ISSN 0233-7657. Біополімери і клітина. 2007. Т. 23. № 1

Геном эукариотов: на пути прочтения от альфы до омеги

Рецензия на книгу Т. Ю. Колотовой, Б. Т. Стегния, И. Ю. Кучмы Н. В, Дубининой, А. Н. Головко, Ю. Б. Чайковского и Ю. Л. Волянского «Механизмы и контроль перестроек генома эукариот» (Харьков: «Коллегиум», 2004.—263 с.)

В 1984 году особенное внимание отечественных генетиков привлекли две публикации. Одна из них специально написана для журнала «Science« Барбарой МакКлинток на основе ее Нобелевской речи, посвященной открытию мобильных элементов генома [1]. Во второй — всеобъемлющей монографии московского профессора Р. В. Хесина суммированы многочисленные накопленные к тому времени результаты изучения мобильных элементов, объединенные понятием «Непостоянство генома» [2]. Эти публикации — яркая веха на пути развития генетики, сменившая парадигму исследований от понимания генома как некой статичной структуры, состоящей из совокупности отдельных генов, изучаемых первоначально по отдельности (стартовая концепция: один ген—один фермент), до восприятия пластичности в организации генома, меняющегося по каким-то законам в зависимости от потребностей клетки и условий ее функционирования. Оказалось, что динамические свойства генома определяют важные биологические функции. Они охватывают и необходимость поддержания гомеостаза клетки за счет возможности развития различных приспособительных реакций, и возникновение генетических заболеваний, включая сбои в контроле над поведением генома, например, при раке, и процессы видообразования и эволюции видов.

Спустя 20 лет, в разгар постгеномной эры, оперирующей α-буквой генома, или знанием полного генетического текста многих организмов, в Харькове выходит в свет рецензируемая книга. Это — коллективный труд специалистов, своевременно поставивших цель обобщить и проанализировать результаты, накопленные на пути изучения букв алфавита, с помощью которого написан геном как Книга Жизни.

В качестве уже последующей β-буквы геномного алфавита читатель и может воспринимать проанализированную авторами способность генома к перестройкам своей, казалось бы, первозданно канонической структуры. Как, когда и почему эти перестройки происходят и каковы их биологические последствия, а также существует ли некий перестроечный код и каковы его элементы? Изучение возможности ответить на эти вопросы и составило цель представляемой книги.

Поскольку изменение локализации мобильных элементов в геноме, как выяснилось, вело к расширению разнообразия фенотипов при неизменном генном составе, стало ясно, что увеличение кодирующей емкости геномов возможно не только на основе увеличения размеров кодирующих последовательностей, но и за счет пространственной комбинаторики элементов генома. Под пристальное внимание попадают помимо мобильных элементов различные *цис-* и *транс*-факторы сайт-специфических процессов геномного уровня, механизмов активации этих факторов, способов их комплексообразования, способов рекрутирования соответствующих факторов к местам локальных перестроек в геноме, способов сайленсинга или того, как сделать эти факторы молчащими. Отсюда ясно, что способность генома к перестройкам должна быть запрограммированной. То, что это действительно так, раскрывает первая глава книги, призванная показать, что иммунный ответ клетки на каждый из

© Е. И. ЧЕРЕПЕНКО, Д. Н. ГОВОРУН, 2007

бесконечного числа антигенов — это результат активации лишь определенных *цис-транс*-элементов в свое время и в своем месте. Гипермутационный процесс, сопровождающий локальные перестройки на основе этих элементов, усиливает разнообразие продуктов на выходе перестроек, определяя тем самым возможность отбора наиболее подходящей макромолекулы для данного иммунного ответа.

Другим примером обеспечения большого разнообразия фенотипов и возможности выбора наиболее приспособленного из них к данным условиям является мейотическая рекомбинация. Ей посвящена вторая глава книги. Использование такого объекта, как дрожжи, позволило выявить, что мейотическая рекомбинация является, по сути, реакцией генома на стресс, преодоление которого связывается с возможностью возникновения таких геномных реорганизаций, которые определяют наиболее оптимальный для данных условий фенотип. Описаны закономерности и суммированы данные изучения этого процесса у самых различных организмов.

Однако запрограммированные геномные перестройки — это формат работы генома не только на разнообразие, но и на контроль эффективности использования соответствующего генетического материала. Среди 10 миллионов видов нашей экосистемы есть простейшие организмы, сплошь покрытые волосяными образованиями. Они так и называются — реснитчатые. Интересно устроен их геном, представленный макро- и микроядрами. Связано это с тем, что для продления рода они используют два пути: бесполое и половое размножения. Ясно, что при бесполом размножении макроядру, как бы выполняющему роль соматического ядра, не нужны детерминанты пола, и геном реорганизуется так, что все, что не нужно для жизнедеятельности данного организма, из генома выбрасывается. Это происходит по строгим правилам. В книге показано, что данная модель предоставляет уникальные возможности изучения закономерностей и механизмов, осуществляющих процесс, с помощью которого происходит диминуция хроматина.

