации. Тем не менее, в реальности такая «подгонка» вроде бы происходит. Значит, за всем этим скрывается закономерность – механизмы, которые еще не открыты.

Возможно, отчасти дело в том, что белковый ген «снабжен» несколькими усилителями и мутация одного из них не инактивирует синтеза данного белка.

Мы упростили вопрос о природе факторов транскрипции. На самом деле авторы последних работ говорят о наличии в ядре сетевой структуры (*network*), в которую встраиваются факторы транскрипции. Заметим здесь, что факторы транскрипции синтезируются за пределами ядра, как и все белки, и лишь затем проникают в ядро и встраиваются в *network*. Новая загадка: как в плотной структуре ядра размещена и как при делении клетки сохраняется эта гипотетическая сетевая структура.

Читатель может задать следующий хороший вопрос: как фактор транскрипции находит ген, который он должен активировать? Мы не встречали в литературе ответа на этот вопрос.

Возможен следующий гипотетический ответ на него. В течение определённого короткого отрезка времени определённый фактор транскрипции интенсивно синтезируется на многих фабриках белка (рибосомах-полирибосомах) за пределами ядра. Затем многочисленные молекулы этого белка проникают в ядро. Одна из множества молекул случайно сталкивается со «своим» геном и соединяется с ним. Вероятность встречи тем больше, чем больше молекул данного белка было ранее синтезировано и затем проникло в ядро. Это походит на закон действия масс в химии. В биологии имеются другие примеры, когда огромный избыток действующих единиц обеспечивает взаимодействие одной из них с одиночной мишенью. Так, например, миллионы сперматозоидов нужны для того, чтобы один из них встретился с яйцеклеткой. Такой гипотетический **принцип избыточности в биологии** мог бы объяснить многие малопонятные события на молекулярно-генетическом уровне.

Слабые взаимодействия белковых молекул в цитоплазме могут быть ответственными за образование временных структур-каналов, векторов диффузии молекул и т.д., но при всем при этом взаимодействие с единичными молекулярными мишенями может достигаться кратковременной избыточностью действующих молекул.

Как строился геном

Эволюция создала мир живых существ животных, птиц, растений, бактерий, вирусов. Эволюция продолжается, она непрерывна. Чтобы это не оставалось простой декларацией, приведем примеры из наиболее интересующей нас области. Так, наука положительно отвечает на вопрос, происходит ли сейчас эволюция самого человека как биологического существа, что отличается от биосоциальной эволюции человека как носителя генов альтруизма и эгоизма.

На поверхности красных клеток-эритроцитов крови человека представлен так называемый *Duffy* - белок. Он выполняет функцию рецептора для паразита (*plasmodium vivax*), который таким образом проникает в клетку и вызывает малярию. В западной Африке у 100% населения этот рецептор на эритроцитах отсутствует, и люди не болеют малярией. По-видимому, произошла мутация в *enhancer* этого или регуляторного белка, и белок не появляется на поверхности эритроцитов. Однако *Duffy*-ген, имеющий другие *enhancer*-ы и переключатели, активируется в мозгу, в селезенке и почках, где *Duffy* - белок выполняет другие функции. По-видимому, аналогичная ситуация имеет место с регулятором гена *prodynorphin* (см ниже). Сейчас у жителей Индии и Китая – две копии гена, а у жителей Восточной Африки и Европы – три.

Область человеческого ускорения в геноме

Эволюция осуществляется в результате мутационной изменчивости – изменения последовательности нуклеотидов в ДНК, как мы уже говорили ранее, регуляторных отделов генов. У человека на кодирование стабильных белков истрачено только около 1,5% всей ДНК. На 98,5% остальной «небелковой» ДНК приходится участие в такой эволюции. На части ДНК синтезируются еще интерференционные и микро-РНК и, наверное, ещё какие-то РНК с пока неизвестной функцией.

Сегодня мы – свидетели быстрого развития области, исследующей различия геномов у разных людей в человеческой популяции. Эти различия должны быть объектами естественного отбора. Не так давно путем сравнения геномов человека, шимпанзе и цыпленка удалось выделить гены, эволюционное развитие которых у человека было чрезвычайно быстрым и позволило ему в интеллектуальном развитии обогнать приматов - шимпанзе. Группа К. Поллард из Калифорнийского университета (Санта-Крус) сумела идентифицировать гены, которые участвуют в регуляции роста коры головного мозга - отдела центральной нервной системы, отвечающего за мышление и обучение (Forces Shaping the Fastest Evolving Regions in the Human Genome, PLoS Genet. 2006 October; 2(10): e168)

Ученые выявили область ДНК, названную «**областью человеческого ускорения 1**» (*human accelerated region 1, HARI*). Оказалось, что есть всего два несовпадения в 118 «буквах» генетического кода ДНК этой области, которые отличают генотипы шимпанзе и цыпленка. Но вот различие между человеком и его

общим предшественником с шимпанзе (имени которого мы не знаем) составляет уже 18 «букв» (рис. 5). Эти отличия возникли в результате изменчивости, имевшей место в течение последних 5-7 млн. лет. В сравнительно-эволюционном плане такое различие в консервативных геномах, проявившееся за столь короткий (в эволюционном масштабе) период, значительно.

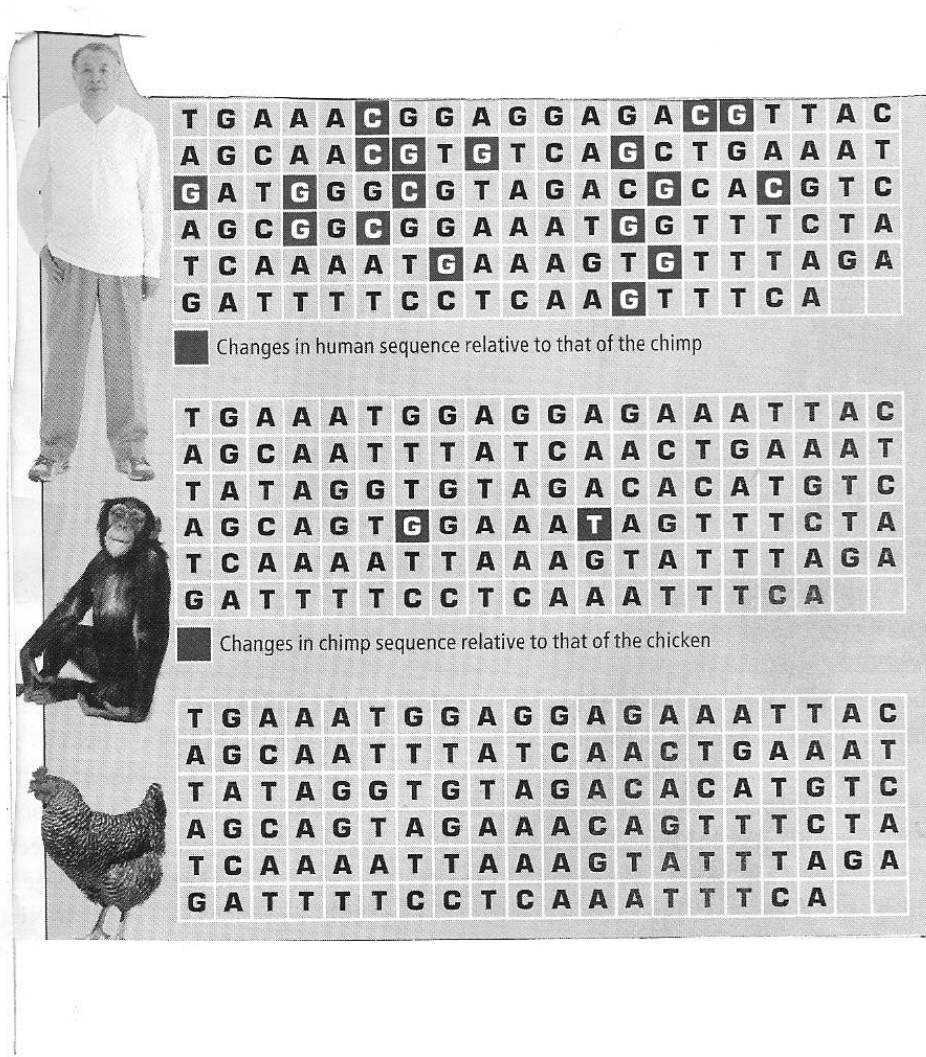


Рис. 5. Изменения в области человеческого ускорения (18 букв – нуклеотидов) за 5-7 млн. лет эволюции от общего предшественника шимпанзе и человека к человеку

Изучение мозга эмбрионов человека и других приматов показало, что HAR1 представляет собой часть двух перекрывающихся генов. Один из них – HAR1F – очень активен в нервных клетках, появляющихся на ранних этапах развития эмбрионов, и играет критическую роль в формировании слоистой структуры коры головного мозга человека. Оба гена относятся к регуляторным генам, т.е. прямо не кодируют белки.

Сейчас скажем о формуле «область человеческого ускорения 1». Это относится к кардинальной проблеме – как бы локализованной изменчивости геномной ДНК.

Изменчивости, ведущей к более высокоразвитой форме жизни – человеку. Ускоренной изменчивости, которая привела фактически к образованию двух новых регуляторных генов. Чтобы углубиться в эту проблему, процитируем буквально выдержки из статьи К. Поллард с соавт. (2006):

The goal of this study is to investigate the properties and evolutionary histories of the larger set of 202 HARs in an effort to understand the mechanism(s) by which a highly conserved genomic region can change dramatically in a few million years. The orthologous regions of HAR1 and HAR5 are also in final bands in other mammals. Since the sequence of these elements is highly conserved across the vertebrates, they appear to have been very stable for an extended evolutionary period despite their location near chromosome ends, before being radically reworked during the last ~5 million of human evolution. We have scanned the whole human genome and identified the most extreme examples of recent, rapid molecular evolution. We found 202 genomic elements that are highly conserved in vertebrates but show evidence of significantly accelerated substitution rates in human. These are mostly in non-coding DNA, often near genes associated with transcription and DNA binding. Resequencing confirmed that the five most accelerated elements are dramatically changed in human but not in other primates, with seven times more substitutions in human than in chimp. The accelerated elements, and in particular the top five, show a strong bias for adenine and thymine to guanine and cytosine nucleotide changes and are disproportionately located in high recombination and high guanine and cytosine content environments near telomeres, suggesting either biased gene conversion or isochore selection. In addition, there is some evidence of directional selection in the regions containing the two most accelerated regions. Genomic regions containing HARs have an increased probability of having elevated recombination rates in the current human population, although the effect is not dramatic. Thus, while we can pinpoint the locations of the most rapidly accelerated elements in the human genome, we cannot determine the exact cause of this acceleration with present data. Since we searched the entire genome for the most extreme cases, there is the distinct possibility that changes in the regions we observe result from a combination of multiple evolutionary processes, perhaps including BGC and a selection-based process.

Чтобы объяснить эти удивительные факты, авторы ссылаются на «спонтанные» изменения ДНК, в частности, на biased gene conversion (BGC) or isochore selection. Что такое biased gene conversion? Это прогрессирующая замена в определенной области генома пар нуклеотидов АТ на GC, происходящая в мейозе в результате рекомбинации и репарации. Мейоз - это сложный внутриклеточный процесс – подготовка к соединению отцовской и материнской зародышевых клеток. В процессе мейоза в клетке происходит рекомбинация - обмен участками между гомологичными хромосомами. Накопление GC пар нуклеотидов в некоторых областях спирали ДНК есть автономный внутригеномный процесс, который может быть поддержан селекцией организмов (т.е. дарвиновским естественным отбором на уровне целых организмов). Biased gene conversion описывает вероятность образования области человеческого ускорения 1, но не отвечает на вопрос, почему это происходит в определенном участке генома именно у человека, тогда как у других позвоночных именно в том же участке генома такие изменения отсутствуют. Подчеркнем, что «These are mostly in non-coding DNA, often near genes associated with transcription and DNA binding» (см. выше К. Поллард). Таким образом, речь идет о регуляторных генах.

Геномы млекопитающих и птиц делятся на регионы длиной в мегабазы, называемые изохорами. Они характеризуются либо высоким, либо низким, либо, наконец, средним содержанием С+G нуклеотидов. Изохоры с высоким содержанием СG пар содержат смесь генов, богатых СG парами и генов, богатых АТ парами нуклеотидов, тогда как изохоры, богатые АТ парами, содержат преимущественно гены, богатые АТ парами. Выдвигается удивительная гипотеза, согласно которой мутационный и репаративный процессы в зародышевых (germ-line) клетках быстрее действуют вблизи гена, а не в типичной межгенной области, т.е. как бы скорость мутирования выше именно возле генов.

Мы задержались на этих важных деталях, чтобы обратить внимание читателя на следующее предположение, сделанное К. Поллард: существуют внутригеномные механизмы изменчивости, как-то связанные с неравномерным распределением нуклеотидов в ДНК. Они объясняют возникновение областей ускоренной изменчивости в геноме, в частности, области человеческого ускорения, и в результате – «сотворение» самого человека. Объяснение не кажется достаточным, ибо происходит пересмотр самого понятия случайного мутирования в эволюции живых существ. Мутирование происходит в определенных областях генома и уже поэтому не является случайным.

Что все же известно в совокупности об эволюции генома человека? Функционирование гена HAR1 обнаружено в образцах мозга человека. У шимпанзе, в отличие от цыпленка, которые оба «начали происходить» от общего предка 300 млн. лет назад, есть только две замены букв в HAR1 области. А у человека, который «происходит» от общего предшественника с шимпанзе всего в течение 5-7 млн. лет, есть уже 18 новых букв в HAR1. Налицо ускоренное развитие генов, кодирующих мозг человека.

P.Vanderhaegen из университета в Брюсселе получил пробирку HAR1 генов у К. Поллард, пометил их краской – флюоресцеином – и показал с их помощью, что этот ген активируется (продуцирует mRNA) в нейронах, которые играют ключевую роль в формировании коры головного мозга, в формировании его извилин. Интересно, что эти гены играют также роль в развитии сперматозоидов.

Другая быстро меняющаяся последовательность в ДНК обозначена как ген FOXP2. Он контролирует развитие речи. В Оксфорде – Англия – исследователи установили, что мутации этого гена нарушают работу лицевых мышц, обеспечивающих речь. В геноме у неандертальцев обнаружили такой же ген исследователи из института Макса Планка в Германии в 2007 году. Далее в Кембридже были найдены 201 других HARs последовательностей, кодирующих организм человека. Половина генов, расположенных возле HARs, участвуют в развитии и функции мозга. Таким образом, хотя HARs занимают малую часть генома, изменения в них глубоко изменили человеческий мозг, воздействуя на всю сеть генов.

Исследователи из Беркли (Калифорния) показали, что замены букв-нуклеотидов в HAR2 влияют на формирование большого пальца и запястья в эмбриональном развитии. Владение огнем миллион лет назад и сельскохозяйственная революция 10000 лет тому назад создали пищу, богатую крахмалом. Это привело к изменению гена AMY1 амилазы, представленной в слюне, к увеличению числа копий этого гена и к увеличению количества секретируемого фермента. На стадии возникновения находится ген лактазы, обеспечивающий расщепление молочного сахара у взрослых людей. Его пока практически нет в Азии и латинской Америке. Читатель легко заметит, что, несмотря на быстрое накопление фактов, пока нет объяснения, каков

механизм воздействия HARs на другие гены мозга и на гены тела при развитии современного человека.

Что все же произошло в генетике в конце XX и в XXI столетии?

Обнаружены два рода изменений в геномной ДНК. Во-первых, возникновение неравномерности в распределении нуклеотидов по ходу ДНК. Во-вторых, неравномерное распределение мутаций по ходу ДНК. Причем вторая неравномерность, вероятно, связана с первой. Вероятное заключение, что вторая неравномерность реализуется под действием деления зародышевых клеток – мейоза – это допущение, что по сути внешний по отношению к ДНК генома механизм осуществляет неравномерное мутирование по ходу этой ДНК. Это означает **серьезное допущение, что ускоряющаяся эволюция – результат неслучайной по локализации изменчивости генетического аппарата.**

Необходимо объяснить читателю, что автор имеет в виду. Кроме того, читатель спросит, как «увеличение неслучайности» ведет к возникновению всё более и более совершенных форм живых организмов. Полагают, что мейоз, периодически разрезающий геномную ДНК, изменяет ДНК генома (*biased gene conversion*, рекомбинации, репарации, мутации). В исследуемом процессе – развитие человека – на это потребовалось относительно небольшое время: изменения в зоне человеческого ускорения (см. выше) начались 5-7 млн. лет назад и, как считает К. Поллард, начались внезапно. Таким образом, сам момент дивергенции (расхождения) видов шимпанзе и человека занял мало времени. Однако далее потребовалось определённое время, чтобы произошли существенные изменения в конструкции тела общего с шимпанзе предшественника человека, что и привело к современному *homo sapiens*. Напомним, что 29% генов, кодирующих белки у современных человека и шимпанзе, идентичны, а остальные очень близки. Так что основные изменения в течение 5-7 млн. лет произошли в регуляторных генах и в генах факторов транскрипции. Это показано. Можно предположить, что до того, как механизм мейоза индуцировал изменения в будущей зоне человеческого ускорения, т.е. в отрезке ДНК, участвующем в кодировании клеток головного мозга у общего предшественника человека и шимпанзе (последнее прямо следует из работы К. Поллард), механизм мейоза «перепробовал» без индукции быстрого развития мозга другие участки ДНК генома. Это трудный пункт. Когда мы говорим о человеке, легко представить себе, что ведущий фактор его ускоренного развития – ускоренное развитие мозга. А какой ведущий фактор в «начале» развития зайца или волка? И не скажет ли тут умудренный читатель: «Ну, автор, погоди».

Трудность остается: как и какие ещё переключатели и усилители были вовлечены в изменения (мутации), приведшие к созданию нас такими, какими мы сейчас являемся. В пользу именно вовлечения говорят простейшие соображения. Например, увеличение размеров и изменение формы головного мозга от общего с шимпанзе предшественника до наших дней сопровождалось «адаптивными» изменениями черепа, лицевых костей и челюстей. Как осуществлялась кооперация зоны человеческого ускорения, усовершенствовавшей мозг, с регуляторными генами, обеспечивающими все эти адаптивные изменения?

В эволюции человека в течение 5-7 миллионов лет, как показано К. Поллард, лидером является область человеческого ускорения HAR1. Можно думать, что ускоренное развитие головного мозга человека являлось мотором, обеспечивающим позитивную селекцию новых мутантных генов, которые, в свою очередь, обеспечивали создание комфортных анатомических условий для мозга и далее

быстрый прогресс других частей организма, которые способствовали большей приспособляемости существ с таким мозгом к среде обитания. Отсюда возникновение многочисленных других НАР(см. выше) Такую взаимозависимость событий можно было бы назвать **правилом генного лидера в эволюции.**

Глава 2. Перестройка ДНК в лимфоцитах

Давайте отвлечемся от предмета – эволюции – и посмотрим, что делается не в эволюции вида (филогенезе), а в процессе индивидуального развития организма. Какие неслучайные мутации имеют место в соматических клетках нашего организма? Наиболее удивительным феноменом кажется мутирование так называемых V-генов в клетках лимфатических узлов, которые получили название В-лимфоцитов. Эти клетки способны вырабатывать антитела, защищающие организм от вирусов и бактерий, т.е. защищающие нас от инфекций. Как защититься от бесчисленного множества вирусов и бактерий? Оказывается природа «придумала» невероятный по точности и разнообразию механизм, чтобы узнавать и уничтожать враждебные вирусы и бактерии. И заодно поставила перед нами один из трудных вопросов биологии. Сейчас мы займемся перечислением точно установленных и неоднократно подтвержденных фактов. Молекула антитела – это белок, состоящий из нескольких цепочек аминокислот (Рис. 6).

На концах цепочек расположены переменные, т.е. изменчивые по последовательности аминокислот участки. Это и создает разнообразие антител. Оказалось, что эта переменность обусловлена двумя необычными событиями. Во-первых, твердо установлено, что гены в ДНК, кодирующие переменные участки антител, строятся из трёх отрезков ДНК, расположенных до того отдельно. Некий механизм переносит эти отрезки в одно место и соединяет в определённой последовательности, образуя V-ген. Во-вторых, происходит ещё более удивительное событие. V-гены начинают мутировать в процессе деления В-лимфоцитов. Образуется множество вариантов, на самом деле, – сотни тысяч разных V-генов и соответствующих им разных по строению и специфичности антител. Так обеспечивается достаточно надёжная защита от инфекций. Что в этом удивительного? Что такое интенсивное мутирование происходит только в ДНК V-генов, хотя в ядре В-лимфоцитов имеется вся ДНК всего генома, все шесть футов ДНК. Какой механизм обеспечивает такое прицельное локальное мутирование ДНК? Читатель, который заинтересуется фактами, найдет их в статье Н. S. Rothenfluh и Е. J. Steele (*Immunology and Cell Biology* (1993) 71, 227–232), в многочисленных публикациях до наших дней и в книге под редакцией Е J Steele (1992). Приведем цитату из упомянутой статьи:

We consider as unlikely an explanation based on a classical Darwinian model involving simple stepwise whole animal selection prior to reproduction for each VH and VL gene now phylogenetically stored in the Vsegment arrays of the genomic DNA. A more reasonable hypothesis for the origin and maintenance of the many germ-line V genes would propose that there is a yet to be defined process providing a direct genetic link between somatically mutated and selected V genes and the germ-line DNA repertoire.

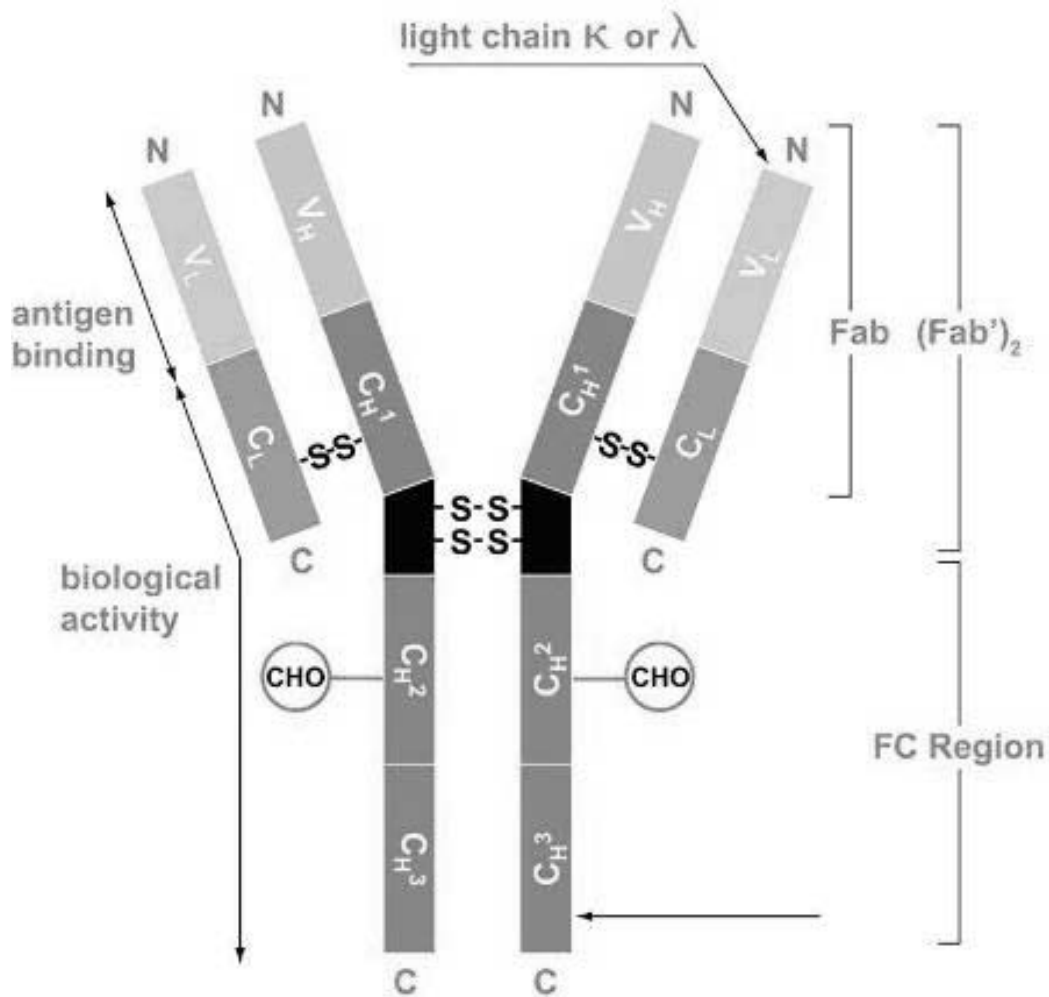


Рис. 6. Схема молекулы антитела. Изменчивые участки аминокислотных цепей обозначены буквами V. Они соответствуют варибельным генам в ДНК.

К нашему времени довольно детально исследован самый конечный этап, т.е. химический механизм самого мутирования V-генов. Что известно? Приведем цитату из статьи Di Noia JM, Neuberger MS. (Molecular mechanisms of antibody somatic hypermutation .Annu Rev Biochem. 2007;76:1-22):

Functional antibody genes are assembled by V-D-J joining and then diversified by somatic hypermutation. This hypermutation results from stepwise incorporation of single nucleotide substitutions into the V gene, underpinning much of antibody diversity and affinity maturation. Hypermutation is triggered by activation-induced deaminase (AID), an enzyme which catalyzes targeted deamination of deoxycytidine residues in DNA. The pathways used for processing the AID-generated U:G lesions determine the variety of base substitutions observed during somatic hypermutation. Thus, DNA replication across the uracil yields transition mutations at C:G pairs, whereas uracil excision by UNG uracil-DNA glycosylase creates abasic sites that can also yield transversions. Recognition of the U:G mismatch by MSH2/MSH6 triggers a mutagenic patch repair in which polymerase eta plays a major role and leads to mutations at A:T pairs. AID-triggered DNA deamination also underpins immunoglobulin variable (IgV) gene conversion, isotype class switching, and some oncogenic translocations in B cell tumors.

Что утверждается в этой цитате? Гипермутации происходят посредством постепенного введения отдельных нуклеотидов в ДНК V-гена. Начинает процесс фермент деаминаза, которая удаляет аминогруппу из нуклеотида дезоксицитидина в составе ДНК V-гена. Затем посредством вырезания поврежденного участка ДНК ферментом гликозидазой, репликации ДНК при участии белка MSH2/MSH6 и полимеразы ета (которая чинит повреждённые участки ДНК) осуществляются мутации в области двух пар нуклеотидов – C:G и A:T.

Итак, что же известно в целом? Белок вируса или бактерии присоединяется к рецептору (похожему на антитело) на поверхности предшественника В-лимфоцита, который начинает делиться. В процессе деления (митоза) происходит избирательное мутирование V-генов. Главный вопрос остается: как механизм молекулярного мутирования, описанный только что выше, «узнаёт», какой участок ДНК генома, какой участок V-гена «надо» менять? Чтобы создать из нескольких десятков V-генов сотни тысяч вариантов V-генов и соответствующих белков- антител? Один факт нам уже известен. В местах, где модифицируется ДНК, располагается группа ферментов, которая изменяет строение короткого отрезка ДНК. Ферменты действуют в определенной последовательности. Следовательно, речь идет о некой организованной группе белковых молекул. Модификации подвергаются всего две пары нуклеотидов. Это очень небольшой участок цепи ДНК. Молекулы белков-ферментов, участвующие в переделке, больше по размерам, чем нуклеотиды. Значит, минимальным является допущение, что ферменты «сменяют» друг друга, причем каждый фермент распознаёт продукт воздействия предыдущего фермента на этот участок ДНК. Мы не должны забывать, что все взаимодействия молекул осуществляются в результате взаимного распознавания, сближения взаимно дополняющих конгруэнтных участков молекул. Важный вопрос: как эта группа ферментов оказалась в данном месте, в данном участке молекулы ДНК и что побудило её химически модифицировать этот участок? Откуда пришел сигнал?

Чтение и перестройка генома

На заре XXI века Shapiro JA из университета в Чикаго (Transposable elements as the key to a 21st century view of evolution. *Genetica*. 1999;107(1-3):171) сформулировал ультрарадикальную гипотезу в попытке ответить на главные вопросы биологии. Приведем её краткое содержание:

Cells are capable of sophisticated information processing. Cellular signal transduction networks serve to compute data from multiple inputs and make decisions about cellular behavior. Genomes are organized like integrated computer programs as systems of routines and subroutines, not as a collection of independent genetic 'units'. DNA sequences which do not code for protein structure determine the system architecture of the genome. Repetitive DNA elements serve as tags to mark and integrate different protein coding sequences into coordinately functioning groups, to build up systems for genome replication and distribution to daughter cells, and to organize chromatin. Genomes can be reorganized through the action of cellular systems for cutting, splicing and rearranging DNA molecules. Natural genetic engineering systems (including transposable elements) are capable of acting genome-wide and not just one site at a time. Transposable elements are subject to regulation by cellular signal transduction/computing networks. This regulation acts on both the timing and extent of DNA rearrangements and (in a few documented cases so far) on the location of changes in the genomes. By connecting transcriptional regulatory circuits to the action of natural genetic engineering systems, there is a plausible molecular basis for coordinated changes in the genome subject to biologically meaningful feedback.

Заметим, что в процессе эволюции происходит все более и более выраженная «эмансипация» геномов от механизмов мутирования, ranging from $\mu \sim 10^{-4}$ per site and generation for RNA viruses to values several orders of magnitude lower in eukaryotes, e.g. $\mu \approx 2 \times 10^{-9}$ in *Drosophila* (Johannes Berg et al, BMC Evolutionary Biology 2004, 4:42).

Напомним читателю, что единицей структуры генома является ген, кодирующий белок и соединенный с ним отрезок ДНК, который называют промотором (переключателем), а также один или несколько отрезков ДНК - усилителей. Это участки ДНК, специфически распознающие факторы транскрипции, т.е. белки, активирующие данный ген. Этих белков много у человека – порядка 2600. Для кодирования белков - факторов транскрипции используется чуть более 10% всей ДНК того же генома. Мы здесь наблюдаем кругооборот информации в геноме и во всей клетке в процессе индивидуального развития организма. Сначала одновременно «прочитываются» гены, кодирующие факторы транскрипции. Затем факторы транскрипции активируют, т.е. «заставляют» одновременно «прочитываться» все остальные гены, кодирующие другие факторы транскрипции и белки, из которых строится тело организма. Такой вот кругооборот. Это экспериментально добытые факты. Это достаточно точно работающая система. Непонятно пока, как всё это организовано в пространстве и во времени. Точнее, в очень небольшом пространстве – в объеме одной клетки (около $1000 \mu^3$). Причем более 80% этого объема занимает вода. Пока не ясно, как примирить цифры: 22000 генов и 2600 факторов транскрипции у человека. Получается в среднем один фактор примерно на 10 регуляторных генов. Тогда под влиянием одного фактора транскрипции в данной клетке должна активироваться целая пачка генов, кодирующих разные белки. Возможно, это отражает структурную организацию генома: в данной клетке из-за кратковременного избытка молекул данного фактора транскрипции активируется пачка генов, обеспечивающая одновременный синтез разных белков, которые необходимы для построения многокомпонентной ткани, например, печеночной или почечной.

Удивительную филигранность этой системы нарисовали опыты по клонированию. Ядро соматической клетки пересаживают в безъядерную яйцеклетку, и вот

гипотетическая система, локализованная в цитоплазме безъядерной яйцеклетки (повидимому, также в нуклеоплазме пересаженного ядра), начинает точно и быстро читать информацию, записанную в ДНК генома. Продукты этого прочтения включаются в дальнейшее считывание новых генов и т.д. Так происходит развитие индивидуального организма. Исходя из вышеописанных закономерностей, мы должны заключить, что в яйцеклетке начинается взаимодействие генома с немногочисленными имеющимися налицо в цитоплазме факторами транскрипции. Они «прочитывают» определённые гены других факторов транскрипции, которые, в свою очередь, «читают» новые гены новых факторов транскрипции и т.д. Происходит многократный кругооборот, точнее, раскручивание генетической информации, заключённой в геноме. На каком то этапе новые факторы транскрипции начинают «читать» гены функциональных белков – мышечных, печеночных и др. Это и есть содержание процесса индивидуального развития.

Мы отвлеклись от основной темы настоящей главы вполне сознательно. Хотелось представить себе сегодняшнее ощущение того, что собою представляет так называемая цитоплазма клетки. Это отнюдь не бульон, в котором плавают ДНК, мембраны, митохондрии, белки и другие более мелкие молекулы. Это высоко организованная структура с удивительными и пока совершенно непонятными свойствами и функциями. Представим такой мысленный эксперимент. При клонировании ядро помещаем не в безъядерную яйцеклетку, а в комочек механически разрушенной цитоплазмы той же безъядерной яйцеклетки. Ничего не получится. Впрочем, близкие эксперименты, может быть, уже поставлены: это неудачные опыты по клонированию, вероятно, из-за того, что была повреждена именно цитоплазма безъядерной яйцеклетки.

Важная тема в этой статье, посвященной проблеме эволюции, – это область человеческого ускорения в геноме, которая обеспечила в течение 5-7 млн. лет происхождение человека от общего с шимпанзе предка. Это также экспериментально добытые факты, хотя пока они являются лишь фрагментами некоей целостной картины. Что установлено? Обнаружен участок ДНК в геноме, изменчивость которого на протяжении 5-7 млн. лет обеспечивает развитие головного мозга человека. Ранее мы задали вопрос, как такая изменчивость связана с синхронными адаптивными изменениями черепа, лицевых костей, челюстей и т.д. и т.п.? Возможна ли экстраполяция того, что известно о мутировании V-генов в В-лимфоците в масштабе дней (см выше) на зародышевые клетки, в которых «работает» область человеческого ускорения в масштабе миллионов лет. Представим, что в зародышевых клетках существует такой же энзиматический механизм, как и в В-лимфоците. В мейозе он ведет к химическому изменению определённого участка ДНК (например, области человеческого ускорения). В защиту такого еретического предположения, такой экстраполяции мы можем лишь сказать, что В-лимфоцит и зародышевая клетка происходят из одной и той же оплодотворенной яйцеклетки, и они могут иметь аналогичные обменные (метаболические) механизмы, способные менять строение ДНК. Это тоже что – то вроде молекулярного ламаркизма. В самом первом приближении он выгоден, так как позволяет виду быстро приспособиться к среде. Но эволюция не происходит быстро: потребовались миллионы лет, чтобы пройти путь от общего предшественника с шимпанзе до сегодняшнего человека. Все же главное НО – в слове **локально**. Действительно, при формировании зародышевых клеток в мейозе участвуют ферменты, имеющиеся и в соматических клетках. Они участвуют в обмене участками гомологичных хромосом (кроссовер, см. далее). Но в результате кроссовера

мутации возникают не в одной хромосоме. Правилom является один кроссовер на каждую одну из 46 хромосом. Следовательно, механизм мейоза изменяет строение ДНК, в общем, не вполне случайно, но и не прицельно. Самые недавние исследования свидетельствуют, что мутации, сопутствующие кроссоверу, могут быть распределены в каждом данном геноме неодинаково. По этому параметру разные люди существенно отличаются друг от друга.

Факты говорят о возможности строго локализованного изменения ДНК генов в индивидуальном развитии организма (В-лимфоциты). Далее мы покажем, что хотя изменения ДНК при мейозе в зародышевых клетках не вполне случайны, но и не являются прицельными. А именно они передаются по наследству, т.е. являются объектом естественного отбора, т.е. объектом эволюционного процесса.

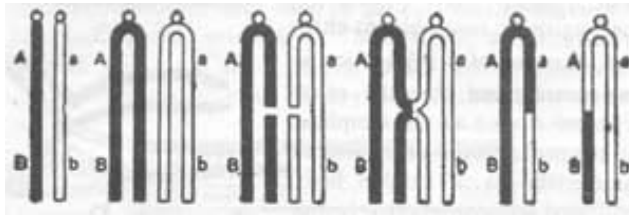
Глава 3. Генетическое разнообразие современного человека

Пора задать вопрос: может ли не прицельное мутирование генов при мейозе обеспечить ускоренный эволюционный процесс? Эволюцию человека? Обратимся к обзору Tina Hesman Saey in Sci. News April 25, 2009. В нем содержится утверждение, что геномы разных людей (в каждом 3 миллиарда букв-нуклеотидов) достаточно сильно различаются (вплоть до максимума 0,6%, т.е. 18 млн. нуклеотидов). Это обусловлено как вариабельностью единичных нуклеотидов, так и более или менее длинных отрезков ДНК вплоть до размера, равного миллиону нуклеотидов. Показано, что 1-2% людей имеют вариант копирования-дублирования в геноме отрезка ДНК, содержащего именно миллион нуклеотидов. Как мы видим, масштаб не прицельного мутирования ДНК генома человека во время мейоза весьма значителен. При этом естественный отбор получает в своё распоряжение такое разнообразие геномов в человеческой популяции, которое позволяет в течение сравнительно немногих поколений отобрать наилучшие из них и отбраковать геномы, не приспособленные к среде обитания. Чем больше популяция, тем быстрее осуществляется эволюция.

Эта модель может объяснить образование зоны человеческого ускорения, описанной в работе К. Поллард. Естественный отбор отбраковывал мутации за пределами этой зоны. Но отнюдь не все. «Выживание» зоны человеческого ускорения, которая кодирует развитие коры мозга, мог обеспечивать в течение 5-7 млн. лет сам совершенствовавшийся мозг (и, следовательно, разум) предшественников человека. Но эта зона также могла способствовать «выживанию» других «полезных» мутаций. Модель обусловленной позитивной селекции объясняет и адаптацию костей черепа, и других органов человека к совершенствовавшемуся мозгу и вообще к новым условиям. Об ускоренных изменениях многих органов говорит обнаружение многочисленных новых областей человеческого ускорения (HARs, см. выше). Позитивная естественная селекция может стать весьма эффективным ускорителем эволюции, если появляется фактор, (например, совершенствующийся головной мозг), способствующий такой селекции. Вспомним хорошо известный пример искусственной позитивной селекции в пределах вида собак. Из имеющихся сейчас 400 пород чрезвычайно разнообразные по размерам и анатомии домашние породы были выведены человеком в обозримом прошлом, т.е. очень быстро.

Механизм аутоизменчивости генома – мейоз

Итак, существует обоснованное утверждение, что наследуемые мутации ДНК человека происходят главным образом при делении зародышевых клеток, т.е. в мейозе. Мейоз – сложный механизм, одним из этапов которого является обмен участками между двумя гомологичными родительскими хромосомами. Этот этап называется (см. схему) кроссовером (рекомбинацией).



Chun J. Tsai et al. (Genes Dev. 2008 January 15; 22(2): 194–211) сообщают, что кроссовер хромосом в мейозе находится под контролем белкового комплекса DPY-28. Комплекс DPY-28 ограничивает число кроссоверов, влияя на структуру мейотической хромосомы. У многих организмов кроссовер происходит в концевой, а не в средней трети каждой хромосомы. Мутации комплекса RAD-51 могут менять число и распределение кроссоверов. Так в некоторых аутосомах увеличивается число кроссоверов в средней трети хромосом. Мутации dpy-28 меняют распределение кроссоверов в противоположную сторону, т.е. смещают их по направлению к концам хромосом.

*Как правило, в норме на одну пару гомологичных хромосом приходится один кроссовер. Hot spots мейотической рекомбинации у человека располагаются, главным образом, в областях плеч хромосом, богатых GC парами нуклеотидов и поодаль от центральных областей, богатых AT парами нуклеотидов. Это имеет место и у червя *C. Elegans*, и у человека. В кроссовере участвуют внутриядерные ферменты эндонуклеаза и лигаза. При кроссовере ферменты отрезают целые куски хромосом. Если взглянуть на рис. 1, видно, что ДНК в хромосоме упакована достаточно плотно и таким образом, что при кроссовере должны повреждаться несколько (сколько?) отстоящих участков спирали ДНК.*

Что следует из этого краткого описания мейоза – удивительного механизма, созданного эволюцией как бы специально для того, чтобы ввести изменчивость генетического аппарата человека в определенные рамки и создавать в каждом новом поколении некий значительный набор изменений-мутаций. Из этого набора естественный отбор селектирует наиболее перспективные организмы и отбраковывает остальные. Буквально только что наука узнала, каков масштаб этой изменчивости. Ранее мы сообщили о масштабе, рассказав о выраженных генетических различиях между разными людьми в популяции. Когда мы говорим об определенных рамках, мы уже вносим элементы неслучайности в понимание процесса мутационной изменчивости. Насколько узки эти рамки? Как отражаются ограничения,

накладываемые на процессы кроссовера, на локализации мутаций по ходу ДНК в зародышевой клетке?

Кроссовер осуществляется в GC областях хромосом. Если читатель взглянет на рис. 5, он найдет, что все замены нуклеотидов при образовании зоны человеческого ускорения произошли за счет только G и C нуклеотидов. Есть ли связь между двумя этими событиями?

Читатель может понять из сказанного, что недостаточно продемонстрировать, как область человеческого ускорения в ДНК определяет прогрессивные изменения мозга человека. Параллельно происходят адаптивные (приспособительные) изменения других тканей и органов. И в первую очередь они создают благоприятные условия для развивающегося и меняющегося по форме и размерам мозга. Можно отнести эту очевидную кооперацию на счет высокого уровня мутирования, которое обусловлено кроссовером в мейозе, и последующего позитивного естественного отбора.

Итак, мы приходим к заключению, что одна модель изменчивости генома работает в эволюции вида, а совсем другая – в соматических клетках индивидуального человеческого организма.

Есть ли обратная связь организм-геном?

Автор не хотел бы, чтобы у читателя создавалось впечатление, что биологическая наука уже накануне раскрытия основных загадок жизни. Известны важные фрагменты. Но все же – фрагменты. Знаний пока далеко не достаточно, чтобы сконструировать одну клетку многоклеточного организма в лаборатории, хотя несколько групп биологов работают в этом направлении. Здоровый скептицизм основывается на том, что, по существу, неясно, как устроена и рационально работает цитоплазма. Очень давно, в 1964 году, автор опубликовал гипотезу, что содержимое клетки не раствор, а достаточно жесткая структура, машина с каналами, по которым движутся молекулы и сигналы. Сегодня можно добавить, что цитоплазма по структуре приближается к тому, что принято называть жидким кристаллом. В отличие от клеточных мембран, которые в литературе рассматриваются в качестве жидких кристаллов, в цитоплазме участки, содержащие ориентированные белковые молекулы, вероятно, существуют короткое время, а сама ориентация происходит в результате минимальных конформационных изменений белковых молекул. Своего рода динамичный жидкий кристалл.

Мы уже упоминали, что на границе двадцатого и двадцать первого веков появилась работа, что клетка – это компьютер (см. выше). Скажем откровенно: пока не хватает инструментов для изучения этой проблемы и этого объекта. Речь идет об объекте объемом примерно 1-2 тысячи кубических микрон, т.е. размером с невидимую глазом пылинку. Расчленение клетки методами современной химии разрушает эту машину или этот компьютер. Однако автор хотел бы выразить уверенность, что дорога науки по изучению этой проблемы и этого объекта имеет достижимый конец в отличие от изучения, скажем, просторов вселенной.

Автор понимает, что материал, изложенный в настоящей главе, труден для понимания не только для непрофессионалов, но и для медиков и биологов, которые не следили за гигантским информационным взрывом в молекулярной генетике за последние десять лет. Если отстраненно взглянуть на то, что сказано в этой главе, то следует признать, что в ДНК генома не просто заключена гигантская информация. В ней записаны белки - факторы транскрипции, которые, в свою очередь, читают другие гены. Белки-продукты этих генов образуют надмолекулярные структуры типа

инфраструктуры хроматина и, наверное, ещё неизвестные структуры, которые организуют строго упорядоченное прочтение всей генетической информации, необходимой для построения индивидуального организма. Но это ещё не всё. Эти надмолекулярные структуры могут участвовать в распознавании сигналов из внешней среды (например, вирусных и бактериальных антигенов) и организуют строго локализованные мутации, т.е. изменения самих генов (пример – V-гены в лимфоцитах). Получается, в общем, что геном, по меньшей мере, соматической клетки может организовать свою собственную изменчивость. Есть ли обратная связь между организмом и геномом зародышевой клетки?

Первым, кто заявил идею такой обратной связи, был сам Чарльз Дарвин. И сделал он это в 1868 году, выдвинув гипотезу пангенезиса (*The Variation of Animals and Plants Under Domestication*). Клетки тела посылают в репродуктивные органы gemmules (почечки) перед оплодотворением. Каждая клетка тела родителей участвует в формировании нового организма. Попытки проверить гипотезу не удались, и не могли удалиться в XIX и XX столетиях, и она была отклонена. Сегодня есть реальные кандидаты для этого – факторы транскрипции, которые могут находиться в цитоплазме и попадать в кровь и лимфу с так называемыми микровезикулами, и усилители в регуляторных генах зародышевых клеток, распознающие факторы транскрипции. Надо также помнить о веществах-индукторах образования тканей и органов, работающих в процессе эмбрионального развития. Сегодня уже показано что микровезикулы, содержащие компоненты цитоплазмы, буквально почкуются с поверхности разнообразных клеток и попадают в межклеточные промежутки, в лимфу и кровь. Автор отсылает читателя к обзору, посвященному микровезикулам (*Review. Membrane-derived microvesicles: important and underappreciated mediators of cell-to-cell communication. J Ratajczak¹, M Wysoczynski¹, F Hayek¹, A Janowska-Wieczorek² and M Z Ratajczak¹. Leukemia (2006) 20, 1487–1495.; published online 20 July 2006.*).

Резюмируя вышесказанное, следует все же заключить, что для понимания эволюции человека гипотеза о существовании обратных связей между организмом и геномом зародышевой клетки не необходима.

Когда автор писал эту статью, то доминирующим чувством было чувство удивления перед тем, что сделано за последние 10-15 лет в молекулярной генетике и в биологии вообще. Особенно удивительными оказались строение и функции генома – библиотеки, в которой собрана грандиозная информация об устройстве самой жизни. Кроме чувства удивления, было смутное чувство почти тревоги, связанное с тем, что окружает геном. Имеется в виду утверждение, что все надмолекулярные и клеточные структуры, расположенные вне ДНК зародышевой клетки – в ядре, вне ядра и в организме, – закодированы в этой самой ДНК. Действительно, им просто неоткуда взяться. Только ионы металлов, витамины и некоторые другие небольшие молекулы поступают в организм непосредственно извне – из пищи.

Как возникают надмолекулярные структуры в клетке? Молекулы белка, закодированные в ДНК, однажды образовавшись, начинают взаимодействовать и соединяться друг с другом. Возникшие при этом новые структуры также взаимодействуют друг с другом и так далее. Возникает некая закономерная конструкция – цитоплазма с мембраной клетки и внеклеточные структуры. Они как-то «эмансипированы» от ДНК и даже управляют активностью генов (пример – факторы транскрипции и эмбриональные индукторы) и, возможно, способны вызывать неслучайные изменения в самой ДНК соматической клетки. Фактические данные – отдельные примеры – представлены в настоящей статье, например, закономерное

мутирование генов антител в лимфоцитах. Функционирование внеДНКовых структур является содержанием жизненных процессов индивидуального организма.

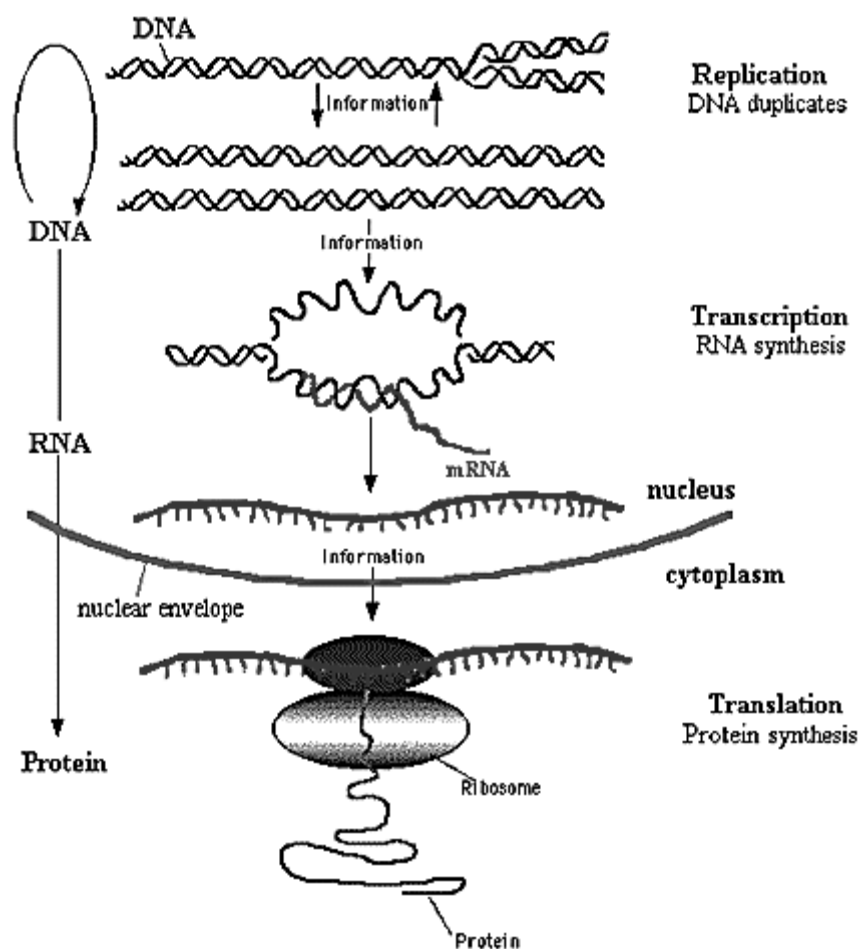
В XX веке широко использовали понятие **эпигенез**. Подразумевалось влияние внеДНКовых конструкций на чтение генов. Сегодня, видимо, приходится несколько корректировать эти взгляды, поскольку надо признать, что все структуры, расположенные вне ДНК, закодированы в ДНК либо прямо, либо опосредованно. Если нуклеотидным кодом в ДНК записаны, скажем, какие-то три белка, то эти три белка, образовавшись, взаимодействуют друг с другом, создавая надмолекулярную структуру, прямо не записанную в ДНК нуклеотидным кодом. Но очевидно, что характер взаимодействия этих трех белков всё же закодирован в ДНК. Закодированы трехмерные свойства этих трёх белков, определяющие то, как они будут взаимодействовать друг с другом и какую надмолекулярную конструкцию они создадут. Информация, записанная линейным нуклеотидным кодом в ДНК, как бы «перетекает» в белки, где записана линейным аминокислотным кодом и далее «перетекает» в определённые свойства трёхмерных молекул белков.

Эти свойства достаточно жёстко определяют строение и свойства всех конструкций соматической клетки и организма и течение всех обменных процессов в нём. Читатель мог заметить, что, несмотря на фантастический прогресс науки об эволюции жизни, в молекулярной генетике имеются большие белые пятна в двух принципиально важных областях. Обозначим их сразу же ниже.

Можно заключить, что сегодня успешно исследуются прямые связи: ДНК → цитоплазма

(рис. 7) и ДНК → организм и ничего не известно об **обратных связях в эволюции: организм → ДНК**. Что касается движения информации цитоплазма → ДНК, то открыта большая область: факторы транскрипции (но не только), которые работают в процессе индивидуального развития организма. При этом существует прямая связь организм → ДНК. В свое время мы показали, что при ускоренной гипертрофии сердца в эксперименте резко увеличивается размер ядрышек в ядрах клеток сердца. Ядрышки увеличиваются за счет накопления рибосомной рибонуклеиновой кислоты (РНК). Это может быть связано только с ускорением транскрипции рибосомных генов в ДНК.

Регулирование активности генов (gene expression, gene regulation) осуществляют определенные внутриклеточные механизмы на всех ступенях экспрессии гена от гена до белка и далее путем модификации белка. Это сейчас большая область молекулярной биологии. Эти механизмы тонко приспособливают функциональную активность генов к потребностям органов и организма. ДНК находится в тесной связи с белками гистонами, образуя комплексы-нуклеосомы. Группа ферментов присоединяет к этим белкам фосфорную или уксусную кислоты или метильную группу, высвобождает, таким образом, ген, на котором как на матрице синтезируется информационная РНК- mRNA. Пять механизмов регулируют этот синтез, называемый транскрипцией. Мы приводим их перечень: факторы специфичности (specificity factors), репрессоры (repressors), общие факторы транскрипции (general transcription factors), активаторы (activators), усилители (enhancers). Затем происходит сложная обработка информационной РНК: capping, splicing, присоединение Poly(A) Tail. После этого следует транспорт mRNA из ядра и прочтение mRNA на рибосомах с образованием белка и, наконец, разнообразные модификации этого белка.



The Central Dogma of Molecular Biology

Рис. 7 Направление движения информации от ДНК к белку

Перед читателем – неполный перечень механизмов, которые работают быстро и точно в объеме 1-2 тысяч кубических микрон (1 куб. микрон равен миллиардной доле куб. миллиметра). Это объем клетки. Её не рассмотреть невооружённым глазом. Это, по существу, микрокомпьютер, где роль твердого диска играет ДНК. Мы не знаем, как устроен этот микрокомпьютер и как он возник в процессе эволюции. Хорошо изучен только «твердый диск».

Аутоизменчивость генома

Ранее в этой статье мы попытались очень кратко проследить эволюцию на уровне ДНК. Мы обратили внимание на то, что при переходе от простейших форм жизни к многоклеточным существам на несколько порядков снижается частота мутаций в расчёте на пару букв в ДНК. Затем мы отметили, что в процессе эволюции постепенно нарастает неравномерное распределение букв-нуклеотидов по длине ДНК. Это

сопровождается неравномерным распределением мутаций, т.е. изменчивости по длине ДНК. Наконец происходит возникновение областей ДНК с относительно высокой частотой мутаций, как, например, области человеческого ускорения 1, что ведет к ускоренной эволюции мозга и других органов человека. В эволюции нарастает независимость ДНК от окружающей её и организм среды. Параллельно в ДНК нарастает количество генов, которые кодируют саму микросреду «обитания» ДНК, т.е. белки и ферменты внутри клеточного ядра. Возникает сложный процесс деления зародышевых клеток - мейоз. Он обеспечивает не простую и не вполне случайную изменчивость ДНК. Получается, что геном в какой-то мере руководит своей собственной изменчивостью, своей собственной эволюцией через создаваемые им внеДНКовые структуры. Нарастание независимости – эмансипации – генома от среды обитания организмов с неизбежностью ведет ко все более и более совершенной аутоэволюции, саморазвитию генома. Геном предстает как бы самодостаточной сущностью. Но не целесообразной сущностью, потому что многие мутации всё же бесполезны или вредны, потому что на всех этапах работают дарвиновский естественный отбор и неодарвинистская селекция групп организмов. Они непрерывно корректируют аутоэволюционный путь генома, адаптируя организмы к среде обитания, в том числе к социальной среде.

Итак, что читатель узнал из этой статьи?

В ядре клетки диаметром около 5-8 тысячных мм (5-8 микрон), т.е. размером менее одной десятой толщины волоса и объемом около 150 кубических микрон, находится библиотека генов, кодирующих анатомию и свойства человеческого тела. Гены записаны трёхбуквенным кодом на тончайшей не сплошной нити ДНК длиной 6 футов. В этой нити 3 миллиарда букв-нуклеотидов (точнее, оснований). Если бы строка обыкновенной книги была написана таким количеством латинских букв шириной 1мм, она бы протянулась на 3000 км. У человека 22000 генов.

Гены – отрезки нити ДНК – состоят из двух частей: участка, кодирующего белок и регуляторного участка. Белковый участок начинает работать, когда к регуляторному участку специфически присоединяется белок – фактор транскрипции. У человека таких белков 2600. При развитии организма человека из оплодотворённой яйцеклетки факторы транскрипции включают гены в определённой последовательности.

Факторы транскрипции продуцируются в цитоплазме, следовательно, при индивидуальном развитии речь идёт об обратной связи: цитоплазма → ДНК. Данные, что усиление рабочей активности органов ведёт к увеличению активности генов в клетках этих органов, говорят о наличии обратной связи: организм, органы → ДНК у данного индивидуума.

Кодирующие белки участки генов человека очень близки к белковым участкам генов других млекопитающих, особенно шимпанзе. Различия между человеком и другими млекопитающими обусловлены регуляторными участками генов. Эволюция – это изменение и наследование совокупности регуляторных участков генов организмов. Чтобы создать нить ДНК человека, состоящую из определённой последовательности генов, природе понадобилось более трёх миллиардов лет. Поэтому быстро восстановить такую нить из её обрывков, образовавшихся после смерти организма, теоретически невозможно.

Эволюция живых существ шла от менее совершенных к более совершенным, от простых к более сложным. Под этим подразумевается возрастающая способность

живых существ противостоять (адаптироваться) повреждающим факторам среды обитания.

Два закона обеспечивают эволюцию:

дарвинизм – закон естественного отбора организмов;

неодарвинизм – закон естественного отбора групп организмов.

Выживают наиболее приспособленные организмы и группы организмов.

Есть признаки неслучайной – сложной – изменчивости ДНК зародышевых клеток в мейозе, а значит, и в эволюции, на фоне всё более и более обособляющегося саморазвития генома. Следовательно, ДНК кодирует внеДНКовые механизмы, способные усложнённо и не вполне случайно изменять саму ДНК зародышевых клеток. В определенном смысле геном самодостаточен, индуцируя свою собственную изменчивость. Неудачные изменения отбраковываются естественным отбором.

В эволюции человека в течение 5-7 миллионов лет лидером является область человеческого ускорения HAR1. Можно представить себе, что даже единичные, особо благоприятные мутации в этой области дали мощный толчок развитию головного мозга будущего человека. Такой мозг мог стать мотором, обеспечивающим позитивную селекцию новых мутантных генов, которые способствовали быстрому прогрессу других частей организма, обеспечивающих выживание существ с таким мозгом. Этому соответствовало возникновение многочисленных других HAR. Такую взаимозависимость событий можно было бы назвать **правилом генного лидера в эволюции человека**. Следовало бы допустить, что появление 18 новых букв в HAR1 в течение 5-7 млн. лет могло произойти не потому, что в HAR1 участились мутации, а потому, что здесь отношение позитивной селекции мутантных генов к негативной сдвинулось в пользу позитивной селекции.

В заключение хотелось бы подчеркнуть некоторые важные черты биологических событий, рассмотренных в этой статье и ранее – в предыдущем исследовании (Борис Берель. Искушение верой и генетика альтруизма. – С.-Пб.: Ретро, 2008).

В эволюции: создание ДНК, создание внеДНКовых структур и процессов – мейоза и рекомбинации хромосом, обеспечивающих не случайную по локализации аутоизменчивость ДНК и наследуемость генов под контролем естественного отбора.

В развитии индивидуального организма из оплодотворённой яйцеклетки: постепенное развертывание («раскручивание») с помощью факторов транскрипции информации, содержащейся в ДНК, и в результате – прочтение всех генов, кодирующих белки тела.

Во взрослом организме: управление функциональной активностью генов со стороны ряда регуляторных механизмов на всех уровнях, начиная с транскрипции и кончая построением надмолекулярных структур. Точное обеспечение меняющейся функциональной активности рабочих органов организма.

В обществе: управление активностью генов альтруизма и эгоизма (перепрограммирование гетерозиготных индивидуумов) со стороны общества для обеспечения социальной адаптации и социальной активности личности.

Эволюция создает программы развития индивидуальных организмов.

Самоизменяющиеся виды живых существ движутся по целине окружающей природы «узкими колоннами», прокладывая «новые пути». Естественный отбор отсекает мутантов-неудачников, сошедших с дороги, а колонны продолжают движение, вовлекая в свою орбиту удачные мутации. Сущность жизни самодостаточна и для своего развития, чем далее, тем более не нуждается во внешнем высшем вмешательстве.

Эволюция жизни осуществляется не по программе и не имеет цели, однако гены, кодирующие социальное поведение каждого человека – гены альтруизма и эгоизма – создают предрасположенность развития определённых общественных формаций.

Более того, молекулярная генетика уже представила доказательства своей способности целесообразно вмешиваться в изменчивость и наследуемость генов человека.

Человек не только разумный, но и добрый не только адаптируется к среде обитания, он переделывает, адаптирует среду обитания к себе. Он близок к тому, чтобы с помощью молекулярной генетики улучшать свою собственную биологическую генетическую природу и социальное поведение. Технология тестирования генов альтруизма и эгоизма в соматических клетках, преимплантационная диагностика и евгеника на стадии самых ранних эмбрионов – это только первые шаги на таком пути.