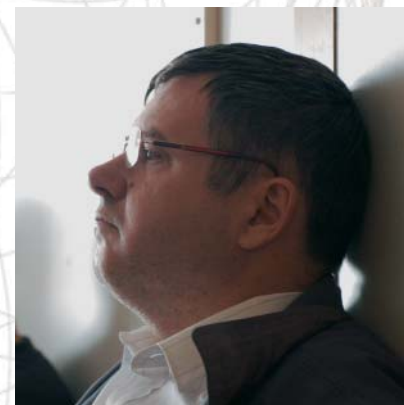


Николай КОЛЧАНОВ

Ловчие *сети* эволюции

Каждый раз, когда имеешь дело с удивительным явлением, названным нами жизнью — будь то биосфера, цветок или клетка, — поражаешься сразу нескольким вещам. Во-первых, богатству и бесконечному многообразию жизненных проявлений. Во-вторых, тому, что в основе этого многообразия лежит относительно небольшое, ограниченное число составных элементов. И уже в-третьих, точнейшей настройке и ювелирной работе тех механизмов, благодаря которым косная материя претворяется в живую трепещущую плоть. Любое живое — будь то биосфера, цветок или клетка — представляет собой сложную систему, состоящую из множества компонентов: есть исполнители на разных уровнях, и есть элементы, осуществляющие «руководство» жизненными процессами. Так вот, у организмов жизнедеятельность регулируют именно гены. Об изменениях этой генетической компоненты регуляции в ходе эволюции и пойдет у нас речь.

Жизнь устроена на принципах генократии



КОЛЧАНОВ Николай Александрович — член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, заместитель директора Института цитологии и генетики СО РАН, заведующий лабораторией теоретической генетики ИГиГ СО РАН, профессор кафедры цитологии и генетики Новосибирского государственного университета

Кит свинье — товарищ?

Любимое занятие эволюционных биологов — строить филогенетические (от греч. *phylon* — племя, род) деревья. Причем используются тут разные принципы: можно обратиться к внешнему и внутреннему морфологическому сходству, а можно и к сходству генетическому. И вот что интересно: ближайшие родственники, с молекулярной точки зрения, оказываются такими же морфологически далекими, как слон и москья! С другой стороны, такие морфологически далекие формы, как кит и свинья, имели в обозримом эволюционном прошлом общего предка. Слон приходится молекулярным «кузеном» крошечному прыгунчику, а экзотический трубкозуб — «двоюродным братом» ластоногому ламантину. Откуда же берется эта огромная разница во внешнем облике и образе жизни?

На этот вопрос можно ответить кратко: важно не «что», важно — «как»! Морфологические изменения в процессе эволюции в значительной степени происходят за счет изменения регуляторных систем, т. е. изменения в управлении. И осуществляться это может двояким путем: или за счет мутаций, затрагивающих работу регуляторных районов генов, или за счет изменения взаимодействий между самими генами.

Якорь для плазмодия

Что касается первого способа, то хочется отметить, что геномы организмов, особенно многоклеточных, прямо-таки насыщены регуляторной ДНК. Участок ДНК, который отвечает за активацию и работу одного гена, может быть в 10, 20, а иногда и в 50 раз больше, чем сам кодирующий ген! Чем вызвано появление столь мощной регуляторной машины? Тем, что один и тот же ген должен по-разному работать в разных клетках, тканях и органах. Поэтому, в зависимости от конкретной клеточной ситуации, определенные регуляторные белки связываются со специфическими регуляторными участками, и в результате формируются характерное для данной клетки «расписание» и своя интенсивность работы гена.

Что же могут дать организму и виду мутационные изменения в районах регуляторной ДНК? Да что угодно — вплоть до невосприимчивости по отношению к малярии! У африканцев, в отличие от европейцев, в результате маленькой точечной мутации в регуляторном районе не работает ген, ответственный за наработку белка, который входит в состав мембраны эритроцитов, красных кровяных телец. Эритроцит при этом будет функционировать чуть-чуть похуже, зато малярийный плазмодий не сможет использовать этот белок как якорь, чтобы зацепиться и внедриться в клетку. Нет белка — нет и малярии!

Почему африканцы не болеют малярией? Потому что они живут без якоря! За который она могла бы зацепиться

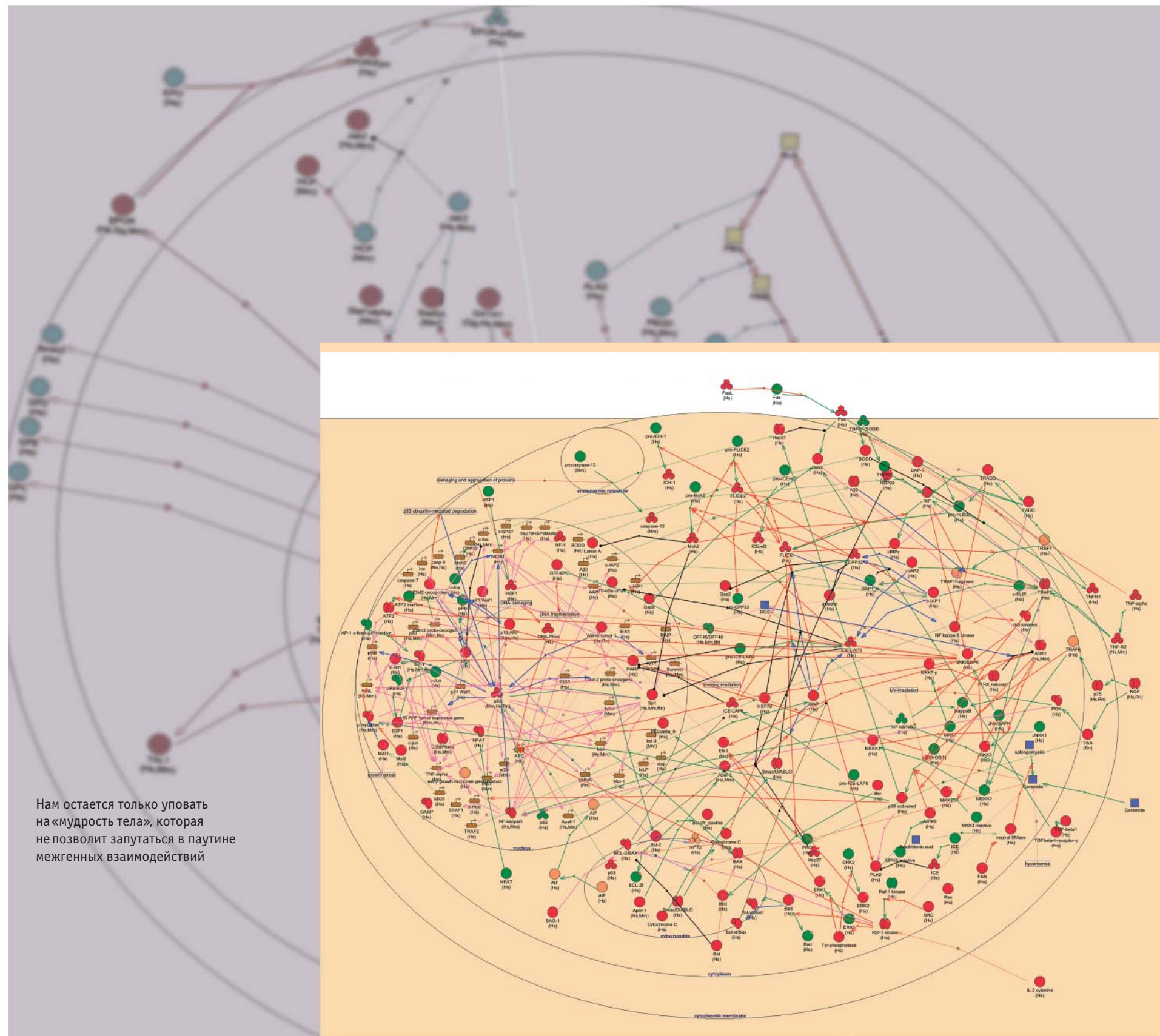
Кстати, изменения в регуляции активности генов происходят в результате как «собственных» мутаций, так и горизонтального переноса чужого генетического материала, что наиболее характерно для бактериального мира. Но в любом случае такие регуляторные мутации могут иметь очень серьезные последствия для микроэволюционных процессов, идущих в пределах больших и малых популяций.

Генные сети

Говоря о втором типе регуляторных мутаций, нам нужно ввести новое понятие — генная сеть. Этим словосочетанием обозначают ансамбль согласованно работающих генов, который контролирует протекание определенных (биохимических, физиологических и т. п.) процессов в организме. У непосвященного человека при взгляде на модель даже простенькой генной сети с ее паутиной межгенных связей и взаимодействий просто кружится голова. А занимается изучением структуры и динамики генных сетей очень молодая и очень «строгая» наука — информационная биология.

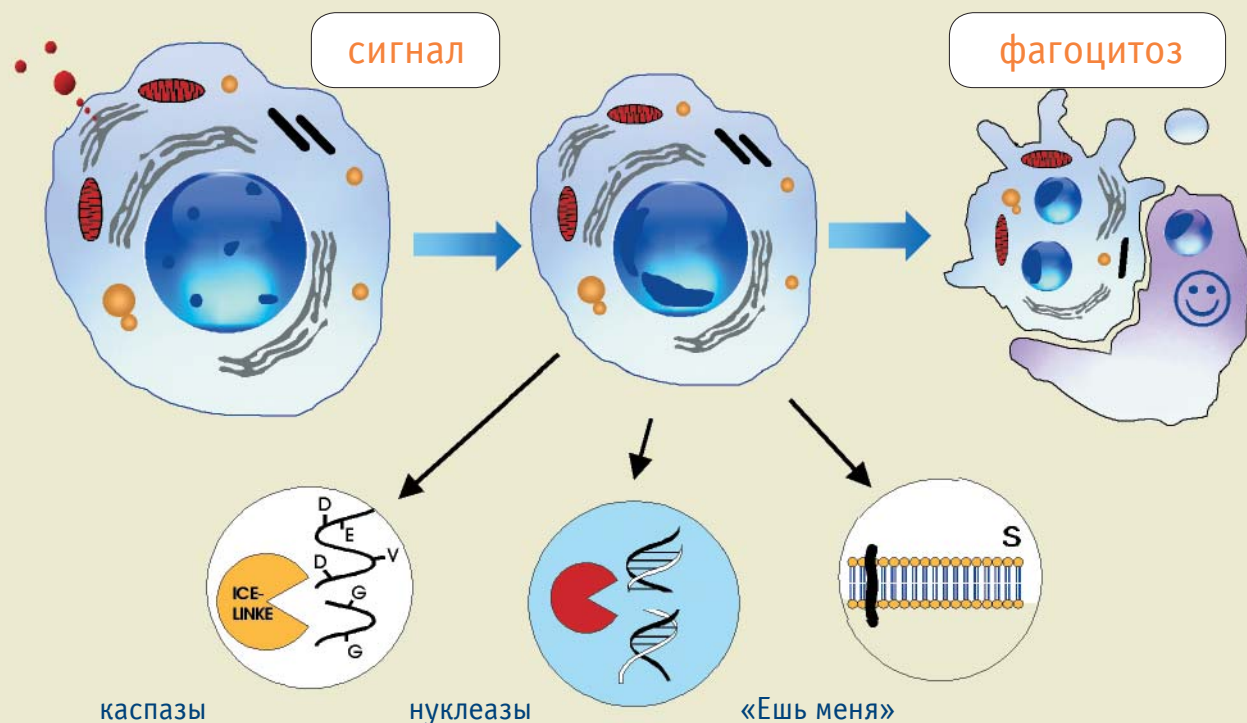
Возьмем, для примера, генную сеть, контролирующую апоптоз, или запрограммированную клеточную смерть. У клеток на мембране есть особые рецепторы, которые и принимают сигнал о самоуничтожении. Сигналом служит определенный белок: после присоединения белка к рецептору в клетке запускается механизм суицида. Зачем все это? Ну, во-первых, чтобы убрать все ненужные клетки, наработанные в ходе развития, — примерно так же, как скульптор отсекает все лишнее с глыбы мрамора. Этот процесс необходим, в частности, для формирования полноценного головного мозга у млекопитающих.

Вторая функция апоптоза у позвоночных (и, разумеется, человека) — уничтожение раковых клеток, обнаруженных иммунной системой.



Всем, думается, понятно, что делать это архиважное дело желательно как можно быстрее и с наибольшей эффективностью. И вот здесь мы вплотную подошли к понятию «система с положительной обратной связью».

Когда суицид — благо? Если самоубийца — раковая клетка, а самоубийство — *апоптоз*



При мутации центрального регулятора и родная мама не узнает свое потомство

Осторожно — лавина!

В системах с положительными обратными связями достаточно небольшого возбуждения на входе, чтобы получить на выходе быстрый лавинообразный эффект, на несколько порядков превышающий интенсивность первоначального сигнала. Нужно просто стронуть с места камешек... В случае апоптоза это означает, что некоторая масса белка, связавшаяся с рецептором, моментально запускает целый каскад необратимых клеточных реакций.

А теперь представьте себе, что где-то в генной сети произошла мутация, ускоряющая работу этого каскада. Или запускающего его на другой стадии развития организма. В результате мы можем получить выраженные морфо-функциональные изменения в организме особи, самым серьезным образом влияющие на ее будущее.

Как правило, все генные сети организованы так, что имеется один центральный регулятор. И если мутация происходит в этом центральном звене, то весь комплекс скоординированных генов (число которых может доходить до сотни!)

начинает сразу же работать по-другому. Такая системная мутация может, в конечном счете, приводить к одновременному изменению множества признаков. А еще ведь существуют так называемые генные сети-интеграторы, которые способны координировать целый комплекс других генных сетей! То есть конечный ре-

зультат подобных масштабных мутаций, образно говоря, и родная мама не узнает.

Но, как всегда, у медали есть две стороны: наряду с системами, обладающими механизмом положительной обратной связи, существуют таковые и с отрицательной обратной связью.

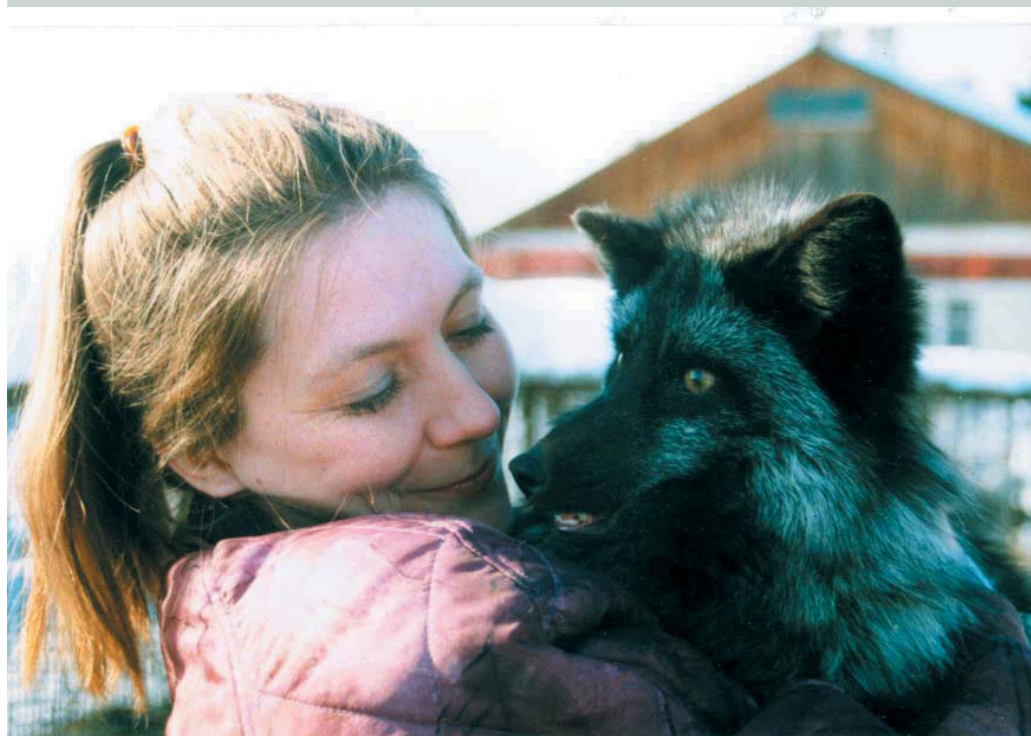


Плюс поменяем на минус

Этот тип взаимодействий обеспечивает постоянство различных физиологических параметров в организме, причем иногда в очень жестких рамках. Настоящее прокрустово ложе: мало — растянем, велико — обрежем. В качестве примера возьмем натрий: его нормальная концентрация в плазме крови — 150 миллиэквивалент на литр, причем малейшие отклонения приводят к судорогам и гибели человека. Если это значение по каким-то причинам начинает меняться в ту или иную сторону, то определенные системы получают сигнал, который и включает механизмы, быстро возвращающие концентрацию в норму.

А что случится при возникновении мутации в каком-то звене подобных механизмов? Например, мутации, нарушающей стабильность гемоглобина и тем самым снижающей его «нормальные» количества? Благодаря отрицательной обратной связи, в организме просто увеличится скорость биосинтеза этого продукта. И все опять будет в той же спасительной норме! А вот сам факт наличия такой мутации окажется при этом «замаскирован» и практически незаметен невооруженному взгляду. Но незаметен лишь в обычных условиях — сделаем себе зарубку на память.

Если требования среды настолько жестки и бескомпромиссны, что «шаг влево, шаг вправо считается побегом», — вся изменчивость обязательно уйдет в «подполье»



Разноноготь депает писиц добрыми

Разобравшись с этим, сформулируем следующую задачу. Предположим, что в популяции одновременно присутствуют две особи, причем у одной из них есть управляющий контур с отрицательной обратной связью, а у второй такого нет. Далее предположим, что обе они получают мутацию. Что произойдет в этом случае?

Когда минус в плюсе

Уточним условия задачи: допустим, что, согласно требованиям данной окружающей среды, какой-то параметр организма (обозначим его буквой X) должен иметь вполне определенное значение. Ясно, что особи с отрицательным регуляторным контуром будет проще соблюдать поставленные средой условия. Это значит, что она обладает большей приспособленностью — другими словами, шансов прожить долгую и счастливую жизнь и оставить потомство у нее окажется больше.

Именно такие особи могут постепенно стать нормой в популяции, вытеснив менее приспособленных сочленов. В условиях постоянной среды в результате

После общения с этим черно-бурым другом человека становишься убежденным сторонником искусственных мехов

действия стабилизирующего отбора, принцип которого сформулировал известный русский биолог И. И. Шмальгаузен, отрицательные обратные связи должны усиливаться. Польза, извлекаемая при этом, несомненна: мощные отрицательные связи делают существование вида более «надежным», и, в какой-то степени, более независимым от окружающей среды. А теперь, кстати, вспомним — что случится с появляющимися за это время мутациями по параметру X? Правильно, вся изменчивость уйдет в скрытое состояние.

Еще раз подчеркнем: такие процессы происходят в популяции только при стабильных внешних условиях. Но что в нашем мире постоянно? Среда изменилась, и мы сталкиваемся со следующим типом отбора — движущим.

Эволюционные качели

В этом варианте преимущества получают те, у кого обратная связь послабее. Нужна большая изменчивость: авось, кому-то повезет, и он угодит Ее Величеству Среде. В конце концов, после срыва контуров обратной связи, вскрывается, как консервная банка, вся замаскированная дотоле изменчивость. В популяции появляются особи со значительными отклонениями от нормы. К слову, уйти от «старой» нормы легче всего, если впасть в крайность и поменять «минус» на «плюс». То есть в том случае, если в популяции возникнут мутации, приводящие к появлению контуров с сильными положительными обратными связями. Тогда даже небольшие отклонения в нужную сторону будут тут же усилены, а затем подхвачены отбором. И популяция с такой скоростью рванет в светлое будущее, что только пятки засверкают!

Таким образом, фактически мы имеем настоящие «эволюционные качели», представляющие собой последовательное чередование стабилизирующего и движущего отбора.

А в качестве лирического отступления давайте остановимся на крайнем типе движущего отбора, который назван дестабилизирующим.

Ничего нет тайного,
что не стало бы явным.
Придвижущем отборе
замаскированная
изменчивость вскрывается
как консервная банка

Ласковая пятнистая разноногая лисица

Этот чудо-зверь — не герой детского комикса, а вполне реальное существо, выращенное в питомнике новосибирского Института цитологии и генетики в результате многолетних экспериментов по одомашниванию, проводимых под руководством академика Д. К. Беляева.

Всего лишь за 10–15 поколений из агрессивных хищников удалось получить реальных соперников обычным Шарикам и Васькам. Но, как обычно бывает в жизни, за все надо платить. Такой платой стали значительные отличия новоявленных «друзей человека» по сравнению с диким «прототипом»: у многих появились белые пятна на шкурках, характерные для домашних животных, заостренные, «собачьи», уши, удлиненные задние лапы и т. п. Генетические исследования этого феномена только начинаются, однако и сейчас можно сделать вполне определенные выводы.

Что такое отбор по поведенческим признакам? По сути, это отбор по самому верхнему уровню нейро-эндокринной регуляции в организме. И при срыве этих регуляторных контуров «высокого полета», очевидно, изменятся и регуляторные системы нижележащих иерархических уровней. В результате на выходе мы можем получить многократно усиленную изменчивость. Понятное дело, что такой тип отбора наблюдается только у высших форм животных, обладающих развитой нервной системой.

Количество — в качество

А теперь вернемся к начальному звену наших рассуждений и оценим сложность реально существующих генетических систем.

Возьмем обычного обитателя нашего кишечника — очень популярную у биологов кишечную палочку. В одном из ее циклов биосинтеза можно выделить примерно 130 метаболических процессов, которыми

управляют почти 2 тысячи (!) регуляторных процессов. Получается, что даже у достаточно «простой» бактерии работает совершенно фантастическое количество регуляторных систем, работающих на очень малом базовом фундаменте. Настоящая ловчая сеть для эволюционного прогресса, сплетенная стабилизирующим отбором за столь длинную историю существования жизни.

Кстати сказать, кишечная палочка с ее 4-мя тысячами генов смотрится вполне солидно рядом с метаплазмой гениталий, поражающей половые пути человека. У этой крошки всего 470 генов — это число, похоже, очень близко к тому генетическому набору, который способна иметь минимальная бактериальная клетка. Все, что сверх этого количества, — уже «роскошь», предназначенная обеспечить устойчивое существование организма не в самых благоприятных условиях внешней среды. Схожее с кишечной палочкой количество генов имеют и остальные одноклеточные.

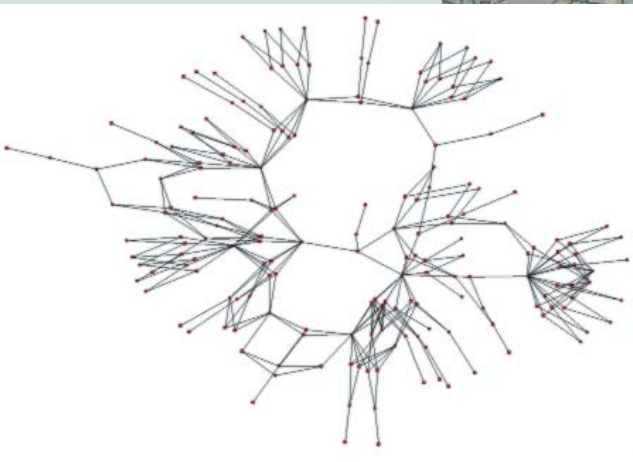
Скачок в генной массе отмечается лишь при появлении феномена многоклеточности, это уже совсем другой порядок — 30–40 тысяч генов. Но самое обескураживающее для Homo sapiens заключается в том, что в целом по количеству генов мы не очень-то отличаемся от какой-нибудь рыбки, не говоря уже о мышке. Про обезьяньих родственников не стоит и вспоминать...

Но, повторимся еще раз, важно не «сколько», важно — «как»! Ясно, что наше замечательное сознание, давшее нам небывалую в естественной истории автономность от окружающей среды, наш прекрасный облик — все это следствие не количественного нарастания массы генов, но перехода взаимоотношений между ними на новый качественный уровень. И посему — да здравствует генократия, чье мудрое управление позволило человечеству на законных основаниях считать себя венцом прогрессивной эволюции.

ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ
у кишечной палочки:
РЕГУЛЯТОРНАЯ КОМПОНЕНТА



ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ
у кишечной палочки:
МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КОМПОНЕНТА



Засилье генной бюрократии
у кишечной палочки. Вот уж
воистину: на одного с сошкой —
пятнадцать сложкой!

**От рыб человек
не очень-то
и отличается.
Во всяком случае,
по количеству генов**

Сергей ШЕСТАКОВ

Трансгенные родственники

В представлении простого обывателя ГМО — генетически модифицированные организмы — стоят где-то между Дракулой, клонированием Гитлера и СПИДом. Эта «страшилка» конца второго тысячелетия возникла благодаря любви бульварной прессы к дешевым сенсациям. Между тем успехи генной инженерии действительно впечатляют. Но мало кто знает, что в своих работах генные инженеры лишь прилежно следуют примеру природы. Именно она с незапамятных времен использовала в эволюционных целях метод *горизонтального переноса генов* между неродственными организмами.

На заре жизни, до появления полового процесса, естественный трансгенез был одним из основных способов быстрой и радикальной модификации живых существ. И по мере развития и усложнения жизни этот способ передачи генетической информации не потерял своего значения.

Сравнительный анализ уже расшифрованных геномов показывает, что, по большому счету, все мы — бактерии, растения, животные — «горизонтальные» родственники, поскольку являемся носителями чужеродных генов.

Что же дает организм, и, в более широком смысле, эволюции естественный трансгенез? Можно ли заполучить чужие гены, съев трансгенную грушу?

Чем будут для человечества генетически модифицированные организмы — благом или очередным ящиком Пандоры?

Отвечать на эти вопросы в нашем журнале будет академик Сергей Шестаков.