Как же геном узнает, когда ему надо перестраиваться? В своей Нобелевской речи Б. МакКлинток отметила: «мы ничего не знаем, однако, о том, как клетка чувствует опасность и способствует формированию нужного ответа».

По прошествии 20 лет авторы рецензируемой книги суммировали данные, показывающие, что именно эпигенетические модификации делают геном чувствительным органом поломок, возникающих в клетке. Эту сформировавшуюся в последнее время обширную область эпигенетических исследований, подробно описанную в книге, можно рассматривать как следующую, согласно принятому клише, γ-букву геномного алфавита. В книге наряду с описанием биологической роли охарактеризована природа этих модификаций как на уровне ДНК, так и на уровне гистонов (гистоновый код), механизмы их возникновения и стирания, а также приведены факты эпигенетического наследования.

Итак, запрограммированные перестройки генома — доказанный факт. Может ли геном вовлекаться в незапрограммированные процессы перестроек? Как показано в книге — может. Во-первых, запрограммированные события с какой-то долей вероятности могут пойти не по первоначально утвержденному сценарию и привести к неожиданному результату. Во-вторых, оказалось, что геном устроен так, что при отклонениях, вызванных какими-то непредвиденными стрессовыми условиями, он реализует механизмы своей пластичности, позволяющие клетке эффективно уклоняться от удара. В специальной главе книги показано, что механизмы этой пластичности основаны на тех же принципах, что и запрограммированные перестройки. (Удивительно, но такое поведение генома напоминает поведение всего организма, развивающего общий адаптационный синдром Селье на основе перестройки работы элементов различных систем организма.) Материал, рассмотренный в книге, поднимает также вопрос о возможности перестроек генома в случае такого процесса, как регенерация печени млекопитающих.

В целом книга охватывает большой экспериментальный материал, выполненный с привлечением различных объектов: дрожжи, дрозофила, растения, реснитчатые, млекопитающие. При компактном изложении подразумевается, что читатель (пусть даже и студент) знаком с основными навыками работы с подобными объектами. В противном же случае отсутствие в книге ряда детализаций (например, почему и как антитела делятся на классы) затрудняет, на наш взгляд, ее восприятие. Такой же эффект вызывает отсутствие в книге списка и расшифровки используемых сокращений как фактически второго языка книги. Более того, имеются технические погрешности: в пределах страницы (22, 23) — ремоди*л*ирование и ремоде*л*ирование хроматина; *in vitro*, *in vivo* — по-латыни,

ин цис, *ин транс* — по-русски; вначале используется термин (например, хоминг), ниже в тексте дается его объяснение; вольная передача произношения — белки группы Polycomb — это поликаум, а не поликомб, как в тексте (также хоуминг, фэйзинг сайленсинг и т. п.). Иллюстрации книги совершенны, но подписи к ним, к сожалению, — не всегда (не догадаться, что такое Р-нуклеотиды, рис. VIII). Кроме того, индексация материала такого серьезного труда значительно повысила бы КПД его усвоения. Однако все это не отражается на качестве книги.

Рецензируемая работа представляет большой интерес не только в связи с анализом материала, раскрывающего принципы генетической пластичности, но и возможностью постановки новых вопросов, вероятно, важных при изучении новой буквы геномного алфавита. Это, по нашему мнению, касается изучения процесса мутагенеза, сопровождающего геномные перестройки. Описанные свойства «мутагеназ», транслизионных и терминальных полимераз, очевидно, не исчерпывают потенции клетки. Возникает вопрос о способности оснований ДНК к таутомерным переходам как источнике точечных мутаций. В условиях локальности синтеза, отсутствия масштабности редактирования и стрессового статуса клетки такой источник мутаций может стать биологически заметным.

Более того, не исключено, что подключение данных перестроечных процессов у прокариотов может стать импульсом по-новому взглянуть на проблему и подойти к изучению следующей буквы геномного алфавита у эукариотов. У прокариотов распространено явление белкового сплайсинга. С одной стороны, интеины как факторы, обладающие свойством хоуминга в геноме, возможно, являются элементом перестроечного кода генома. С другой стороны, если интеины окажутся теми белками, которые защищают мишени от связывания с антибиотиками [3], то может открыться еще один путь для изучения связи между сенсорным аппаратом клетки и индукцией геномных перестроек, вероятно, в своем специфическом для эукариотов виде.

Несомненно, что публикация данной книги относится к классу заметных событий в отечественной генетике и является важной для многих специалистов и студентов.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *McClintock B.* The Significance of responses of the genome to challenge // Science.—1984.—226.—P. 792—801
2. *Хесин Р. Б.* Непостоянство генома.—М.: Наука, 1984.—472 с.
3. *Сидоренко С. В., Тишков В. И.* Молекулярные основы резистентности к антибиотикам // Успехи биол. химии.—2004.—44.—С. 263—306.

Е. И. Черепенко,
Д. Н. Говорун
Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины